



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA POLITÉCNICA

COMPOSTOS ESTROGÊNICOS EM ÁGUA PARA ABASTECIMENTO HUMANO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE RISCO

Deisi Nunes de Souza

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da
Universidade Federal da Bahia como requisito
parcial para a obtenção do título de Mestre em Meio
Ambiente, Águas e Saneamento.

Orientadora: Profa. Dra. Gemima Santos Arcanjo

Salvador

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA POLITÉCNICA

COMPOSTOS ESTROGÊNICOS EM ÁGUA PARA ABASTECIMENTO HUMANO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE RISCO

Deisi Nunes de Souza

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Meio Ambiente, Águas e Saneamento.

Orientador: Profa. Dra. Gemima Santos Arcanjo

Salvador

2023

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Souza, Deisi Nunes de
Compostos estrogênicos em água para abastecimento humano: uma revisão sistemática e análise de risco / Deisi Nunes de Souza. -- Salvador, 2023.
87 f.

Orientador: Profa. Dra. Gemima Santos Arcanjo.
Dissertação (Mestrado - Mestrado em Meio Ambiente, Águas e Saneamento) -- Universidade Federal da Bahia, Escola Politécnica, 2023.

1. Toxicidade. 2. Estrogenicidade. 3. Potência relativa. 4. Saúde humana. 5. Água potável. I. Arcanjo, Profa. Dra. Gemima Santos. II. Título.



Deisi Nunes de Souza

COMPOSTOS ESTROGÊNICOS EM ÁGUA PARA ABASTECIMENTO HUMANO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE RISCO

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente

GEMIMA SANTOS ARCANJO

Data: 07/07/2023 09:33:35-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.ª Dra. Gemima Santos Arcanjo
Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

LUCIANO MATOS QUEIROZ

Data: 07/07/2023 09:55:49-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luciano Matos Queiroz
Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

ANDRE LUIZ ANDRADE SIMOES

Data: 09/07/2023 09:58:15-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. André Luiz Andrade Simões
Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

ANN HONOR MOUNTEER

Data: 10/07/2023 08:40:21-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.ª Dra. Ann Honor Munteer
Universidade Federal de Viçosa

Salvador
06 de julho de 2023

A Felipe e Maya, pelo amor e espera incondicionais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me guiado por todos os caminhos para que eu chegasse até aqui. A minha fé e espiritualidade me conduziram com resiliência e resignação em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Ena e Douriedson, por tudo que fizeram por mim e ainda fazem. Por me amarem, me ajudarem e me incentivarem em todas as minhas decisões. A minha irmã, Daiane, por se fazer presente mesmo com a distância de todos esses anos, por ter me convencido a fazer o processo seletivo do mestrado em um momento tão improvável e por sempre ter acreditado que eu conseguiria. Agradeço também por ter agraciado as nossas vidas com uma nova vida: Miguel!

A minha querida orientadora, Prof.^a Gemima Arcaño, por ter pacientemente me conduzido no desenvolvimento desta pesquisa e pela compreensão direcionada a mim em muitos momentos durante esta trajetória. Sou muito grata por nossos caminhos terem se cruzado e pela oportunidade de aprendizado ao seu lado, Professora.

Ao Prof. André Simões (UFBA), ao Prof. Luciano Matos (UFBA) e a Prof.^a Ann Honor (UFV), por todas as contribuições dadas ao meu trabalho. Me sinto privilegiada e muito contente por ter sido avaliada por pesquisadores e professores excepcionais como vocês.

Gostaria de agradecer também a toda equipe do Consórcio de Desenvolvimento Sustentável do Território de Irecê, em especial aos meus colegas Grazi e Rayan, pela compreensão e apoio para que eu conseguisse gerenciar tudo. A parceria de vocês foi fundamental.

Ao grande amor da minha vida, Felipe. Eu sou grata por você fazer dos meus sonhos os seus, por segurar a minha mão incansavelmente, por todos os momentos compartilhados e por esse amor tão genuíno. Dividir os meus dias com você ainda é a minha melhor escolha.

A minha filha, Maya, por ter transformado a minha vida com esse amor transcendental. A mamãe continua tendo a certeza, como disse há alguns anos, que a minha maior contribuição para o mundo não é algo que eu produza, é quem eu crio: Você. Eu te amo, docinho!

E, por fim, não poderia deixar de enfatizar e agradecer aos meus pais, aos meus sogros, Emília e Gerson, e a Jamile, por serem extensão do meu amor à Maya. Saibam que para uma mãe conseguir realizar um feito deste ela precisa trabalhar muitas vezes mais. Sem vocês, minha rede de apoio tão acolhedora, eu não teria conseguido. Muito obrigada!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Fator de Avaliação (<i>Assessment Factor</i>)
AT	Tempo Médio (<i>Averaging Time</i>)
ATZ	Atrazina
BLYES	Exposição de Estrogênio Induzida por Levedura Bioluminescente (<i>Bioluminescent Yeast Estrogen</i>)
BPA	Bisfenol A
BT	Benzotriazol
BW	Peso Corporal (<i>Body Weight</i>)
CBZ	Carbamazepina
CE ₅₀	Concentração Efetiva a 50% dos Organismos
CFE	Cafeína
CL ₅₀	Concentração Letal a 50% dos Organismos
CPRG	Clorofenol Vermelho de β -galactosídeo (<i>Chlorophenol Red-β-D-Galactopyranoside</i>)
CSF	Fator de Inclinação do Câncer (<i>Cancer Slope Factor</i>)
DBP	Dibutil Ftalato
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DE	Desreguladores Endócrinos
DEHP	Di(2-Etilhexil) Ftalato
DEP	Ftalato de Dietila
DI	Entrada Diária (<i>Dialy Input</i>)
DWGL	Nível Diretriz de Água Potável (<i>Drinking Water Guideline Level</i>)
E1	Estrona
E2	17 β -Estradiol
E3	Estriol
ED	Duração da Exposição (<i>Exposure Duration</i>)
EE2	17 α -Ethinilestradiol
EEQ	Concentração Equivalente de 17 β -Estradiol

EF	Frequência de Exposição (<i>Exposure Frequency</i>)
ETA	Estações de Tratamento de Água
ETE	Estações de Tratamento de Esgoto
F	Fator de Contribuição Relativa da Exposição à Água
HQ	Quociente de Perigo (<i>Hazard Quotients</i>)
ILCR	Risco Carcinogênico Incremental ao Longo da Vida (<i>Incremental Lifetime Carcinogenic Risk</i>)
MEC	Concentração Ambiental Medida (<i>Measured Environmental Concentration</i>)
NOAEL	Nenhum Nível de Efeito Adverso Observado (<i>No Observed Adverse Effects Level</i>)
NOEC	Concentração Sem Efeito Observado (<i>No Observed Effect Concentration</i>)
NP	Nonilfenol
OP	Octilfenol
PNEC	Concentração Sem Efeito Previsto (<i>Predicted Non-Effect Concentration</i>)
PR	Potência Relativa
SZN	Simazina
TBZ	Terbutilazina
TCS	Triclosan
TDI	Ingestão Diária Tolerável (<i>Tolerable Daily Intake</i>)
TT	Toliltriazol
UF	Fator de Incerteza (<i>Uncertainty Factor</i>)
VTG	Vitelogenina
YES	Expressão de Estrogênio Induzida por Levedura (<i>Yeast Estrogen Screen</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fontes e caminhos potenciais de contaminação de águas superficiais e subterrâneas por compostos emergentes.	21
Figura 2 – Fluxograma da metodologia.	36
Figura 3 - Distribuição por país da quantidade de artigos científicos selecionados para a extração de dados.....	42
Figura 4 - Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos BPA, DEP, DEHP, DBP.....	45
Figura 5 - Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos E1, EE2, CBZ e TCS.....	48
Figura 6 - Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos OP, SZN, CFF e TBZ.....	49
Figura 7 - Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos NP, TT, ATZ e E2.....	50
Figura 8 - Risco à saúde humana, por país	57
Figura 9 - Risco da atividade estrogênica, por país.....	58
Figura 10 - Riscos à saúde humana e da atividade estrogênica dos compostos.....	60
Figura 11 - Risco carcinogênico dos compostos, por país.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Compostos estrogênicos em efluentes de estações de tratamento de esgoto.....	26
Tabela 2 - Protocolo definido na etapa de planejamento da ferramenta <i>StArt</i>	33
Tabela 3 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados <i>Web of Science</i> ®.....	34
Tabela 4 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados <i>SCOPUS</i> ®.....	34
Tabela 5 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados <i>PubMED</i> ®.....	35
Tabela 6 - Compostos estrogênicos dos quais foram coletadas concentrações na revisão sistemática.....	41
Tabela 7 – Valores de potência relativa e concentração equivalente de 17β-estradiol dos compostos estrogênicos.....	52
Tabela 8 – Valores de NOAEL dos compostos estrogênicos estudados.....	55

AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e/ou a divulgação total ou parcial da presente obra, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte.

Nome do Autor: Deisi Nunes de Souza

Assinatura do Autor: _____



Documento assinado digitalmente

DEISI NUNES DE SOUZA

Data: 29/08/2023 15:19:55-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Local: Salvador - BA

Endereço: Rua Aristides Novis, Nº 02 – 4º andar, Federação, Salvador – BA, CEP. 40210-630

E-mail: deisisouza@ufba.br

RESUMO

A degradação ambiental oriunda dos contaminantes de preocupação emergente, sobretudo dos desreguladores endócrinos, refere-se a um problema de segurança e sustentabilidade que atinge os sistemas de tratamento e distribuição de água para abastecimento humano. Um dos efeitos de maior preocupação dos desreguladores endócrinos é a atividade estrogênica, provocada por compostos capazes de imitar a atividade do hormônio natural feminino 17 β -estradiol (E2). O objetivo deste trabalho foi realizar a análise de risco à saúde humana (não-carcinogênico) e da atividade estrogênica (não carcinogênico e carcinogênico) provenientes da contaminação por compostos estrogênicos, via consumo da água de abastecimento humano. Para isso, foi construído um banco de dados das concentrações dos compostos quantificados em amostras ambientais reais de água de abastecimento humano coletadas em alguns países, através de uma revisão sistemática da literatura, com auxílio da ferramenta *StArt*. Dentre os 398 artigos científicos identificados nas bases de dados *Web of Science*®, *SCOPUS*® e *PubMED*®, 130 quantificaram compostos estrogênicos em água de abastecimento humano e 24 foram aptos para extração das concentrações, atendendo aos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 16 compostos para a análise de risco, E2, 17 α -etinilestradiol, estrona, atrazina, simazina, terbutilazina, cafeína, carbamazepina, triclosan, bisfenol A, nonilfenol, octilfenol, tolitriazol, di(2-etilhexil) ftalato, dibutil ftalato e ftalato de dietila. O risco à saúde humana foi classificado como alto para os compostos 17 α -etinilestradiol e di (2-etilhexil) ftalato, médio para dibutil ftalato, baixo para bisfenol A e insignificante para os demais compostos. Para as mesmas concentrações o risco da atividade estrogênica foi classificado como baixo apenas para o composto di(2-etilhexil) ftalato e insignificante para os demais compostos. Para nenhum dos estudos avaliados o risco carcinogênico foi inaceitável. A análise de risco indicou que o risco da atividade estrogênica foi inferior ao risco dos compostos, exceto para estrona e triclosan. De modo geral, o estudo identificou que os riscos calculados foram insignificantes para a maioria dos compostos nos países considerados. No entanto, no que diz respeito à atividade estrogênica, é importante calcular e avaliar o risco da atividade estrogênica considerando a mistura, uma vez que a presença de mais de um composto na amostra pode alterar o risco real.

Palavras-chaves: Toxicidade, estrogenicidade, potência relativa, saúde humana, água potável.

ABSTRACT

The environmental degradation arising from contaminants of emerging concern, especially endocrine disruptors, is a safety and sustainability problem affecting drinking water treatment and supply systems. One of the most important effects of endocrine disruptors is estrogenic activity, caused by compounds capable of imitating the activity of the natural female hormone 17 β -estradiol (E2). This work aimed to analyze human health risks (non-carcinogenic) and the risk of estrogenic activity (non-carcinogenic and carcinogenic) resulting from contamination by estrogenic compounds via the consumption of human water supply. For this, a database was constructed with the concentration of the compounds, quantified in real environmental samples of human water supply systems collected in some countries through a systematic review of the literature, using StArt as an aid tool. Among the 398 scientific papers identified in the databases Web of Science[®], SCOPUS[®] and PubMed[®], 130 presented concentrations of estrogenic compounds in samples of human water supply system, and it was possible to extract the concentration of 24 papers, which attended to the eligibility criteria. Sixteen compounds were selected for risk analysis: E2, 17 α -ethinylestradiol, estrone, atrazine, simazine, terbuthylazine, caffeine, carbamazepine, triclosan, bisphenol A, nonylphenol, octylphenol, tolyltriazole, di(2-ethylhexyl) phthalate, dibutyl phthalate and diethyl phthalate. Human health risk was classified as high for 17 α -ethinylestradiol and di(2-ethylhexyl) phthalate, medium for dibutyl phthalate, low for bisphenol A and insignificant for the other compounds. For the same concentrations, the risk of estrogenic activity was classified as low only for the compound di(2-ethylhexyl) phthalate and insignificant for the other compounds. For none of the studies, the carcinogenic risk was not unacceptable. Risk analysis indicated that the risk of estrogenic activity was lower than the risk of the compound for most compounds, except for estrone and triclosan. Overall, the study identified that the calculated risks were insignificant for most compounds in the countries considered in the review. However, with regard to estrogenic activity, it is important to calculate and evaluate the risk of estrogenic activity considering the mixture since the presence of more than one compound can change the actual risk.

Keywords: Toxicity, estrogenicity, relative potency, human health, potable water.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1	A gestão das águas.....	17
3.2	Poluição das águas	18
3.3	Os contaminantes de preocupação emergente.....	20
3.3.1	Desreguladores endócrinos	23
3.3.2	Atividade Estrogênica.....	24
3.4	Análise de risco	29
4	METODOLOGIA.....	32
4.1	Revisão sistemática.....	32
4.2	Análise de risco	35
4.2.1	Risco à saúde humana.....	36
4.2.2	Risco da atividade estrogênica	38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
5.1	Revisão Sistemática.....	39
5.2	Concentrações de compostos estrogênicos na água de abastecimento humano.....	43
5.3	Concentração equivalente de 17 β -estradiol dos compostos estrogênicos	51
5.4	Análise de Risco.....	53
5.4.1	Parâmetros utilizados na análise de risco.....	53
5.4.2	Risco à saúde humana e da atividade estrogênica.....	55
6	CONCLUSÕES.....	67
	REFERÊNCIAS.....	69

1 INTRODUÇÃO

Os contaminantes químicos de preocupação emergente são encontrados nos diferentes compartimentos ambientais em baixíssimas concentrações ($\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1}), oriundos das atividades antrópicas, como a geração incessante de efluentes líquidos e resíduos sólidos, e também de fontes naturais, presentes em algumas espécies de plantas (MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017). A magnitude dos efeitos desses contaminantes causados à biota e à saúde humana tem chamado a atenção da comunidade técnico-científica nas últimas décadas, principalmente devido às consequências causadas pelos contaminantes que podem atuar como desreguladores endócrinos (DE) (REIS FILHO; LUZIVOTTO-SANTOS; VIEIRA, 2007).

Os DE são responsáveis por alterações nos sistemas endócrinos dos animais, afetando diversos mecanismos essenciais de desenvolvimento e sobrevivência (LINTELMANN *et al.*, 2003). Alguns DE são encontrados em classes de produtos de higiene pessoal, produtos de limpeza, cosméticos e fármacos (TIJANI *et al.*, 2016). Uma das principais vias de condução desses contaminantes no meio ambiente é através dos sistemas convencionais de tratamento de efluentes e de água, onde não são devidamente monitorados e eficientemente removidos, devido ao fato, principalmente, de serem substâncias pouco regulamentadas na maioria dos países (BILA; DEZOTTI, 2007).

O efeito de maior preocupação dos DE é a atividade estrogênica, provocada por compostos capazes de imitar a atividade do hormônio natural feminino 17β -estradiol nos organismos, o que pode provocar efeitos como o aumento de doenças cardiovasculares e do risco de câncer de mama e próstata em seres humanos, a feminização em peixes machos e a alteração de características reprodutivas em espécies de animais aquáticos (MACIEL *et al.*, 2021; SOUZA, *et al.*, 2012). Alguns dos compostos com potencial de atividade estrogênica mais conhecidos são os hormônios naturais estrona, 17β -estradiol e estriol, o hormônio sintético 17α -etinilestradiol, e substâncias como nonilfenol e bisfenol A (RUTISHAUSER *et al.*, 2004).

Segundo Resende *et al.* (2017), no Brasil, a ocorrência de compostos estrogênicos, especialmente os hormônios naturais e sintéticos, nas matrizes aquáticas de esgoto bruto, esgoto tratado, água superficial e água subterrânea é significativamente superior comparada à ocorrência desses mesmos compostos em países como Estados Unidos, Canadá, Alemanha,

Reino Unido, dentre outros. O consumo intenso de fármacos, o descarte de efluentes sem tratamento em corpos d'água superficiais e a persistência desses compostos após os sistemas convencionais de tratamento, são alguns dos fatores que influenciam as concentrações de compostos estrogênicos encontradas demasiadamente nas matrizes aquáticas brasileiras, comparadas aos demais países (RESENDE *et al.*, 2017). A biodisponibilidade destes compostos no meio ambiente demanda estudos voltados ao diagnóstico dos potenciais riscos ambientais e à saúde humana, bem como às tecnologias de remoção desses agentes.

Para a tomada de decisões no que diz respeito à atividade estrogênica, a análise de risco atua como instrumento de gestão no controle de impactos ambientais, através da avaliação quantitativa da relação entre os níveis de concentração dos compostos e os efeitos adversos observados nos organismos expostos (USEPA, 1992). Essa importante técnica auxilia a determinação de valores guias para regulamentação de novas substâncias detectadas no ambiente e na identificação dos compostos de maior estrogenicidade (RANGEL-S, 2007).

Portanto, o presente trabalho está inserido no cerne da problemática dos compostos estrogênicos biodisponíveis na água destinada ao consumo humano, partindo dos seguintes pressupostos:

- i) A identificação desses compostos no ambiente obteve um recente diagnóstico quanto à magnitude dos efeitos adversos da atividade estrogênica aos diferentes organismos;
- ii) Esses contaminantes de preocupação emergente ainda não são regulamentados por instrumentos legais de qualidade da água no Brasil e na maioria dos países;
- iii) Os compostos estrogênicos são pouco monitorados e não são removidos eficientemente nos sistemas convencionais de tratamento de efluente e de água;
- iv) A documentação acerca da classificação do risco à saúde humana dos contaminantes estrogênicos é escassa.

Dessa forma, este estudo pretendeu identificar a ocorrência de compostos estrogênicos em água para abastecimento humano em alguns países ao redor do mundo, para determinar os respectivos riscos de cada composto e os riscos da atividade estrogênica, tornando-se, então, referência significativa de informações e dados para tomada de decisões, tanto por parte da comunidade científica como da sociedade em geral. Além disso, os resultados obtidos poderão direcionar estudos futuros sobre compostos estrogênicos que apresentaram maiores riscos dentre os compostos avaliados e, conseqüentemente, subsidiar a determinação de valores de referência para padrão de potabilidade no que diz respeito à estrogenicidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi realizar a avaliação quantitativa de risco à saúde humana e da atividade estrogênica proveniente da contaminação por compostos estrogênicos via consumo de água para abastecimento humano.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- Realizar uma revisão sistemática na literatura sobre a ocorrência de compostos estrogênicos em água para abastecimento humano de diferentes países.
- Identificar a concentração ambiental dos compostos estrogênicos em amostras de água de abastecimento humano por país.
- Quantificar e classificar o risco à saúde humana (não carcinogênico) em água de abastecimento humano para os países considerados.
- Quantificar e classificar o risco da atividade estrogênica (não carcinogênico e carcinogênico) de cada composto estrogênico.
- Comparar os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica para cada composto avaliado.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 A gestão das águas

A ciência de que a água é um direito ambiental, bem de uso comum da população e indispensável à subsistência de toda forma de vida é trivial desde o seu estabelecimento como recurso natural na Constituição Federal de 1988 (REBOUÇAS, 2003). De acordo com Reid *et al.* (2019), a distribuição das águas doces em lagos, rios e reservatórios, compreendem apenas 0,01% de toda água do planeta, atingindo uma área de 2,3% da superfície terrestre. Considerando os múltiplos usos da água doce e o aumento dos efeitos estressores sobre os recursos hídricos, é necessária a tomada de decisões e medidas que promovam a conservação e minimizem as tendências mundiais em torno da crise hídrica.

Para a Organização das Nações Unidas (ONU, 2018), a garantia do direito à água é de grande relevância para manutenção preventiva e corretiva da saúde, da pobreza e da sustentabilidade, e, por esse motivo, isto foi definido como Objetivo para o Desenvolvimento Sustentável (ODS 6) a ser atingido até o ano de 2030.

Na gestão das águas as maiores preocupações tratam-se do volume de água doce disponível para consumo e da crescente deterioração da qualidade dos mananciais, sejam subterrâneos ou superficiais. O relatório *The State of Climate Services 2021: Water* da Organização Meteorológica Mundial (*World Meteorological Organization*) (WMO, 2021) prevê que em 2050 aproximadamente 5 bilhões de pessoas no mundo não tenham acesso adequado à água durante um mês de consumo, valor este que ultrapassa a estimativa de 3,6 bilhões no ano de 2018. Diante da crise hídrica e das mudanças climáticas, faz-se necessário o alerta e a importância da universalização do direito à água em quantidade e qualidade.

A ocorrência e distribuição espacial da água no mundo acontecem de forma desigual frente ao volume disponível e à população. Segundo a Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA, 2020), no Brasil, essa desigualdade é ainda mais acentuada, uma vez que 12% da água do mundo está distribuída em território brasileiro, porém 80% desse volume encontram-se na região hidrográfica da Amazônia, a qual possui baixa densidade populacional. Do ponto de vista temporal, as distribuições pluviométricas, que possuem um importante papel no ciclo hidrológico, contam também com uma disparidade nas diferentes regiões do mundo, sendo mais irregulares em zonas de clima árido e semiárido (HUANG *et al.*, 2016). Além dos quesitos referentes a disponibilidade em quantidade e qualidade das

águas, outro fator determinante para a crise hídrica do planeta, é a sua gestão inadequada (ALDAYA; MARTÍNEZ-SANTOS; LLAMAS, 2010).

A incessante preocupação mundial em torno dos recursos hídricos tem acompanhado, ao longo das últimas décadas, o crescimento populacional, o aumento da demanda para a produção de alimentos e a expansão industrial, o que tornou notório que as atividades antrópicas promovem impactos potenciais na disponibilidade e degradação da água (BOTERO-ACOSTA; CHU; HUANG, 2019). Segundo Hoekstra e Mekonnen (2012), o processo de urbanização atua como mola propulsora para o declínio da qualidade e quantidade dos recursos hídricos, uma vez que intensifica a mudança no uso da terra, aumenta o desmatamento, reduz o tempo de permanência da água na bacia hidrográfica, potencializa os processos de assoreamento dos reservatórios superficiais de água, além de tornar os corpos hídricos alvos de um elevado descarte de efluentes industriais e domésticos.

Goel *et al.* (2018) mostraram que o trecho a jusante de uma seção do rio que corta aglomerados urbanos apresenta uma pior qualidade da água e condições ambientais mais comprometidas, quando comparado ao trecho a montante das cidades. O estudo foi realizado na cidade Lucknow, na Índia, para avaliar a qualidade das águas do Rio Gomati. Foi identificado que a qualidade da água se deteriorou consideravelmente a jusante da cidade, tornando-se imprópria para consumo humano. Para a caracterização da qualidade da água superficial foram analisados parâmetros como pH, condutividade, nitrato, flúor, oxigênio dissolvido, demanda bioquímica de oxigênio (DBO), fosfato e coliformes totais. A DBO chegou a variar entre 2,8 e 12 mg L⁻¹, apresentando seu maior valor no ponto de amostragem localizado mais próximo a jusante do rio (GOEL *et al.*, 2018). Outros parâmetros analisados também apresentaram o mesmo comportamento. O estudo destaca a necessidade do tratamento adequado e eficiente das águas residuárias, de fontes domésticas e industriais, de forma a proteger a qualidade das águas superficiais e subterrâneas.

3.2 Poluição das águas

A intensificação das atividades antrópicas nas diferentes matrizes ambientais tem como consequência mudanças do clima, elevada geração de resíduos sólidos, poluição do ar e do solo e contaminação das águas superficiais e subterrâneas. Essas alterações podem contribuir com impactos negativos ao meio ambiente e à saúde dos organismos vivos em

diferentes níveis tróficos (DUDGEON *et al.*, 2006). Em se tratando da contaminação das águas, algumas consequências prejudiciais aos ecossistemas, dependendo do tempo de exposição e concentração dos poluentes, são de efeito agudo ou crônico (HASEENA *et al.*, 2017). Alguns estudos na literatura mostraram a relação intrínseca entre doenças de veiculação hídrica e deficiência dos serviços de saneamento (ADELODUN *et al.*, 2021; KEMAJOU, 2022; STRUNZ *et al.*, 2014).

Os tipos de poluentes podem ser encontrados na água, no ar e no solo. Para a poluição aquática, as intervenções responsáveis pela disposição desses poluentes na água decorrem do lançamento direto e indireto dos diferentes tipos de resíduos gerados pelas atividades antrópicas no meio ambiente. O lançamento direto consiste no descarte de efluentes domésticos, industriais e de resíduos sólidos nas águas superficiais, como também através dos efluentes gerados nos próprios sistemas de tratamentos, uma vez que alguns compostos químicos não são removidos completamente e continuam presentes e biodisponíveis nos corpos hídricos (DANIEL, 2013). Apesar de a Resolução do Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA) n° 430, de 13 de maio de 2011, regulamentar as condições e os padrões para o lançamento de efluentes em corpos hídricos superficiais (CONAMA, 2011), muitas vezes essa disposição final é realizada sem um tratamento ambientalmente adequado e eficiente (MORAIS; SANTOS, 2019). Além do mais, a própria resolução não aponta limites toleráveis de micropoluentes para o lançamento de efluentes, apesar de abordar critérios de toxicidade.

Já as fontes de contaminação indireta consistem na disposição dos resíduos sólidos no solo, os quais em processo de decomposição e em contato com as águas pluviais podem ser lixiviados e solubilizados e, conseqüentemente, transportados para os corpos d'água superficiais e subterrâneos (DANIEL, 2013). As águas subterrâneas atuam como reservas estratégicas de água e sua contaminação, muitas vezes caracterizada pela poluição difusa, dificulta o controle da gestão de sua qualidade e a priorização das ações de proteção dos mananciais subterrâneos (LAPWORTH *et al.*, 2012).

Outra fonte potencial da veiculação de micropoluentes no meio ambiente são as atividades agropecuárias. Com a alta demanda para produção de alimentos, as atividades agropecuárias ainda optam por técnicas convencionais e mais baratas priorizando apenas a alta produção, e não levando em consideração os fatores que promovem degradação ambiental (TILMAN *et al.*, 2011). Alguns estudos detectaram a presença de micropoluentes orgânicos em efluentes provenientes das atividades de agricultura e agropecuária, como em amostras de

sedimentos contaminados em áreas agrícolas e em efluentes gerados da limpeza nas áreas destinadas de criação de gado confinado e produção leiteira (FILGUEIRAS *et al.*, 2021; GUDDA *et al.*, 2022; MENCHEN *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, ressalta-se a necessidade de estudos que fomentem um desenvolvimento mais sustentável das atividades agropecuárias.

Os compostos responsáveis pela poluição das águas podem ser caracterizados como químicos, físicos e biológicos. Os poluentes químicos podem ser subdivididos em macropoluentes e micropoluentes, sendo os que ocorrem em concentração de miligrama por litro (mg L^{-1}) classificados como macropoluentes, como os nutrientes fósforo e nitrogênio. Os compostos que ocorrem a uma concentração de micrograma (μg) a nanograma (ng L^{-1}) por litro, são classificados como micropoluentes (SCHWARZENBACH *et al.*, 2010). De acordo com Tijani *et al.* (2016), os micropoluentes são compostos naturais ou sintéticos, que provocam efeitos tóxicos à saúde humana, até mesmo quando encontrados em baixas concentrações e também quando associados a misturas, situação na qual pode potencializar sua toxicidade. Os efeitos causados à saúde humana são agudos, e muitas vezes de fácil identificação, ou crônicos, que em contrapartida exige uma avaliação minuciosa na relação da saúde da população e na veiculação hídrica e por alimentos desses micropoluentes.

Um requisito básico para a avaliação adequada da poluição química das águas é o conhecimento do tipo e da origem dos poluentes. Os principais poluentes químicos das águas são originados de substâncias químicas industriais, produtos industriais, produtos de consumo direto e indireto, biocidas, compostos químicos naturais, desinfecção/oxidação e produtos de transformação. Alguns exemplos de poluentes desses usos são, respectivamente, solventes, lubrificantes, fármacos e produtos de higiene pessoal, pesticidas, metais pesados, subprodutos da desinfecção e metabólitos bioativos (LUO *et al.*, 2014; SCHWARZENBACH *et al.*, 2006; ZINI; GUTTERRES, 2021).

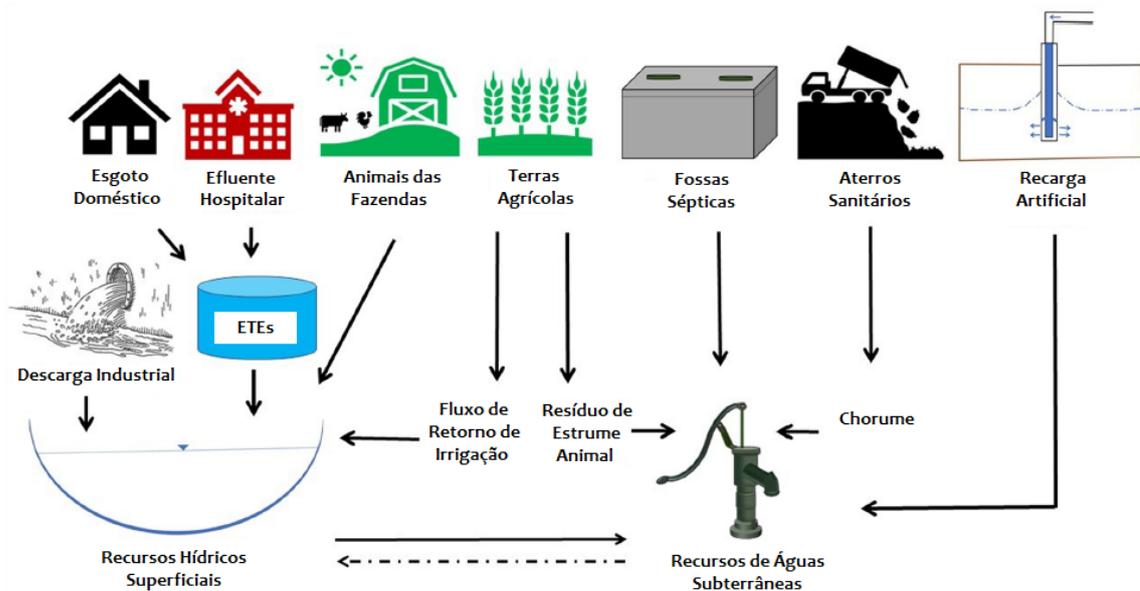
3.3 Os contaminantes de preocupação emergente

Desde a Revolução Industrial uma grande variedade de compostos tem sido constantemente produzida, consumida e descartada no meio ambiente, principalmente aqueles provenientes das indústrias químicas, agroquímicas, cosméticas e farmacêuticas (PETRIE; BARDEN; KASPRZYK-HORDERN, 2015). No meio ambiente esses compostos foram recentemente encontrados em baixíssimas concentrações ($\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1}) através do uso de

novos métodos analíticos, e em sua grande maioria ainda não possuem valores de concentrações toleráveis regulamentados por instrumentos legais. Esses micropoluentes são denominados de contaminantes de preocupação emergente (MUKHOPADHYAY; DUTTAGUPTA; MUKHERJEE, 2022).

A rota de contaminação desses micropoluentes no ambiente aquático acontece através do descarte direto de efluentes domésticos e industriais nos corpos de água receptores, como também pelas estações de tratamento de efluentes (ETE), onde são pouco monitorados e não são removidos eficientemente. Por serem de difícil biodegradabilidade e pela baixa concentração, estes contaminantes atingem corpos d'água superficiais, acumulando-se em diferentes níveis tróficos de animais aquáticos, e são transportados para as estações de tratamento de água (ETA) por meio da captação em fontes de abastecimento, o que pode resultar em efeitos prejudiciais à saúde humana no longo prazo (TRAN; REINHARD; GIN, 2018). Algumas das principais fontes pontuais desses compostos nas águas superficiais são as descargas dos efluentes industriais e as estações de tratamento de esgoto, e para as águas subterrâneas são o lixiviado de aterros sanitários e o vazamento de fossas sépticas (LAPWORTH *et al.*, 2012; MUKHOPADHYAY; DUTTAGUPTA; MUKHERJEE, 2022), conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fontes e caminhos potenciais de contaminação de águas superficiais e subterrâneas por compostos emergentes



Fonte: adaptada de Mukhopadhyay, Duttagupta e Mukherjee (2022).

Vários estudos evidenciaram a presença de compostos estrogênicos nos efluentes tratados pelos sistemas de tratamento de efluentes (CUNHA *et al.*, 2017; DESBROW *et al.*,

1998; RESENDE *et al.*, 2017; SPENGLER; KORNER; METZGER, 2001), demonstrando que os tratamentos convencionais não possuem remoção eficiente desses contaminantes, visto que mesmo em baixas concentrações, podem ter efeitos adversos a diferentes níveis tróficos.

Sabendo que as águas superficiais e subterrâneas interagem entre si e que a contaminação de uma pode afetar direta ou indiretamente a outra, muitos estudos têm avaliado criteriosamente a ocorrência dos contaminantes de preocupação emergente nas águas subterrâneas (LAPWORTH *et al.*, 2012, 2022; REBERSKI *et al.*, 2022; SELAK *et al.*, 2022; STUART *et al.*, 2012). Lapworth *et al.* (2012) apontam a preocupação em função das poucas pesquisas voltadas para a contaminação dos recursos hídricos subterrâneos por micropoluentes e destacam ainda que a maior incidência desses compostos nas águas residuárias e águas superficiais não caracterizam necessariamente o ambiente real, uma vez que essa estimativa pode estar diretamente associada ao número limitado de estudos em águas subterrâneas.

São muitos os desafios em relação à persistência de contaminantes de preocupação emergente no ambiente, tanto no que diz respeito à busca por métodos simples, eficientes e de baixo custo para detecção desses compostos, como também no controle e remediação dos efeitos adversos causados ao homem e à biota. Os avanços ambientais para o desenvolvimento sustentável devem se ater a fatores como a não geração de efluentes, bem como às metodologias de tratamento de efluentes e de reúso de água, como medidas de gestão pública voltadas à saúde e ao saneamento ambiental. Diversas tecnologias, como adsorção, oxidação por cloração/ozonização, processos biológicos e, principalmente, processos avançados, como filtração por membranas e processos oxidativos avançados, têm sido estudadas e empregadas em várias partes do mundo (BOLONG *et al.*, 2009; LUO *et al.*, 2014).

No Brasil, a realidade socioeconômica e ambiental potencializa os desafios quanto aos contaminantes de preocupação emergente. Com uma grande área territorial e uma das maiores economias do mundo, o cenário brasileiro também é susceptível à presença contínua de novas substâncias no ambiente. O levantamento realizado por Montagner *et al.* (2017) mostrou que os compostos emergentes mais estudados no Brasil são hormônios, fármacos, produtos de higiene pessoal, compostos industriais e pesticidas. A busca foi realizada para as matrizes ambientais de esgoto, água de abastecimento, água superficial, água subterrânea e água envasada, em 11 dos 26 estados brasileiros. Os maiores desafios destacados tratam da busca por técnicas analíticas para detecção e quantificação dos contaminantes emergentes e da

priorização desses para subsidiar as regulamentações legais e normativas, de modo a garantir a qualidade das águas. Tendo em vista o número de estudos encontrados na literatura, salienta-se a necessidade de se obterem dados a respeito da toxicidade e da avaliação do risco desses contaminantes, tanto ao meio ambiente quanto à saúde humana.

3.3.1 Desreguladores endócrinos

Os contaminantes de preocupação emergente englobam uma variedade de substâncias, e dentre essas, encontram-se o grupo de compostos classificados como DE capazes de gerar alterações nos sistemas endócrinos naturais de alguns animais (LINTELMANN *et al.*, 2003). O sistema endócrino é responsável pela produção de hormônios, que regulam diversos mecanismos essenciais, como crescimento, desenvolvimento, reprodução, pressão arterial, manutenção dos níveis de glicose, metabolismo em geral e outras funções do sistema nervoso (FONTENELE *et al.*, 2010). Contudo, o funcionamento desse sistema pode sofrer a influência de agentes externos. Alguns estudos detectaram substâncias presentes no meio ambiente, naturais ou sintéticas, que mesmo em baixas concentrações são potenciais perturbadores dos sistemas endócrinos de animais e humanos (ARCHER *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2022; MUHAMAD *et al.*, 2016; NOWAK *et al.*, 2018; RAHMAN *et al.*, 2022).

Em função da presença dos DE no meio ambiente, a maior preocupação é a eficiência de remoção nos processos de tratamento de esgoto e água. Archer *et al.* (2017) realizaram um estudo aplicado a uma ETE na província de Gauteng, na África do Sul, que detectou um total de 55 compostos emergentes em afluentes de águas residuárias e 41 em amostras de efluente tratado, enquadrados como fármacos, produtos de cuidados pessoais, endógenos do metabolismo humano, drogas ilícitas e metabólitos.

Archer *et al.* (2017) identificaram que 28% de todos os compostos detectados foram removidos com eficiência menor que 50% durante o processo de tratamento convencional das águas residuárias, como o fármaco diclofenaco, substância que possui o potencial de alterar o sistema endócrino tireoidiano e gonadal, e em torno de 18% foram removidos com eficiência menor que 25%, como o fármaco carbamazepina, que provoca alterações no sistema endócrino reprodutivo reduzindo os níveis de hormônios esteroides. O estudo alertou para a priorização do monitoramento ambiental de substâncias regularmente detectadas, persistentes no meio ambiente e que apresentam efeitos adversos à saúde humana e de animais.

Os DE são provenientes de produtos alimentícios, retardantes de chama, detergentes, garrafas plásticas, protetor solar, fármacos, cosméticos, pesticidas, drogas ilícitas, dentre outros, e a exposição a essas substâncias pode acontecer desde o útero e perdurar ao longo da vida (GIULIVO *et al.*, 2016; GUO; WANG; KANNAN, 2013; MAIPAS; NICOLOPOULOU-STAMATI, 2015). Segundo Giulivo *et al.* (2016), os ftalatos, muito utilizados como plastificantes, podem ser ingeridos, inalados e, através do contato dérmico, expor a saúde humana, afetando até mesmo o desenvolvimento intrauterino e a formação do feto. Os parabenos além de atuarem como produto farmacêutico utilizado para prevenção de contaminação microbiana, também são encontrados em produtos de higiene pessoal e embalagens de produtos industriais. Além da ingestão direta, os parabenos também são excretados pela urina e persistem no meio ambiente, tornando-se alvo da preocupação crescente devido à sua toxicidade (VILELA; AMÉRICO-PINHEIRO; BARBOSA, 2018).

3.3.2 Atividade estrogênica

O efeito de maior relevância dos perturbadores de sistemas endócrinos é a atividade estrogênica, e por isso, no âmbito da pesquisa ambiental moderna, têm crescido o número de estudos que se dedicam à detecção, quantificação e avaliação de risco de compostos estrogênicos (VARTICOVSKI *et al.*, 2022).

Estudos pioneiros que tratam desse efeito datam do final do século XX. No ano de 1994, apontando a hipótese da correlação entre os efeitos estrogênicos e os efluentes domésticos, Purdom *et al.* (1994) indicaram que os efluentes tratados de ETE eram estrógenos para peixes e que os compostos estrogênicos eram comumente de origem doméstica. Soto *et al.* (1995) definiram compostos estrogênicos como sendo aqueles que apresentam atividade semelhante à do hormônio natural feminino 17β -estradiol (E2).

Sumpter (1995) foi um dos pioneiros a estudar de maneira mais aprofundada os peixes machos com características femininas. A principal hipótese levantada e, posteriormente comprovada, foi a de que as alterações hormonais observadas em peixes tinham como causa a presença de estrogênio nos rios. A hipótese se baseou no fato de que haviam muitos peixes nos rios que apresentavam uma alta concentração da proteína do sangue, conhecida como vitelogenina e sintetizada pelo hormônio estrogênio, especialmente nos peixes que habitavam os rios próximos a uma estação de tratamento. No período de observação foi identificado que

os peixes machos passaram a apresentar características femininas, como redução na taxa de desenvolvimento testicular e aumento da concentração de proteína sintetizada pelo hormônio estrogênio.

Desbrow *et al.* (1998) realizaram a identificação de compostos estrogênicos em sete efluentes de ETE do Reino Unido. O estudo analisou os hormônios naturais E2 e estrona (E1) e o hormônio sintético 17α -etinilestradiol (EE2). Considerando que as amostras de efluentes coletadas e avaliadas eram provenientes de ETE urbanas, o estudo correlacionou a potencialidade dos hormônios naturais e sintéticos na indução da síntese de vitelogenina em peixes machos alocados a jusante da descarga dos efluentes aos insumos de origem doméstica.

Os sistemas endócrinos sexuais são divididos em três principais grupos de produção de hormônios: estrógenos, andrógenos e progestógenos, responsáveis respectivamente pelos hormônios naturais femininos, masculinos e da gravidez (VARTICOVSKI *et al.*, 2022). Diante da capacidade de serem biologicamente ativos, os estrógenos são os que têm recebido maior atenção, e incluem principalmente os hormônios naturais E2, estriol (E3), E1, e o sintético EE2, este último é comumente utilizado para reposição hormonal e métodos contraceptivos (BECK; BRUHN; GANDRASS, 2006).

Na literatura já foram relatados diversos efeitos em seres humanos provocados pelos compostos estrogênicos, como a indução de doenças cardiovasculares, indução da menopausa prematura, declínio na contagem de espermatozoides, distúrbios do sistema reprodutor masculino e aumento do risco de câncer de mama e de próstata (SOUZA *et al.*, 2012; CARBONEL *et al.*, 2020; MACIEL *et al.*, 2021; TOPPARI *et al.*, 1996). Alguns efeitos já observados em animais foram a feminização de peixes machos, alteração de características reprodutivas e anomalias no desenvolvimento de répteis e animais domésticos (SUMPTER, 1995; HARRIS *et al.*, 2011; SHEMESH; SHORE, 2012).

Segundo Fontenele *et al.* (2010), a atividade estrogênica pode ser identificada em diversos produtos que imitam a atividade do hormônio estrógeno natural, como substâncias presentes em cosméticos, medicamentos, produtos químicos, anabolizantes para alimentação animal, fitoestrógenos e poluentes orgânicos persistentes. Apesar de os hormônios naturais e sintéticos serem alvo da maioria das pesquisas voltadas à estrogenicidade, existem algumas substâncias químicas que também se caracterizam como estrogênicos, como o nonilfenol (NP) e bisfenol A (BPA) (SPADOTO, 2013).

O NP está presente em detergentes industriais, tintas, plásticos, entre outros materiais, e é um composto que possui ação estrogênica, tóxica e carcinogênica aos organismos, podendo causar efeitos como redução de fertilidade, dificuldade em engravidar e risco de câncer em homens e mulheres na adolescência e vida adulta (YANG *et al.*, 2008). O BPA é comumente utilizado na fabricação de policarbonatos, atua como uma resina para produção de plásticos, estando facilmente exposto à saúde humana através de recipientes de bebidas, selantes de mamadeiras e chupetas e através do contato direto com alguns alimentos (MUHAMAD *et al.*, 2016).

Spengler *et al.* (2001) apresentaram a relação de alguns compostos estrogênicos analisados para o estudo de identificação e quantificação simultânea dos principais grupos de estrogênios presentes em efluentes de estação de tratamento de esgoto, conforme Tabela 1. O trabalho pontua alguns desses contaminantes, demonstrando a necessidade de estudos que sintetizam a diversidade de produtos, a ocorrência nas diferentes matrizes ambientais e a classificação dos riscos inerentes a esses compostos.

Tabela 1- Compostos estrogênicos em efluentes de estações de tratamento de esgoto

Grupo de compostos	Compostos
Estrogênios naturais	17 β -estradiol Estrona
Estrogênios sintéticos	Metranol 17 α -etinilestradiol
Fitoestrogênios	β -sitosterol Genisteína
Xenoestrogênios	4-nonilfenol Ácido 4-nonilfenoxiacético 4-nonilfenol dietoxilato Bisfenol A Dibutil ftalato Ftalato de benzil butil α -endosulfan

Fonte: Adaptada de Spengler; Korner; Metzger (2001).

A identificação da atividade estrogênica em diferentes compostos é mais um desafio pertinente, devido às grandes complexidades das matrizes ambientais aquáticas e às concentrações baixíssimas desses compostos no ambiente, além da minuciosidade de

procedimentos básicos como transporte e estocagem adequados das amostras. Os ensaios para a determinação da estrogenicidade consistem nas metodologias *in vivo* e *in vitro*, as quais correspondem, respectivamente, à análise de cultura de animais em laboratórios e de células. Quando comparados, os ensaios *in vitro* apresentam maiores vantagens de utilização, haja vista a não realização de testes em animais, e por consistirem em métodos mais simples, sensíveis e específicos (SILVA, 2015).

Alguns dos testes utilizados para determinação da atividade estrogênica são: indução da síntese de vitelogenina (VTG), ensaio de sistema de exposição de estrogênio induzida por levedura bioluminescente (BLYES, do inglês *Bioluminescent Yeast Estrogen*) e ensaio de expressão de estrogênio induzida em levedura (YES, do inglês *Yeast Estrogen Screen*) (CAIS, 2016). O VTG consiste na indução do aumento de concentração de vitelogenina em organismos aquáticos, como peixes, jacarés, entre outros. A vitelogenina é uma proteína sintetizada pelo fígado e regulada no organismo por hormônios estrogênicos, dessa forma atua como um biomarcador da exposição a compostos com potencial estrogênico (SOVERCHIA *et al.*, 2005). O bioensaio BLYES estima a atividade estrogênica através da reação de bioluminescência de genes bacterianos de *Photobacterium luminescens*, utilizando cepa da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A bioluminescência gera um sinal de luz visível facilmente detectado por um luminômetro e representa uma resposta da atividade estrogênica (SANSEVERINO *et al.*, 2005).

Dentre os testes conhecidos, o ensaio *in vitro* mais utilizado para determinação de compostos estrogênicos é o ensaio YES, que utiliza a levedura modificada *S. cerevisiae*, através do método desenvolvido por Routledge e Sumpter (1996). A técnica baseia-se em um mecanismo de ação em resposta à capacidade de a cepa interagir com o estrogênio humano. No caso da levedura *S. cerevisiae*, a elucidação da resposta se dá através da alteração de coloração do substrato vermelho de clorofenol β -galactosídeo (CPRG), passando da coloração amarela para vermelho/rosado na presença de atividade estrogênica (ROUTLEDGE; SUMPTER, 1996). Esse fenômeno ocorre através do metabolismo da enzima β -galactosidase, produzida pela levedura. Para a realização do ensaio YES as amostras são submetidas à extração em fase sólida, onde ocorre a extração dos analitos de interesse. De acordo com Routledge e Sumpter (1996), a detecção do ensaio YES é por meio de espectrofotometria e a quantificação é expressa em concentração equivalente do hormônio natural feminino E2 (EEQ).

Os avanços das tecnologias analíticas e ensaios de toxicidade possibilitaram o desenvolvimento de pesquisas voltadas para a ocorrência de micropoluentes emergentes nas diferentes matrizes ambientais. Nascimento *et al.* (2018) realizaram a determinação do potencial estrogênico da água da Baía de Guanabara, no Rio de Janeiro. O corpo d'água analisado trata-se da Praia de Jurujuba, que recebe diretamente esgoto bruto dos aglomerados urbanos. As amostragens foram realizadas no inverno, com período seco e maré baixa. Para a avaliação da atividade estrogênica as amostras foram submetidas ao ensaio YES. Das 17 amostras, a maioria não apresentou atividade estrogênica. Dentre as que apresentaram, 5 amostras do total, a atividade estrogênica variou entre 0,5 a 3,2 ng L⁻¹ EEQ. O ponto de amostragem localizado na descarga de uma tubulação de esgoto apresentou concentração de 1,5 ng L⁻¹ EEQ. Identificou-se maior atividade estrogênica nas amostras dos níveis mais profundos de coluna d'água, 3,2 ng L⁻¹ e 2,0 ng L⁻¹, comparados aos níveis de profundidade média 1,1 ng L⁻¹ e 0,5 ng L⁻¹, o que sugere a adsorção de compostos estrogênicos aos sedimentos (NASCIMENTO *et al.*, 2018). O estudo associou a não detecção da atividade estrogênica nos demais pontos ao fator da diluição inerente aos ambientes marinhos.

Para o hormônio sintético mais conhecido e utilizado como método anticoncepcional, EE2, Cunha *et al.* (2016) realizaram um comparativo dos instrumentos legais e normativos que subsidiam o monitoramento e controle de sua presença nas matrizes aquáticas. Considerando a crescente preocupação em torno da contaminação das fontes de águas, ainda mais no que diz respeito aos micropoluentes emergentes, foi constatado que no Brasil há um significativo atraso no controle de poluentes das águas frente a outros países. Entretanto, na União Europeia foram inclusos recentemente um total de 15 substâncias para o controle da qualidade dos corpos hídricos, dentre elas o EE2, na Diretiva 2013/39/EU (UE, 2013). Enquanto nos Estados Unidos o hormônio sintético em questão é regulamentado apenas para a qualidade da água de consumo humano, pela Lei da Água Potável Segura (SDWA, do inglês *safe drinking water act*) (USEPA, 2015). Dessa forma, diante do conhecimento da ocorrência e dos efeitos adversos provocados por compostos estrogênicos, é notável que algumas regiões do mundo têm buscado avanços voltados para a regulamentação desses micropoluentes de preocupação emergente.

A disposição no meio ambiente de compostos estrogênicos se dá através da excreção de urinas e fezes e da remoção ineficiente nos processos de tratamento de efluentes. A intensificação da presença de atividade estrogênica nos ecossistemas é concedida pelo contínuo consumo e descarte no ambiente (REIS FILHO; ARAÚJO; VIEIRA, 2006). O maior

desafio, é a busca pela eliminação ou ao menos redução da concentração nas ETE, uma vez que reduziria significativamente os impactos negativos causados aos ecossistemas aquáticos e, conseqüentemente, as concentrações de entrada nas ETA.

Tratando-se da presença de compostos estrogênicos na água tratada para consumo humano, é de relevante interesse para a comunidade científica e a sociedade em geral o estabelecimento do conjunto de técnicas de tratamento para redução e/ou eliminação eficiente da estrogenicidade, tendo em vista os efeitos causados à saúde humana. O levantamento realizado por Azevedo (2019) comparou a eficiência de remoção dos hormônios naturais e sintético (E1, E2, E3 e EE2) para os processos de clarificação, cloração, ozonização, fotólise, foto-fenton, adsorção em carvão ativado e filtração por membranas. Foi constatado que os processos de clarificação, mesmo com inclusão de carvão ativado em pó à etapa de coagulação, não são capazes de atingir uma remoção significativa dos hormônios. Apesar da formação de subprodutos que merecem especial atenção, as tecnologias que apresentaram uma eficiência de remoção acima de 90% dos hormônios supracitados foram os processos oxidativos avançados, como UV/TiO₂, ozonização e foto-fenton.

Diante da diversidade, consumo e descarte de produtos que possuem atividade estrogênica, das dificuldades encontradas para detecção e quantificação desses compostos no ambiente, da remoção ineficiente nos sistemas de tratamentos e da ausência de controle por instrumentos legais, faz-se necessária a gestão dos compostos estrogênicos, a partir da determinação de seus riscos potenciais.

3.4 Análise de risco

A análise de risco é uma técnica que auxilia na tomada de decisões ambientais acerca do controle e da prevenção da exposição de organismos a diversos agentes estressores ou substâncias que provoquem efeitos adversos ao meio ambiente e à saúde humana (USEPA, 1992). O conceito de risco corresponde à probabilidade de um determinado evento ocorrer. Logo, a análise de risco faz uso de metodologia baseada na avaliação da relação probabilística entre os níveis/concentrações de agentes estressores e os efeitos adversos observados nos organismos expostos, de modo a estimar o grau de perigo dessa exposição (USEPA, 1998).

Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*) (USEPA, 1992), o processo científico da avaliação de

risco busca responder às seguintes questões: quanto de um agente estressor está presente no meio ambiente (água, solo e/ou ar) em um determinado local? Quanto contato uma pessoa ou um receptor ecológico tem com esse ambiente contaminado? De que forma essa exposição afeta a saúde dos seres humanos ou uma comunidade de receptores ecológicos? Para a quantificação da relação entre a magnitude e a frequência da exposição humana e ambiental, bem como para a obtenção dos resultados adversos, a avaliação de risco parte de informações disponíveis e confiáveis da contaminação (MANUILOVA, 2003). Entretanto, na maioria das situações as informações são limitadas, requerendo durante o processo de análise uma estimativa para as exposições e um julgamento para a realização dos cálculos. Com isso, é imprescindível ressaltar que toda classificação de risco inclui um fator de incerteza.

Na maioria dos países a principal aplicabilidade da análise de risco diz respeito ao suporte às ações regulatórias (RANGEL-S, 2007). No Brasil, desde a primeira legislação que estabeleceu o padrão de potabilidade Portaria GM/MS n.º 36, de 19 de janeiro de 1990 (BRASIL, 1990), até a mais recente atualização Portaria GM/MS n.º 888, de 4 de maio de 2021 (BRASIL, 2021), foram empregadas diretrizes de qualidade da água para consumo humano baseadas na avaliação quantitativa de risco, levando em consideração parâmetros como peso corporal, consumo diário, ingestão diária tolerável para cada substância e fator de contribuição relativo à exposição via água (BASTOS, 2018). Esse importante instrumento atua na determinação de valores guias para as diferentes novas substâncias detectadas no ambiente que não possuem limites toleráveis regulamentados.

Na União Europeia, os princípios para a avaliação de risco aos seres humanos e ao ambiente, de novos produtos químicos e dos já existentes, são regulamentos por meio da Diretiva N° 93/67/EEC (1993) e pelo Regulamento N° 1488/94 (1994), publicados pela Comissão da União Europeia, nas quais ambas se baseiam na avaliação da dose-resposta, isto é, avaliação da relação entre dose ou nível de exposição da substância e a incidência ou gravidade dos efeitos adversos. Para a caracterização do risco à saúde humana é atribuído um índice, quociente de perigo (HQ), calculado a partir da razão entre a concentração medida e o nível de referência da água potável (DWGL, do inglês *drinking water guideline level*). Quando esse índice for maior que 1, ou seja, a concentração medida é superior à concentração sem efeito observado, uma gestão de risco se faz necessária (MANUILOVA, 2003).

A estimativa de risco pode ser realizada para seres humanos e para ecossistemas. O risco ambiental avalia a probabilidade de os organismos presentes no meio ambiente serem impactados negativamente em resposta à exposição de um ou mais agentes estressores

ambientais, como diferentes produtos químicos, espécies invasoras, doenças, etc. (EUROPEAN COMMISSION, 2003a). Os efeitos nocivos observados são a toxicidade, podendo ser aguda e/ou crônica. A toxicidade aguda refere-se aos efeitos observados em um curto período de tempo em função da estimativa de vida do organismo teste e a toxicidade crônica mede esses efeitos a um longo período de tempo (SILVA, 2015).

Para a avaliação de risco à saúde humana, estima-se a natureza dos efeitos nocivos causados à saúde dos seres humanos e a probabilidade de ocorrência como resultado à exposição de produtos químicos dispostos no meio ambiente, podendo essa exposição acontecer por vias de alimentação, respiração, ingestão de água ou do contato dérmico direto (EUROPEAN COMMISSION, 2003b). Os efeitos nocivos à saúde humana podem ser classificados em carcinogênicos e não carcinogênicos. A avaliação da carcinogenicidade é determinada por meio de uma faixa de concentração, entre zero e um valor finito, a qual o organismo pode tolerar com praticamente nenhuma chance de evidência de efeito tóxico, e ultrapassando esse intervalo de toxicidade os efeitos nocivos começam a ocorrer. Para saúde humana, o limite superior dessa faixa corresponde a concentração que um indivíduo pode ingerir sem que tenha efeito observado, definido pela variável DWGL (USEPA, 2005).

Além do risco à saúde humana de compostos estrogênicos, o efeito estrogênico de compostos com atividade estrogênica pode ser estimado pelo potencial relativo de cada composto, e, com isso, pode-se calcular também o risco desses compostos apresentarem atividade estrogênica, o qual pode apresentar um resultado para o risco diferente daquele calculado anteriormente, que considera outros efeitos. A avaliação do potencial estrogênico é mensurada a partir das curvas de dose-resposta dos ensaios analíticos e dos valores de concentração de cada composto em termos de equivalente de estradiol, isto é, EEQ (SILVA, 2015).

4 METODOLOGIA

Para atender aos objetivos apresentados, o presente trabalho possui uma metodologia dividida em duas etapas. A primeira consiste em uma revisão sistemática da literatura para extração de informações e construção de um banco de dados das concentrações dos compostos estrogênicos e a segunda corresponde aos cálculos e classificações dos riscos de cada composto selecionado.

4.1 Revisão sistemática

A revisão sistemática foi conduzida com apoio da ferramenta *StArt* (*State of the Art through Systematic Review*), desenvolvida pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) (MONTEBELO *et al.*, 2010). A ferramenta *StArt* sintetizou o processo da revisão sistemática baseando-se em três etapas: planejamento, execução e sumarização. A etapa de planejamento consistiu no preenchimento do protocolo com a descrição das informações detalhadas do processo da revisão sistemática, apresentado na Tabela 2.

Os trabalhos selecionados para a revisão sistemática consistiram, exclusivamente, em artigos científicos disponíveis nas bases de dados *Web of Science*®, *SCOPUS*® e *PubMED*®. A metodologia de busca seguiu protocolo detalhado aplicado às três bases de dados selecionadas, conforme Tabelas 3, 4 e 5. A busca definiu, inicialmente, algoritmos com uso do operador booleano OR, restringindo a busca para objetos de interesse e seus respectivos sinônimos. Dessa forma, foram definidos 02 algoritmos de busca, o primeiro para “compostos estrogênicos” e sinônimos (atividade estrogênica, estrogenicidade e estrógenos), os quais foram inseridos na língua inglesa, considerando que se tratam de bases de dados internacionais. O segundo algoritmo foi definido para “água de abastecimento” e sinônimos (água tratada e água potável). Para a pesquisa dos trabalhos, foi utilizado o operador booleano AND, direcionando a pesquisa para a convergência dos algoritmos pré-estabelecidos. Os filtros aplicados à busca foram: artigos científicos, artigos de acesso antecipado e período de 2012 e 2022. Os estudos identificados foram exportados no formato BibTex e, posteriormente, importados à ferramenta *StArt*.

Tabela 2 – Protocolo definido na etapa de planejamento da ferramenta *StArt*

Objetivo	Identificar a concentração de compostos estrogênicos em água de abastecimento humano
Questão principal	O artigo realizou a quantificação do(s) composto(s) estrogênico(s) em amostra ambiental?
Palavras-chave	<i>Drinking water, potable water, water supply, estrogenic activity, estrogenic compound, estrogenicity e stronogenic.</i>
Método de pesquisa	Execução da busca nas bases de dados, exportação dos artigos em formato BibTex, importação dos artigos para a ferramenta <i>StArt</i> . Posteriormente, os estudos foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão, através da leitura do resumo, incluindo apenas os relevantes para responder à questão principal de pesquisa. Os artigos inclusos foram avaliados na íntegra.
Base de dados	<i>Web of Science®</i> , <i>SCOPUS®</i> e <i>PubMED®</i>
Critérios	Inclusão: Utilizar amostra ambiental, descrever a(s) concentração(ões) quantificada(s) de cada composto estrogênico e descrever o método analítico de quantificação utilizado. Exclusão: Utilizar amostra de água enriquecida com compostos estrogênicos, não apresentar a concentração quantificada de cada composto estrogênico, não ser água de abastecimento/potável/tratada e não ter acesso ao texto completo do artigo.

Fonte: Autora (2023).

Tabela 3 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados *Web of Science*®

Pré-busca		
Data: 12/07/2022	((TS=(<i>estrogenic compound</i>)) OR TS=(<i>estrogenic activity</i>)) OR TS=(<i>estrogenicity</i>) OR TS=(<i>stronogenic</i>)	((TS=(<i>potable water</i>)) OR TS=(<i>water supply</i>)) OR TS=(<i>drinking water</i>)
Busca		
((TS=(<i>estrogenic compound</i>)) OR TS=(<i>estrogenic activity</i>)) OR TS=(<i>estrogenicity</i>) OR TS=(<i>stronogenic</i>)	Operador booleano: AND	((TS=(<i>potable water</i>)) OR TS=(<i>water supply</i>)) OR TS=(<i>drinking water</i>)
Pós-busca		
Resultados totais: 524 estudos	Filtros aplicados: artigos, acesso antecipado, período de 2012 a 2022	Resultados após filtros: 321 artigos
Fonte: Autora (2023).		

Tabela 4 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados *SCOPUS*®

Pré-busca		
Data: 12/07/2022	DESCRITORES 1: <i>estrogenic compound</i> OR <i>estrogenic activity</i> OR <i>estrogenicity</i> OR <i>stronogenic</i>	DESCRITORES 2: <i>potable water</i> OR <i>water supply</i> OR <i>drinking water</i>
Busca		
SÍNTEXE COMPLETA: “ <i>estrogenic compound</i> ” OR “ <i>estrogenic activity</i> ” OR “ <i>estrogenicity</i> OR <i>stronogenic</i> ” AND “ <i>potable water</i> ” OR “ <i>water supply</i> ” OR “ <i>drinking water</i> ”		
Pós-busca		
Resultados totais: 332 estudos	Filtros aplicados: artigos, acesso antecipado, período de 2012 a 2022	Resultados após filtros: 61 artigos
Fonte: Autora (2023).		

Tabela 5 - Registro de protocolo seguido para a realização da busca na base de dados *PubMed*®

Pré-busca		
Data: 12/07/2022	((TS=(<i>estrogenic compound</i>)) OR TS=(<i>estrogenic activity</i>)) OR TS=(<i>estrogenicity</i>)) OR TS=(<i>stronogenic</i>)	((TS=(<i>potable water</i>)) OR TS=(<i>water supply</i>)) OR TS=(<i>drinking water</i>)
Busca		
“ <i>estrogenic compound</i> ” OR “ <i>estrogenic activity</i> ” OR “ <i>estrogenicity</i> ” OR “ <i>stronogenic</i> ” AND “ <i>potable water</i> ” OR “ <i>water supply</i> ” OR “ <i>drinking water</i> ”		
Pós-busca		
Resultados totais: 101 estudos	Filtros aplicados: artigos, acesso antecipado, período de 2012 a 2022	Resultados após filtros: 10 artigos

Fonte: Autora (2023).

Após o processo de importação dos artigos científicos à ferramenta *StArt* foi realizada a seleção a partir da leitura do resumo dos artigos científicos e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para identificação dos trabalhos correspondentes à questão principal da revisão sistemática. Posteriormente, seguiu-se para fase de extração, a qual consistiu na avaliação integral dos artigos científicos e extração dos dados das concentrações de cada composto selecionado.

A etapa de sumarização da ferramenta *StArt* viabiliza a sintetização das informações dos estudos e dos dados extraídos, bem como a geração de gráficos da relação entre as bases de dados utilizadas e os artigos científicos incluídos, excluídos e duplicados, nas diferentes fases de execução da revisão sistemática. Para a representação dos estudos selecionados por país foi utilizada a ferramenta *MapChart*, que possibilita a geração de mapas que podem ser facilmente exportados para outras ferramentas e configurado conforme o objeto de estudo (VOORRIPS, 2002).

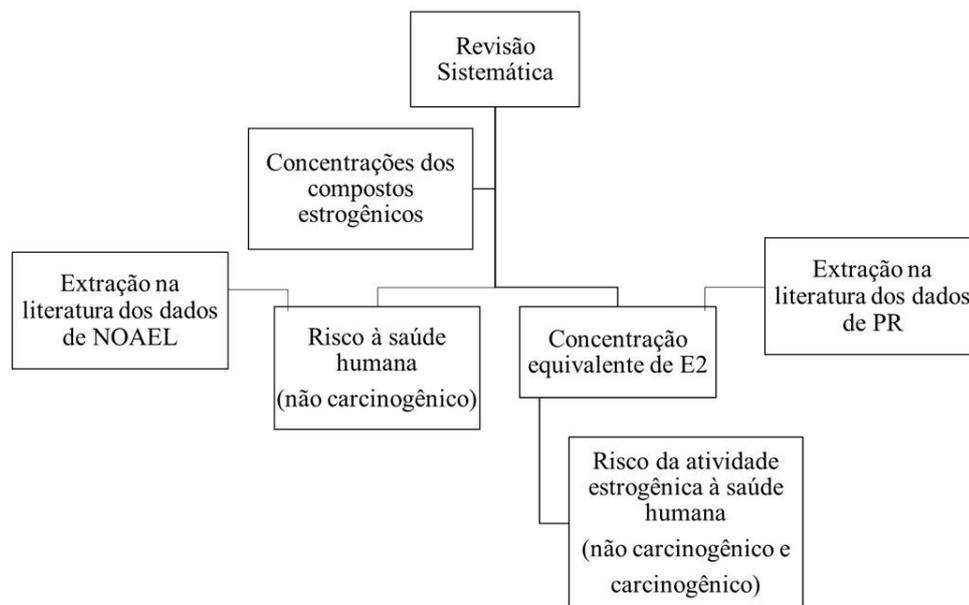
4.2 Análise de risco

Considerando que a avaliação quantitativa de risco pode apresentar uma abordagem prospectiva e retrospectiva, correspondendo, respectivamente, a uma análise antecedente às

interferências dos agentes estressores (CETESB, 2020), o presente trabalho consistiu em uma metodologia retrospectiva, uma vez que o objetivo foi quantificar o risco à saúde dos seres humanos já expostos ao efeito potencial de contaminação por compostos estrogênicos.

A partir das concentrações extraídas na etapa da revisão sistemática, foram calculados para os compostos estrogênicos o risco não carcinogênico à saúde humana e o risco não carcinogênico e carcinogênico da atividade estrogênica, como esquema apresentado na Figura 2. Como são escassos na literatura dados do risco carcinogênico dos compostos selecionados, esse risco foi calculado a partir da EEQ de cada um deles, uma vez que esse parâmetro expressa o potencial estrogênico relativo a cada composto, e do fator de inclinação do câncer do E2.

Figura 2 – Fluxograma da metodologia



Fonte: Autora (2023).

4.2.1 Risco à saúde humana

Para estimar o risco à saúde humana não carcinogênico calculou-se o quociente de perigo (HQ_n), através da relação entre a concentração ambiental medida do composto (MEC), em ng/L, coletada a partir da revisão sistemática, e o nível de referência de água potável (DWGL, do inglês *drinking water guideline level*), em ng/L, através da Equação 1 (USEPA, 1997).

$$HQ_h = \frac{MEC}{DWGL} \quad (1)$$

O parâmetro DWGL depende de variáveis como ingestão diária tolerável para cada composto (TDI, do inglês *tolerable daily intake*) dada em mg/kg/dia, peso corporal (BW, do inglês *body weight*) em kg, fator de contribuição relativa da exposição à água (f) e entrada diária (DI, do inglês *daily input*) em L/d, conforme Equação 2 (WHO, 2017). A Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) (2017) adota os seguintes valores para adultos: BW = 60 kg; f = 0,2 e DI = 2 L/d.

$$DWGL = \frac{TDI * BW * f}{DI} \quad (2)$$

Considerando que os compostos estrogênicos em questão não possuem, na maioria dos países, valor máximo permitido de ingestão na água potável, o TDI foi obtido através da Equação 3, isto é, a razão entre o nível de efeito adverso não observado (NOAEL, do inglês *no observed adverse effects level*) em mg/kg/dia, e o fator de incerteza (UF, do inglês *uncertainty factor*), correspondente ao valor de 100 (WHO, 2017).

$$TDI = \frac{NOAEL}{UF} \quad (3)$$

A classificação do risco à saúde humana atende aos seguintes limites: $HQ_h < 10^{-2}$ (risco insignificante), $10^{-2} \leq HQ_h < 10^{-1}$ (risco baixo), $10^{-1} \leq HQ_h \leq 10^0$ (risco médio) e $HQ_h > 10^0$ (risco alto) (USEPA, 2001).

Para o risco à saúde humana carcinogênico foi calculado o risco carcinogênico incremental ao longo da vida (ILCR, do inglês *incremental lifetime carcinogenic risks*), com a Equação 4 (USEPA, 2001), considerando a concentração equivalente de E2 dos compostos selecionados e o CSF do E2.

$$ILCR = \frac{EEQ_i * DI * EF * ED * CSF}{BW * AT} \quad (4)$$

onde DI (*daily intake*) é a entrada diária, EF (*exposure frequency*) é a frequência de exposição, ED (*exposure duration*) é a duração de exposição ao longo da vida, CSF (*cancer slope factor*) é o fator de inclinação do câncer, determinado pela literatura, e AT (*averaging time*) é o tempo médio (USEPA, 2001). A USEPA (2001) adota os seguintes valores: BW = 60 kg; EF = 365 dias/ano; ED = 70 anos e AT = 25500 dias. Para o E2 o CSF corresponde a $39 * 10^{-6}$ kg*dia/ng (CALIFORNIA EPA, 1992).

A classificação do risco carcinogênico se enquadra da seguinte forma: $ILCR < 10^{-6}$ (risco insignificante), $10^{-6} \leq ILCR \leq 10^{-4}$ (risco aceitável) e $ILCR > 10^{-4}$ (risco inaceitável) (USEPA, 2001).

4.2.2 Risco da atividade estrogênica

Para o risco da atividade estrogênica foi necessário obter as concentrações de cada composto analisado em termos do equivalente de 17β -estradiol, ou seja, EEQ, em ng/L, o qual foi posteriormente empregado na avaliação de risco da atividade estrogênica. O equivalente de E2 foi obtido com a Equação 5 (GUO *et al.*, 2022).

$$EEQ = MEC * PR \quad (5)$$

Sendo a potência relativa (PR) um parâmetro que permite avaliar a estroginicidade de um composto em relação ao controle E2, através da relação apresentada pela Equação 6 (SILVA, 2015).

$$PR = \frac{CE_{50}(17\beta\text{-estradiol})}{CE_{50}(\text{composto})} \quad (6)$$

Com isso, o risco da atividade estrogênica foi calculado a partir da concentração equivalente EEQ de cada composto, conforme Equação 7.

$$HQ_{EEQ} = \frac{EEQ_i}{DWGL} \quad (7)$$

onde o parâmetro DWGL, agora para o risco da atividade estrogênica, corresponde ao E2, calculado com NOAEL de 0.005 mg/kg/dia (SNYDER *et al.*, 2008). A classificação do risco da atividade estrogênica obedece aos mesmos limites estabelecidos para o HQ_h .

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Revisão sistemática

Com a busca nas bases de dados foram importados inicialmente à ferramenta *StArt* o total de 398 artigos científicos, correspondentes a 321 trabalhos da base de dados *Web of Science*®, 61 da *SCOPUS*® e 16 da *PubMED*®.

Na fase de seleção, isto é, leitura do resumo e aplicação dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), os artigos científicos foram classificados como aceitos, rejeitados e duplicados, correspondendo a 130, 256 e 12 artigos, respectivamente. Na fase de extração, os trabalhos selecionados como aceitos (130) foram submetidos à avaliação na íntegra e classificados com base nos critérios de inclusão (utilizar amostra de água ambiental, descrever a faixa de concentração quantificada de cada composto estrogênico e descrever o método analítico de quantificação utilizado) e nos critérios de exclusão (utilizar amostra de água enriquecida com compostos estrogênicos, não apresentar a concentração quantificada de cada composto estrogênico, não ter acesso ao texto completo do artigo e não ser amostra de água de abastecimento/potável/tratada), totalizando assim 24 trabalhos aptos para extração dos dados, 89 rejeitados e 17 duplicados.

Os critérios de inclusão descritos buscaram atender à questão principal da revisão sistemática, ou seja, foram classificados como aptos para extração de dados os trabalhos que realizaram a quantificação de compostos estrogênicos em amostra ambiental de água de abastecimento humano, considerando a água da saída da ETA até a água da torneira de pontos residenciais ou comerciais, privados ou públicos.

Dessa forma, os trabalhos que foram classificados como rejeitados para extração de dados foram os que utilizaram amostra de água superficial e água enriquecida, uma vez que não representam água destinada ao consumo humano, de água subterrânea, por ser submetida a tratamento simplificado comparado aos tratamentos convencionais das estações de tratamento de água, os trabalhos que não apresentaram as concentrações individuais de cada composto, não podendo ser calculado o risco atribuído ao composto, e os trabalhos que não possuem acesso livre (CHOU *et al.*, 2015; OMORUYI; POHJANVIRTA, 2015; REN; ZHENG; WANG, 2022; SHI *et al.*, 2013).

No que diz respeito às águas subterrâneas, apesar de serem caracterizadas como fonte de alta qualidade e a única viável para muitas regiões, estudos comprovaram a presença de compostos estrogênicos correlacionando às atividades agrícolas e industriais, bem como as

mudanças climáticas (LI *et al.*, 2020; KASSOTIS *et al.*, 2018; SHI *et al.*, 2013; VELÁSQUEZ; AGUIRRE-LONDOÑO; YÁÑEZ-NOGUEZ, 2020). Li *et al.* (2020) identificaram, em amostras de água subterrânea ribeirinha, maiores concentrações dos contaminantes avaliados durante os períodos chuvosos, destacando que fatores como o nível do rio, a condutividade hidráulica do leito do rio e as propriedades dos contaminantes são responsáveis pelo transporte desses poluentes às águas subterrâneas ribeirinhas e que as mudanças climáticas influenciam diretamente nesses fatores.

Além disso, foram excluídos os trabalhos que avaliaram compostos estrogênicos em água engarrafada, por se tratar de uma água submetida a outros fatores que não são objeto de estudo dessa pesquisa, como as propriedades químicas e o processo de envasamento. Contudo, muitos estudos de avaliação de contaminação de água têm considerado amostras de água engarrafada, devido ao aumento da demanda de água mineral comercializada, justamente pela falta de confiança na qualidade da água dos sistemas locais de abastecimento de água (ANECK-HAHN *et al.*, 2018; BACH *et al.*, 2014; CHAKRABORTY *et al.*, 2022; FAN *et al.*, 2014; OMORUYI; AHAMIOJE; POHJANVIRTA, 2014; REAL *et al.*, 2015; VALLEJO-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; VERMA *et al.*, 2021). De acordo com Fan *et al.* (2014), o risco de contaminação das águas engarrafadas por compostos estrogênicos, como o BPA, está associado aos efeitos da temperatura e do tempo de armazenamento, sendo induzida a liberação desse composto nas águas engarrafadas que são armazenadas em altas temperaturas (25 a 70°C). As diferentes fontes de contaminação de água engarrafada por BPA se dá pela presença do composto no plástico reciclado da embalagem, no material da tampa de garrafas PET e nas fontes de água antes do engarrafamento (FAN *et al.*, 2014). Outro estudo revelou ainda a presença de atividade estrogênica nas águas engarrafadas de embalagem de vidro, associando à contaminação através do processo de higienização das embalagens e da poluição ambiental nas fontes de água (REAL *et al.*, 2015).

Portanto, o presente estudo avaliou apenas água destinada ao abastecimento humano, desde a saída da ETA à torneira, considerando a rota de contaminação, persistência e cumulatividade dos compostos estrogênicos antes, durante e após os sistemas de tratamentos convencionais de água. Entretanto, é evidente que outras fontes de ingestão e exposição a compostos estrogênicos são incrementais no risco à saúde humana (CHAKRABORTY *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2008).

Na etapa de extração dos dados foram coletadas as concentrações dos compostos apontados como estrogênicos pelos autores correspondentes. Apesar de ter sido identificado um grande número de compostos, foram selecionados para o cálculo dos riscos à saúde

humana e da atividade estrogênica 16 compostos, listados na Tabela 6, em virtude do número de artigos científicos que quantificaram os compostos e da disponibilidade dos dados das concentrações. Os compostos que foram quantificados por apenas um estudo e/ou apresentaram poucos dados de concentração não foram selecionados para o cálculo dos riscos.

Tabela 6 – Compostos estrogênicos dos quais foram coletadas concentrações na revisão sistemática

Classificação	Compostos	Massa Molar (g/mol)	Solubilidade em água (g/L)
Hormônio	17 β -estradiol (E2)	272,40	12,96 ^a
	17 α -etinilestradiol (EE2)	296,41	4,83 ^a
	Estrona (E1)	270,37	12,42 ^a
Herbicida	Atrazina (ATZ)	215,68	insolúvel
	Simazina (SZN)	201,66	0,0035 ^b
	Terbutilazina (TBZ)	229,71	0,0085 ^b
Fármaco	Cafeína (CFF)	194,14	20,0 ^b
	Carbamazepina (CBZ)	236,27	0,0021 ^b
	Triclosan (TCS)	289,54	0,0010 ^b
Composto químico	Bisfenol A (BPA)	228,29	0,6 ^a
	Nonilfenol (NP)	220,35	0,006 ^a
	Octilfenol (OP)	206,32	insolúvel
	Toliltriazol (TT)	133,15	5,0 ^a
	Di(2-etil hexil) ftalato (DEHP)	390,56	insolúvel
	Dibutil ftalato (DBP)	278,34	insolúvel
	Ftalato de dietila (DEP)	222,24	insolúvel

^a: solubilidade em água a 25°C. ^b: solubilidade em água a 20°C.

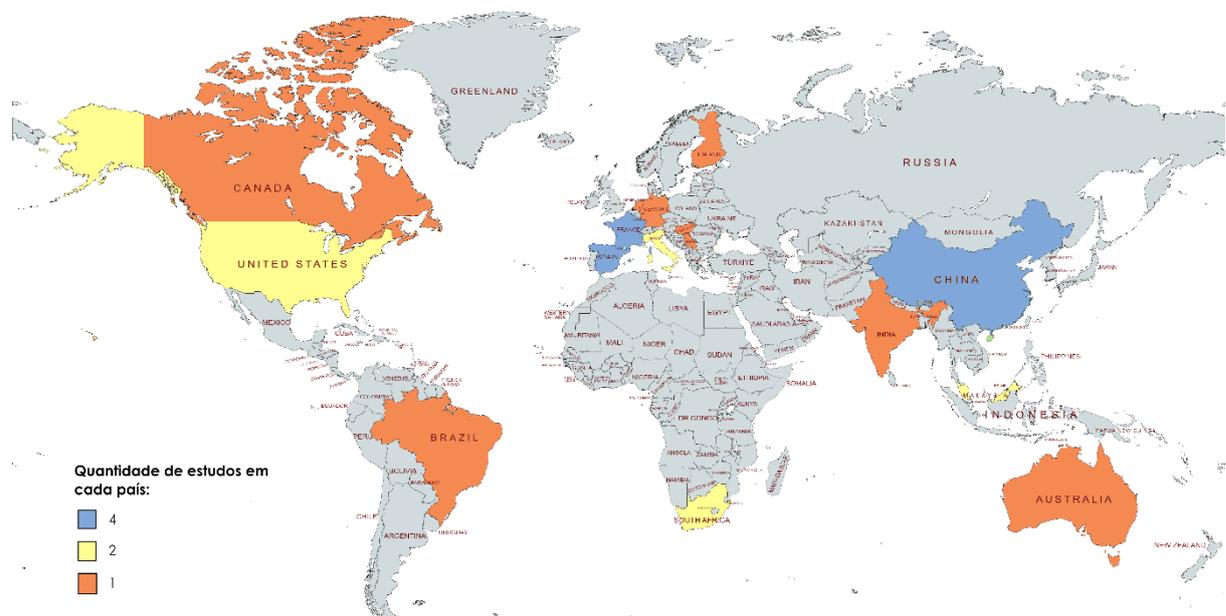
Fonte: Autora (2023).

A revisão sistemática demonstrou a escassez de estudos voltados para compostos estrogênicos não visados na literatura. A terbutilazina (TBZ), por exemplo, possui um valor de NOAEL próximo ao valor do NOAEL do hormônio natural feminino E2, isso significa que TBZ é um composto consideravelmente tóxico, sendo o E2 bastante apontado pela literatura. Apesar disso, foi identificado apenas 1 estudo (MAGGIONI *et al.*, 2013), nesta revisão sistemática, que quantificou TBZ em água de abastecimento humano no período entre 2012 e 2022. Essa inconsistência pode ser entendida através da metodologia adotada na busca às

bases de dados, a qual foi direcionada aos trabalhos que quantificaram compostos estrogênicos em geral na água de abastecimento humano. Logo, os estudos que realizaram a quantificação de TBZ em função dos demais efeitos tóxicos, não sendo necessariamente atividade estrogênica, não foram identificados nas buscas realizadas. Contudo, a TBZ é um herbicida altamente utilizado na agricultura, o que favorece o potencial risco de contaminação de águas superficiais e subterrâneas e corrobora a necessidade de mais estudos que avaliem o seu potencial estrogênico.

A extração das concentrações dos compostos foi avaliada quanto ao número de estudos encontrados em cada país, apresentada na Figura 3. Os artigos científicos selecionados para a extração de dados foram de estudos realizados nos seguintes países: África do Sul, Alemanha, Austrália, Brasil, Canadá, China, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Hungria, Índia, Itália, Malásia, Países Baixos e Sérvia, dos 24 estudos que realizaram a quantificação de compostos estrogênicos em amostras de água de abastecimento humano, 4 foram realizados na China, na Espanha e na França, 2 na África do Sul, nos Estados Unidos, na Itália e na Malásia e apenas 1 nos demais países.

Figura 3 – Distribuição por país da quantidade de artigos científicos selecionados para a extração de dados



Fonte: Autora (2023).

No Brasil, foi identificado apenas 1 estudo que avaliou contaminantes emergentes em amostras de água de abastecimento, no período entre 2012 e 2022. Jardim *et al.* (2012) compararam dois métodos analíticos, químico e biológico, para a determinação de alguns

compostos estrogênicos, dentre eles o BPA e o NP, para amostras de água superficial e água potável. A água potável das cinco cidades estudadas no Estado de São Paulo não apresentou concentrações quantificáveis dos compostos estrogênicos, apesar de terem sido quantificadas nas águas superficiais. Dessa forma, é necessário fomentar o desenvolvimento de mais pesquisas que avaliem a ocorrência de compostos com potencial estrogênico na água de abastecimento humano, considerando os sistemas convencionais de tratamento e a qualidade da água nas tomadas de água superficial no Brasil.

A presente revisão sistemática demonstrou a escassez de dados na literatura referente à detecção e quantificação de compostos estrogênicos na água para abastecimento humano. Fatores como a falta de monitoramento nas estações de tratamento de água, confiabilidade e transparência nas concentrações detectadas e quantificadas dos compostos na água de abastecimento humano, sobretudo no que diz respeito às concessionárias públicas, assim como a disponibilidade desses dados, e até mesmo a falta de conhecimento acerca do potencial estrogênico dos compostos, são responsáveis pela escassez de dados diagnosticada. É urgente fomentar o desenvolvimento de mais estudos voltados para as lacunas no que diz respeito à presença de compostos estrogênicos não apenas em água de abastecimento humanos, mas nas diferentes matrizes ambientais.

Além disso, ressalta-se que a metodologia adotada na revisão sistemática direcionou a pesquisa nas bases de dados através dos algoritmos de busca de compostos estrogênicos e de água para abastecimento humano, com respectivos sinônimos. Consequentemente, os resultados encontrados foram de trabalhos dedicados à quantificação desses contaminantes na água para abastecimento humano de modo geral. Para o caso de os algoritmos de buscas serem voltados para o cruzamento entre água para abastecimento humano e cada composto estrogênico de interesse, outros trabalhos poderiam ser inclusos na revisão sistemática, o que poderia derivar em diferentes resultados para esta pesquisa.

5.2 Concentrações de compostos estrogênicos na água de abastecimento humano

O levantamento das concentrações de compostos estrogênicos na água de abastecimento humano foi realizado através da coleta para cada composto estrogênico, associado à matriz ambiental e referência bibliográfica. A água da torneira, a água da saída da ETA e a água de pontos ao longo da distribuição também representam água destinada ao abastecimento humano. Inicialmente, também se pretendeu coletar outros dados, como limite

de quantificação e detecção do método analítico, bem como os valores dos parâmetros NOAEL e PR dos compostos estrogênicos selecionados, no entanto a maioria dos estudos aptos para a extração não apresentaram os dados supracitados, sendo necessária a coleta independente em outros estudos para estes dados.

Outro ponto importante refere-se à própria discussão sobre as concentrações extraídas, uma vez que esses dados são resultados da proposta metodológica seguida pelo presente trabalho, ou seja, se as buscas nas bases de dados utilizassem outras palavras-chaves, como por exemplo, cada composto individualmente na matriz ambiental de interesse - ao invés de sinônimos de compostos estrogênicos -, outros resultados seriam encontrados. É imprescindível salientar que a escolha da metodologia foi tomada com base na viabilidade de execução da revisão sistemática e da análise de risco para cada composto a ser estudado, sendo que o cruzamento nas bases de dados realizado para cada composto individualmente, resultou em um número elevado de estudos para análise no intervalo de tempo de execução deste trabalho. Portanto, procurou-se realizar a revisão sistemática e coleta dos dados de concentração de modo que refletissem trabalhos que realizaram a quantificação de compostos estrogênicos em amostras reais de água de abastecimento humano.

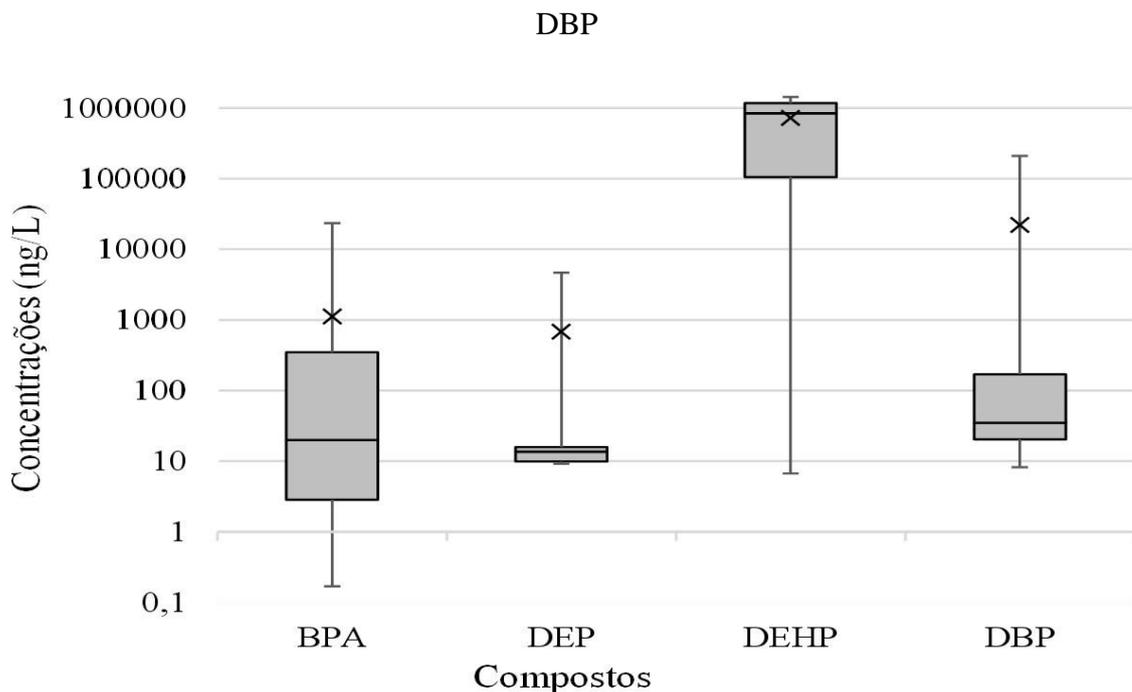
O banco de dados das concentrações foi representado por meio de gráficos boxplot, de modo que os extremos e quartis dos diagramas expressassem suficientemente a variação das concentrações coletadas dos diferentes estudos. Sabendo-se que para a construção do gráfico boxplot são usados os valores máximo e mínimo do intervalo de dados, foi realizada a distribuição dos 16 compostos estrogênicos em 4 gráficos, como mostram as Figuras 4, 5, 6 e 7, para otimizar a representação e visualização do intervalo de concentração dos compostos selecionados. A separação dos compostos nas Figuras ocorreu estritamente para uma melhor compreensão acerca do intervalo de concentrações, uma vez que a representação conjunta dos 16 compostos dificultaria a melhor visualização dos dados. Dessa forma, o grupo de compostos dispostos em cada gráfico foi escolhido pela variação dos limites máximo e mínimo das concentrações, sendo divididos em concentrações entre 0,17 e 1.430.000 ng/L, 0,02 e 2,87 ng/L, 0,01 e 66,3 ng/L, 0,03 e 355,9 ng/L.

A partir das concentrações extraídas na revisão sistemática e a solubilidade de cada composto estudado, apresentada na Tabela 6, foi observado que para alguns compostos, classificados como pouco solúveis ou até mesmo insolúveis em água, foram quantificadas concentrações superiores às concentrações de solubilidade do respectivo composto, foi o caso do BPA, DBP, DEHP e DEP. Alguns fatores podem justificar essa peculiaridade, como as

propriedades do soluto e solvente, a temperatura e a pressão na determinação da solubilidade, podendo, em alguns casos, o soluto se apresentar como precipitado na solução.

Para o BPA as concentrações variaram entre 0,17 e 23.504,0 ng/L (Figura 4), com concentração média de 1.118,47 ng/L, e os estudos que quantificaram as maiores concentrações na água de abastecimento humano foram desenvolvidos na Finlândia e na França. Rajasarkka *et al.* (2016) compararam dois tipos de tecnologias de revestimento utilizadas nas tubulações de distribuição de água tratada na Finlândia, spray-on LSE e DonPro. Os autores verificaram que, em função do tempo de envelhecimento do revestimento e da temperatura da água, as tubulações com a tecnologia de revestimento LSE apresentaram maior lixiviação do BPA, e que para essa mesma tecnologia quanto maior o envelhecimento da tubulação, maiores eram as concentrações do composto na água tratada. A temperatura também influenciou o aumento das concentrações, que foram maiores para a água quente (RAJASARKKA *et al.*, 2016).

Figura 4 – Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos BPA, DEP, DEHP e



BPA: bisfenol A; DEP: ftalato de dietila; DEHP: di(2-etilhexil) ftalato; DBP: dibutil ftalato.

Fonte: Autora (2023).

Os compostos DEP, DEHP e DBP foram representados juntamente ao BPA, conforme Figura 4, e apresentaram concentrações variando entre 9,23 e 4.649,0 ng/L, 6,7 e 1.430.000 ng/L e 8,2 e 210.000 ng/L, respectivamente. As concentrações médias dos respectivos compostos foram de 674,75, 722.198,90 e 22.013,84 ng/L. Os estudos que quantificaram DEP

em água de abastecimento humano foram realizados na China e na Índia. No leste da China, Shi *et al.* (2018) avaliaram a presença de poluentes orgânicos na água antes e depois do tratamento, identificando atividade estrogênica na água potável submetida ao tratamento convencional composto por coagulação, decantação, filtração e cloração. O estudo alertou para a importância à adesão dos tratamentos avançados de água potável para a proteção à saúde humana. Considerando o intenso uso de DEP como aditivo plastificante, Chakraborty *et al.* (2022) observaram que a água potável em Delhi, na Índia, apresentou concentrações mais altas de desreguladores endócrinos, incluindo DEP, que em outras partes do mundo, como na Nigéria e na Espanha.

As concentrações exorbitantes dos compostos DEHP e DBP foram quantificadas por Gou *et al.* (2016), na China. O total de 10 estações de tratamento de água potável em Taiwan, na China, foram submetidas a análises químicas e dois bioensaios para atividade estrogênica (E-Screen e T47D-KBluc), onde DEHP e DBP foram detectados tanto na água bruta, quanto na água tratada, sendo DEHP detectado em todos os locais amostrados. Apesar das concentrações quantificadas, Gou *et al.* (2016) concluíram que para o DEHP a ingestão diária calculada para homens e mulheres atendeu aos valores toleráveis estabelecidos para ingestão diária local, correspondente a 0,05 mg/kg/dia, apontando a água potável de Taiwan com qualidade aceitável e segura à saúde humana.

As concentrações extraídas dos compostos E1, EE2, CBZ e TCS (Figura 5) variaram entre 0,06 e 2,87 ng/L, 0,02 e 2,40 ng/L, 0,17 e 59,0 ng/L e 0,4 a 2,57 ng/L, respectivamente. As concentrações médias dos respectivos compostos foram 0,99, 1,13, 10,33 e 1,27 ng/L. Van Zijl *et al.* (2017), através de uma investigação da atividade estrogênica na água potável e comparação entre dois bioensaios (YES e T47D-KBluc), quantificaram uma gama de compostos desreguladores endócrinos, a qual incluía os hormônios E1 e EE2. A quantificação foi realizada em duas cidades africanas, Pretória e Cidade do Cabo. O E1 foi identificado em 10% das amostras de Pretória e 5% das amostras da Cidade do Cabo, enquanto o EE2 foi detectado em 10% das amostras de Pretória. Algumas estratégias foram sugeridas para controlar a contaminação de água potável por desreguladores endócrinos, como o desenvolvimento de tecnologias de tratamento de água mais eficazes para remoção desses contaminantes e a realização de conscientização pública quanto a redução e reciclagem de produtos plásticos e o descarte ambientalmente adequado das embalagens de produtos farmacêuticos inutilizados (VAN ZIJL *et al.*, 2017).

Para os hormônios E1 e EE2 as menores concentrações encontradas foram relatadas por Wee *et al.* (2021), que avaliaram a presença de algumas espécies de hormônios, fármacos,

pesticidas e plastificante na água da torneira de diferentes residências da Malásia. As concentrações quantificadas para E1 e EE2 foram de 0,06 e 0,2 ng/L, respectivamente. Apesar das baixas concentrações comparadas a outros estudos (VAN ZIJL *et al.*, 2017; SHI *et al.*, 2018), os hormônios E1 e EE2 possuem um potencial estrogênico significativo, sobretudo o hormônio sintético EE2, que atua como derivado do hormônio natural feminino (BOTERO *et al.*, 2011).

A concentração máxima extraída, para o fármaco CBZ, correspondente a 59,0 ng/L, foi quantificada por Leusch *et al.* (2018). O estudo destacou que CBZ foi detectado em baixas concentrações, comparados a alguns outros fármacos, na Espanha. Enquanto Valbonesi *et al.* (2021) identificaram o CBZ como um dos contaminantes mais frequentemente detectados na água de abastecimento humano da Itália, sendo a variação das concentrações detectadas na faixa de 0,17 a 1,2 ng/L (VALBONESI *et al.*, 2021). Em contrapartida, ambos autores destacam a onipresença do CBZ no ciclo da água e sugerem o monitoramento frequente e eficaz nos sistemas de tratamento de água

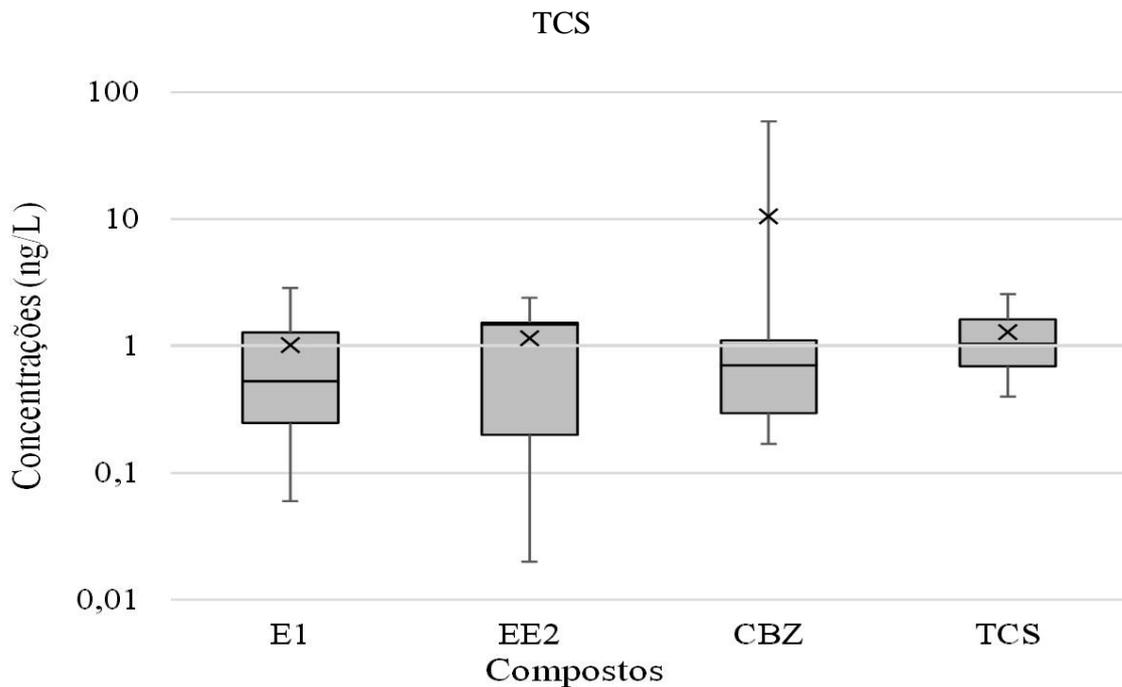
No que diz respeito ao fármaco TCS, que apresentou a menor variação entre as concentrações máxima e mínima, dentre os compostos da Figura 5, foi quantificado por estudos realizados na Espanha, França e Malásia. Leusch *et al.* (2018) detectaram TCS em 2 de 6 amostras de água potável. Após investigação em água superficial e água da torneira, Wee *et al.* (2020), detectaram TCS apenas em água da torneira e atribuíram as concentrações mais altas de TCS, e outros desreguladores endócrinos, à fatores como à dissolução de agregados e à formação de produtos a partir dos metabólitos nos sistemas de tratamento de água da Malásia.

Outro composto classificado como fármaco, CFF, apresentou um intervalo de concentração variando entre 2,39 e 66,33 ng/L (Figura 6), com concentração média de 26,12 ng/L. As maiores concentrações extraídas para CFF foram quantificadas por Valbonesi *et al.* (2021) na água de abastecimento humano da Itália. Na água da torneira da Malásia a CFF foi quantificada em 100% dos pontos amostrados por Wee *et al.* (2020) e apontado como indicador da contaminação por atividade antrópica nos sistemas de abastecimento de água potável.

As concentrações do OP variaram entre 0,01 e 30,1 ng/L (Figura 6), com concentração média de 5,91 ng/L. Rajasarkka *et al.* (2016) investigaram a presença de alguns compostos químicos na água potável, avaliando a comparação entre duas tecnologias de revestimento de tubulação de distribuição de água na Finlândia. O OP foi detectado em maiores concentrações nas tubulações em que houve a renovação com tecnologia tradicional de revestimento ao

invés das tubulações as quais não foram renovadas, isso se dá, principalmente, pelo intenso uso de OP na fabricação de material sintético de revestimento. Na Sérvia, Celic *et al.* (2020), quantificaram OP em 33% das amostras de água potável, das 30 fontes públicas amostradas. Já Esteban *et al.* (2014), quantificaram o mesmo composto em 100% das amostras coletadas em residências particulares em Madrid, na Espanha, e apontaram a contribuição do OP na atividade estrogênica das amostras, a qual também foi avaliada pelo estudo.

Figura 5 – Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos E1, EE2, CBZ e



E1: estrona; EE2: 17 α -etinilestradiol; CBZ: carbamazepina; TCS: triclosan.

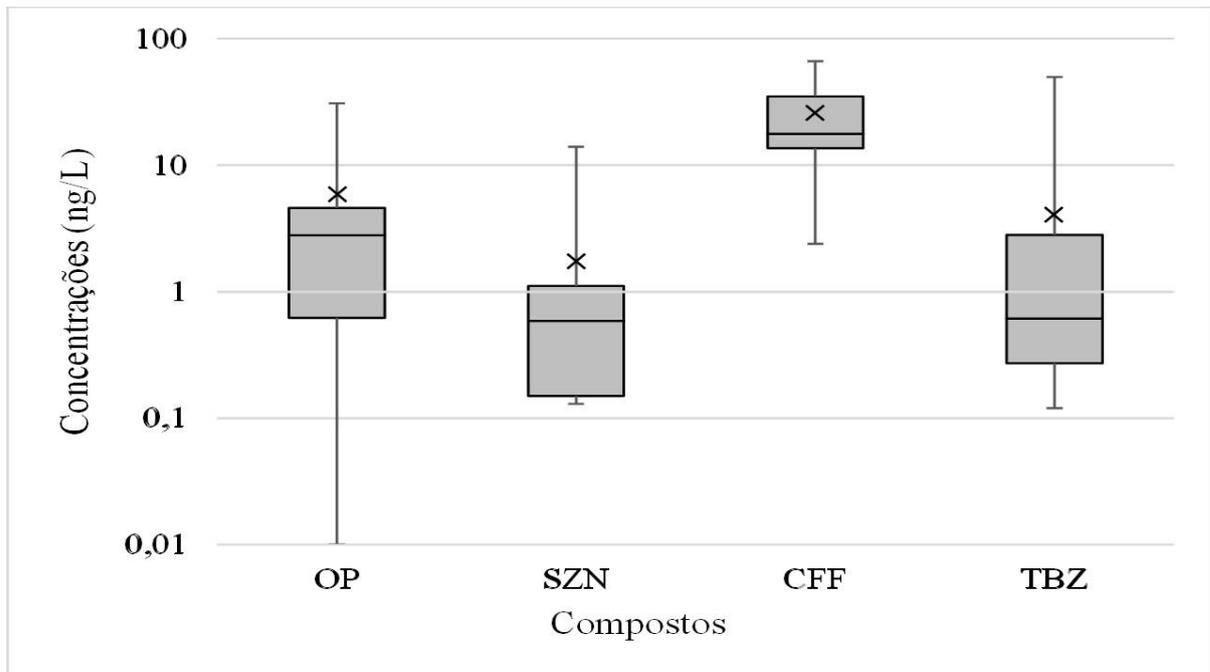
Fonte: Autora (2023).

Em relação a classificação dos herbicidas, foram coletadas também as concentrações da SZN e TBZ (Figura 6), que variaram entre 0,13 e 14 ng/L e 0,12 e 49,91 ng/L, respectivamente. As concentrações médias dos respectivos compostos foram de 1,74 e 4,09 ng/L. A concentração máxima da SZN também foi quantificada por Leusch *et al.* (2018), bem como para CBZ. Fatores como descarga de águas residuais não diluídas e fragilidades nas tecnologias de tratamento de água foram apontados como contribuintes para as altas concentrações do estudo, em comparação a outros autores que também quantificaram SZN em água de abastecimento humano (MAGGIONI *et al.*, 2013).

Dos herbicidas avaliados por Maggioni *et al.* (2013), que investigaram a contaminação por produtos desreguladores endócrinos em bebedouros públicos de 35 cidades da Itália, o TBZ foi o contaminante mais abundante, sendo encontrado em 25 das 35 cidades avaliadas. O

composto investigado ainda foi identificado em 2 de 5 marcas italianas de água mineral engarrafada (MAGGIONI *et al.*, 2013). Apesar disso, o estudo apontou que as concentrações de herbicidas permaneceram abaixo do limite tolerável para uso potável.

Figura 6 – Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos OP, SZN, CFF e TBZ



OP: octilfenol; SZN: simazina; CFF: cafeína; TBZ: terbutilazina.

Fonte: Autora (2023).

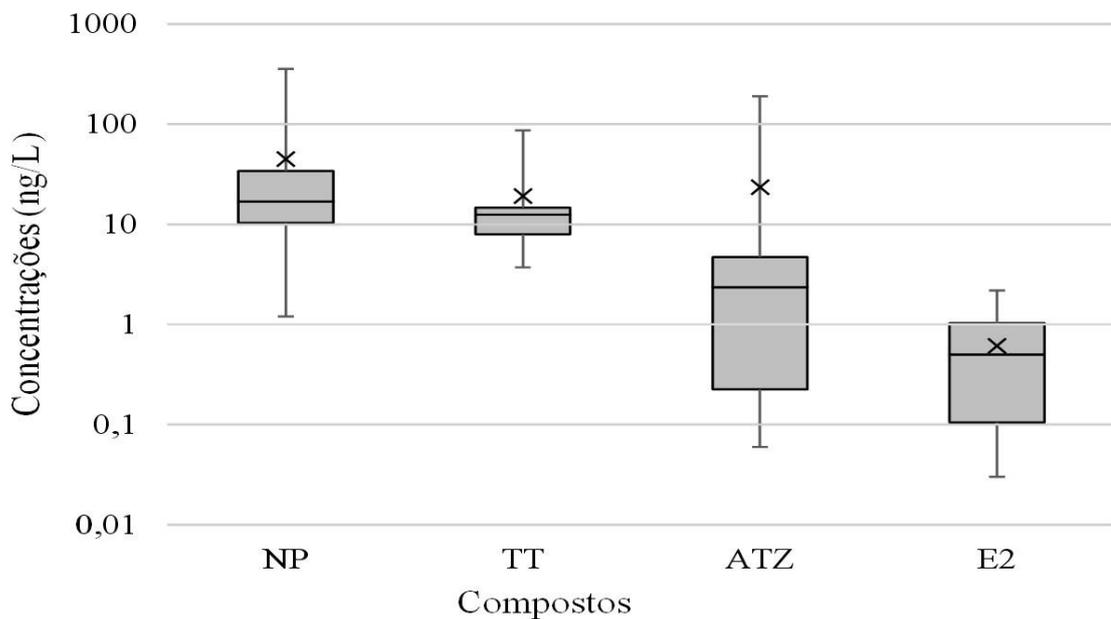
Para o herbicida ATZ, as concentrações extraídas variaram entre 0,06 e 190 ng/L (Figura 7), com concentração média de 23,50 ng/L. Dentre os herbicidas quantificados por Maggioni *et al.* (2013), a ATZ foi identificada em 18 das 35 amostras de água de bebedouros públicos italianos analisados, e a maior concentração quantificada foi de 15,14 ng/L. Em contrapartida, Jones *et al.* (2020) quantificaram concentrações consideravelmente maiores desse composto, nos Estados Unidos, variando de 100 a 190 ng/L. Jones *et al.* (2020) associaram as altas concentrações em razão da região de Iowa, Estados Unidos, ser altamente impactada por atividade agrícola e suscetível à contaminação ambiental por compostos desreguladores endócrinos, assim como dos herbicidas não serem monitorados rotineiramente por todos os sistemas públicos de abastecimento de água.

Para NP as concentrações variaram entre 1,2 e 355,9 ng/L (Figura 7), com concentração média de 44,84 ng/L. Valcarcel *et al.* (2018) realizaram um estudo na região de Madrid, Espanha, referente à análise da presença de diferentes compostos estrogênicos em amostras de água de torneira em vários pontos de abastecimento. As elevadas concentrações

de NP encontradas, variando entre 241,58 e 355,89 ng/L, evidenciam a exigência de um monitoramento fidedigno e contínuo dos compostos estrogênicos na água de abastecimento humano em Madrid. O estudo ressalta ainda que os efeitos dos compostos estrogênicos podem acontecer a partir de concentrações muito baixas e que é necessário o desenvolvimento de pesquisas voltadas para análise desses efeitos a longo prazo.

Quanto ao composto químico TT, os estudos que quantificaram sua presença na água de abastecimento humano foram realizados na Espanha. As concentrações extraídas variaram entre 3,7 e 86,24 ng/L (Figura 7), com concentração média de 19,21 ng/L, sendo as maiores concentrações quantificadas por Valcarcel *et al.* (2018), que detectaram TT em 100% dos pontos de amostragem na região de Madrid. O composto químico TT é consideravelmente resistente à biodegradação e conseqüentemente são persistentes no ambiente aquático, continuando biodisponíveis na água de abastecimento humano mesmo quando submetido a diferentes tecnologias de tratamento, como osmose reversa, osmose inversa e carvão ativado (VALCARCEL *et al.*, 2018).

Figura 7 – Concentrações extraídas da revisão sistemática dos compostos NP, TT, ATZ e E2



NP: nonilfenol; TT: tolitriazol; ATZ: atrazina; E2: 17 β -estradiol.

Fonte: Autora (2023).

As concentrações extraídas do hormônio natural feminino E2 variaram entre 0,03 e 2 ng/L (Figura 7), com concentração média de 0,61 ng/L. O estudo realizado na Hungria, por Plutzer *et al.* (2018), mostrou que E2 foi quantificado em todas as amostras de água em concentrações relativamente baixas (0,10-2,0 ng/L). Van Zijl *et al.* (2017), também detectou E2 em baixas concentrações (0,03-0,04 ng/L) na África do Sul, bem como Wee *et al.* (2020)

na Malásia (0,12 ng/L). Entretanto, o E2, tanto de origem natural quanto sintético, é o composto de maior preocupação de estudos que se dedicam à desregulação endócrina, em razão dos altos índices de descarga desse contaminante nas matrizes ambientais aquáticas via efluentes domésticos e, conseqüentemente, pela presença do mesmo após os processos de tratamento de efluente e água (PLUTZER *et al.* 2018).

5.3 Concentração equivalente de 17 β -estradiol dos compostos estrogênicos

Na avaliação de risco para compostos classificados como estrogênicos é necessário assumir a concentração em termos do E2, uma vez que essa classificação diz respeito a atividade desreguladora provocada por compostos que imitam o hormônio natural feminino E2 nos organismos. Como apresentado na Equação 5, a concentração equivalente dos compostos, em termos de E2, consiste no produto entre a concentração ambiental medida e a potência relativa referente ao composto.

A potência relativa permite avaliar a atividade estrogênica relativa aos compostos em comparação ao composto de referência utilizado nos bioensaios, isto é, o hormônio natural feminino E2 (SILVA, 2015). A PR é determinada através de ensaios *in vivo* e *in vitro*, os quais utilizam organismos vivos de forma direta ou indireta, respectivamente. As condições nas quais são realizados os ensaios, bem como os diferentes tipos de ensaios de atividade estrogênica, podem apresentar diferentes valores de PR para a mesma substância, na literatura. Logo, é necessário destacar a importância da realização desses ensaios no desenvolvimento de pesquisas que farão uso da PR dos compostos para estimar atividade estrogênica de amostras ambientais, considerando, evidentemente, a viabilidade técnica e financeira dos laboratórios de pesquisas.

Entretanto, tendo em vista que o presente estudo tem como base uma revisão sistemática, e que não foram realizados experimentos laboratoriais, foi realizado um levantamento independente na literatura para a PR dos compostos considerados para a análise de risco deste trabalho, como consta na Tabela 7. No levantamento também foram apontados os ensaios utilizados por cada estudo. Para efeito de análise foram apresentadas apenas as maiores concentrações equivalentes obtidas para os compostos estudados, de modo a evidenciar a influência do efeito da atividade estrogênica nas concentrações quantificadas dos compostos em água de abastecimento humano.

Tabela 7 – Valores de potência relativa e concentração equivalente de 17β-estradiol dos compostos estrogênicos

Compostos	MEC (ng/L)	Potência relativa	EEQ (ng/L)	Método analítico ^a	Referência ^a
17β-estradiol	2,00	1	2,00	YES	(Arcanjo <i>et al.</i> , 2021)
17α-etinilestradiol	2,40	1,03	2,47	YES	(Arcanjo <i>et al.</i> , 2021)
Estrona	2,87	0,8	1,09	YES	(Rutishauser <i>et al.</i> , 2004)
Atrazina	190,00	-	-	-	-
Simazina	14,00	-	-	-	-
Terbutilazina	49,91	1,0 * 10 ⁻⁶	0,00005	Ensaio da atividade de luciferase de células MVLN	(Kjeldsen <i>et al.</i> , 2013)
Cafeína	66,33	-	-	-	-
Carbamazepina	59,00	-	-	-	-
Triclosan	2,57	1,0 * 10 ⁻⁶	0,0000026	YES	(Cajthaml <i>et al.</i> , 2009)
Bisfenol A	23.504,00	1,1 * 10 ⁻⁴	2,59	YES	(Rutishauser <i>et al.</i> , 2004)
Nonilfenol	355,89	2,5 * 10 ⁻⁵	0,0064	YES	(Rutishauser <i>et al.</i> , 2004)
Octilfenol	30,90	7,8 * 10 ⁻⁶	0,00024	YES	(Rutishauser <i>et al.</i> , 2004)
Toliltriazol	86,24	7,3 * 10 ^{-6*}	0,00063	RYA ^b	(Esteban <i>et al.</i> , 2014)
Di(2-etil hexil) ftalato	1.430.000,00	5,5 * 10 ⁻⁶	7,87	Ensaio da atividade de luciferase de vagalumes	(Takeuchi <i>et al.</i> , 2005)
Dibutil ftalato	210.000,00	1,8 * 10 ⁻⁸	0,0038	ER-CALUX ^c	(Legler <i>et al.</i> , 2002)
Ftalato de dietila	4.649,00	1,3 * 10 ⁻⁵	0,059	RYA	(Shao <i>et al.</i> , 2013)

^aReferência da potência relativa. ^bRYA: do inglês *recombinant yeast assay*. ^cER-CALUX: do inglês *estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene*.

Fonte: Autora (2023).

Com os resultados obtidos da EEQ, é possível observar o comportamento das concentrações a partir da potência relativa dos compostos. Para o hormônio E2 é atribuído um potencial estrogênico igual a 1, considerando que é o composto apontado como referência para mensurar a atividade estrogênica dos demais compostos. Logo, os compostos que apresentam potência relativa mais próximo de 1, possuem maior atividade estrogênica.

Portanto, nota-se que para os compostos que possuem baixa potência relativa a EEQ é consideravelmente pequena mesmo que para elevadas concentrações, do ponto de vista do composto e não da amostra, como é o caso dos compostos BPA, NP, OP, TT (BT), DEHP, DBP, TBZ, DEP, TCS. Dentre os compostos analisados apenas dois apresentam potência relativa que se aproximam a 1, são os hormônios EE2 e E1. Logo, para esses compostos a EEQ calculada é aproximadamente a concentração quantificada.

É importante ressaltar que não foram encontrados na literatura dados referentes ao potencial estrogênico de 4 dos 16 compostos avaliados, sendo eles atrazina, simazina, cafeína e carbamazepina. Logo, para esses compostos não foram calculados os riscos da atividade estrogênica, apenas os riscos à saúde humana. Alguns autores têm levado em consideração a quantificação desses compostos na determinação da atividade estrogênica de amostras de água, e também de efluentes, associando ambos os compostos à potenciais efeitos nocivos nos sistemas endócrinos de organismos, especificamente, nos mecanismos de desenvolvimento e reprodução, assim como têm sido identificado atividade estrogênica decorrente dos intermediários desses compostos (CANELA *et al.*, 2014; GHISELLI; JARDIM, 2007; MELO *et al.*, 2009; USEPA, 2006). Tendo isso em visto, os compostos atrazina, simazina, cafeína e carbamazepina foram considerados na análise de risco à saúde humana do presente estudo.

5.4 Análise de risco

5.4.1 Parâmetros utilizados na análise de risco

O nível de referência de contaminação por meio da água potável é obtido a partir de parâmetros que caracterizam a ingestão de água, sabendo-se que a exposição aos contaminantes pode ocorrer também por meio de outras fontes, como pela respiração e alimentação (MOUSAVI *et al.*, 2022; ONG; SAMSUDIN; SOTO-VALDEZ, 2020). A quantidade do composto químico sem risco nocivo à saúde do indivíduo é determinada com

base no peso corporal, no consumo de água por dia e no fator de contribuição relativa à exposição pela água, sendo sugeridos valores padrões de 60 kg, 2 L d⁻¹ e 0,2, respectivamente (WHO, 2017). A fração inerente à água na determinação do nível de referência da água potável é o valor mínimo de 20% (0,2), quando não se tem dados adequados de exposição por outros meios (KRISHNAN; CARRIER, 2013). Esses parâmetros assumem a variação do peso corporal, considerando um público-alvo de adultos saudáveis, bem como a variação do padrão de consumo dos indivíduos. O valor de referência também pode ser determinado com base em crianças e/ou lactantes. Alguns autores de avaliação de risco assumem um peso corporal de 70 kg (HAN *et al.*, 2018; KUMAR; CHANG; XAGORARAKI, 2010; VAN ZIJL *et al.*, 2017). Porém, o valor atribuído ao peso corporal do indivíduo deve assegurar a estimativa do cálculo do risco à saúde humana de acordo com o princípio da precaução na gestão de riscos.

Na determinação de valores de ingestão diária tolerável de contaminantes para os seres humanos é necessário assumir um fator de incerteza que assegure um limite de confiança aos valores de diretrizes relacionados à saúde. Para a derivação dos valores de referência aos humanos é considerado um fator de 100, que compreende duas fontes de incerteza de valor 10 cada uma, segundo a tabela de fontes de incerteza para derivação de valores de referência (WHO, 2017). As duas fontes de incerteza são a variação entre espécies (extrapolando de animais experimentais para humanos) e a variação intraespécies (considerando variações individuais entre os humanos). Geralmente um fator de incerteza menor que 10 é usado na extrapolação quando os seres humanos são considerados menos sensíveis que os animais utilizados no experimento, enquanto um fator de incerteza maior que 1000 é usado para apontar o maior nível de incerteza possível associado ao valor de referência (WHO, 2017).

O parâmetro NOAEL refere-se à maior concentração ou maior dose de composto químico que não causa nenhum efeito adverso à saúde do organismo exposto, sendo obtido através de experimentos de longo ou curto prazo (WHO, 2017). Quanto menor o valor do NOAEL, maior a toxicidade do composto químico avaliado, visto que uma baixa concentração já apresenta algum efeito adverso à saúde do organismo. Dessa forma, para a determinação do parâmetro de ingestão diária tolerável para os 16 compostos estrogênicos estudados foram usados o fator de incerteza de 100 e os valores de NOAEL encontrados na literatura, apresentados na Tabela 8.

Segundo a Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA, do inglês *European Chemicals Agency*, 2012), o toliltriazol (TT) é suficientemente semelhante ao benzotriazol (BT), em razão da toxicidade semelhante de efeito adverso não observado na exposição a

organismos. Dessa forma, como não foi encontrado na literatura dados referentes a toxicidade do TT, o valor adotado do NOAEL foi de 355 mg/kg/dia, correspondente ao NOAEL do composto BT.

Tabela 8 – Valores de NOAEL dos compostos estrogênicos estudados

Compostos	NOAEL (mg/kg/dia)	Referência
17β-estradiol	0,005	(Gilbreath <i>et al.</i> , 2014)
17α-etinilestradiol	1,7 * 10 ⁻⁷	(EPHC, 2008)
Estrona	1	(EPHC, 2008)
Atrazina	3,3	(Breckenridge <i>et al.</i> , 2010)
Simazina	1,8	(Park <i>et al.</i> , 2014)
Terbutilazina	2,1	(Breckenridge <i>et al.</i> , 2010)
Cafeína	151	(ECHA, 1983)
Carbamazepina	3,8	(EHD, 2013)
Triclosan	5700	(EHD, 2015)
Bisfenol A	5	(Tyl <i>et al.</i> , 2002)
Nonilfenol	15	(Tyl <i>et al.</i> , 2006)
Octilfenol	22	(USEPA, 2020)
Toliltriazol	335 ^a	(Danish EPA, 2013)
Di(2-etil hexil) ftalato	5	(Christiansen <i>et al.</i> , 2010)
Dibutil ftalato	19	(ECHA, 2016)
Ftalato de dietila	150	(SCCNFP, 2002)

^aO valor usado para Toliltriazol (TT) refere-se ao Benzotriazol (BT).

Fonte: Autora (2023).

5.4.2 Riscos à saúde humana e da atividade estrogênica

Os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica, calculados a partir das concentrações extraídas da revisão sistemática e dos demais parâmetros da análise de risco, foram apresentados com base no maior risco encontrado para cada composto avaliado, e expressos em escala logarítmica, possibilitando uma análise de risco baseada no princípio da precaução. Os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica foram classificados em

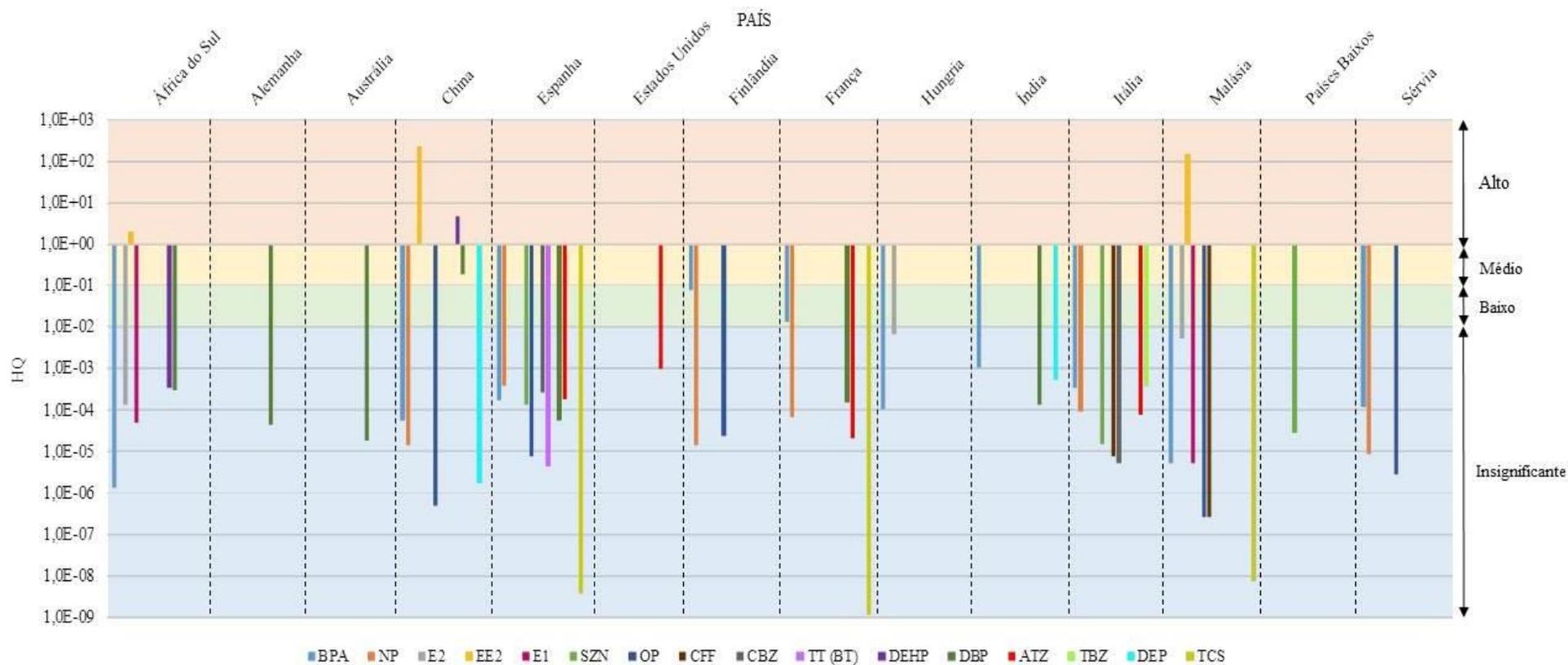
insignificante, baixo, médio e alto, enquanto os riscos carcinogênicos foram classificados em insignificante, aceitável e inaceitável.

A análise de risco foi realizada para obtenção dos riscos à saúde humana e da atividade estrogênica dos compostos estrogênicos por país, apresentados nas Figuras 8 e 9, respectivamente, os quais expressam o maior risco calculado para o país analisado, considerando a maior concentração ambiental extraída a partir do estudo realizado no respectivo país. Posteriormente, foi realizada também a comparação entre os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica para cada composto estrogênico, em termos da verificação da influência dos parâmetros utilizados na análise de risco.

É importante salientar que a distribuição dos riscos à saúde humana e da atividade estrogênica calculados para cada país é uma descrição atribuída às concentrações quantificadas por estudos desenvolvidos nesses países a partir da presente revisão sistemática, ou seja, não representa o risco à saúde humana e da atividade estrogênica do país como um todo, necessitando de mais estudos de quantificação e análise de risco de compostos estrogênicos para essa conclusão. Outro ponto importante trata-se da necessidade de considerar a análise de risco de misturas de dois ou mais compostos, considerando que a contaminação por compostos estrogênicos via água de abastecimento ocorre pela presença simultânea desses compostos e que, apesar de os riscos individuais dos compostos não apresentarem um risco considerável, o risco da mistura pode implicar em efeito aditivo, sinérgico ou até mesmo antagonico para os organismos (WIECZERZAK *et al.*, 2016).

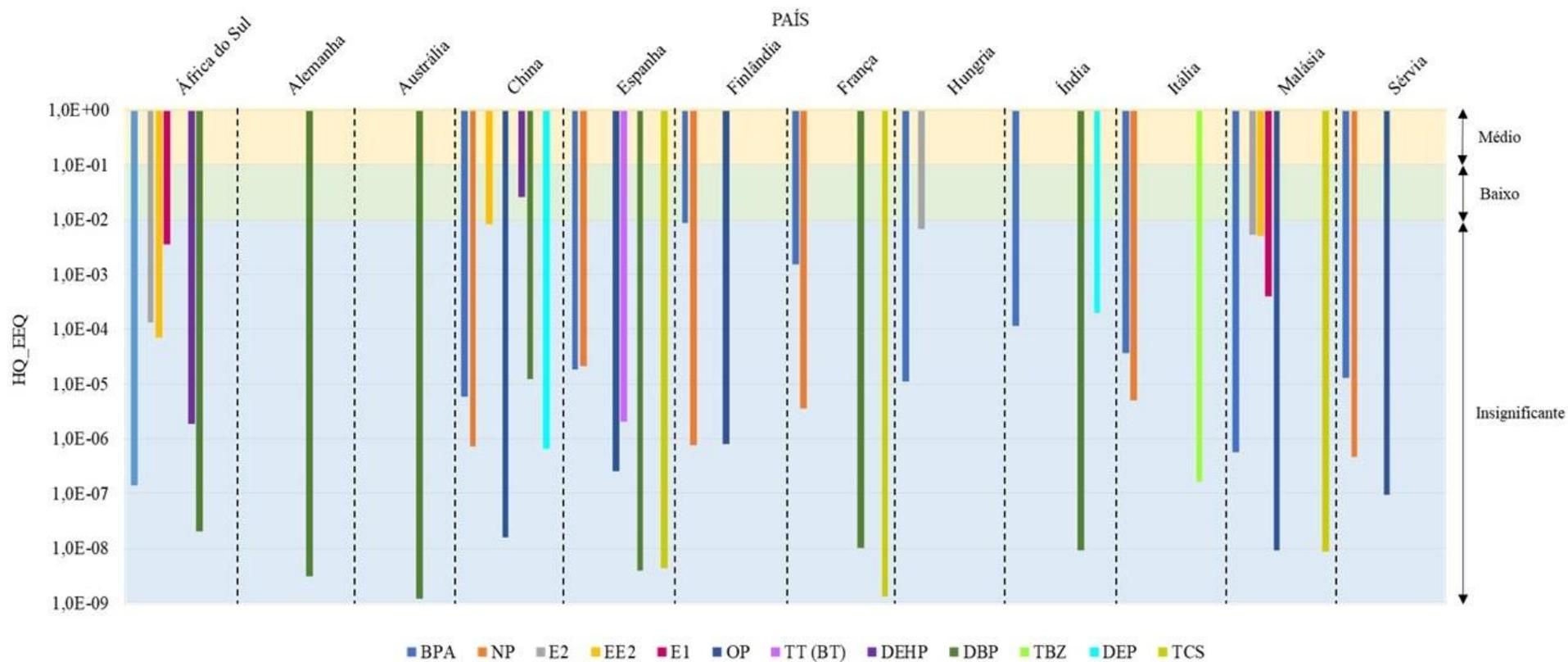
O risco à saúde humana foi calculado para os 16 compostos avaliados no presente estudo, enquanto o risco da atividade estrogênica foi obtido apenas para 12 compostos, por não terem sido encontrados na literatura dados pertinentes acerca da potência relativa da atrazina, simazina, cafeína e carbamazepina. O risco da atividade estrogênica expressa o risco do composto considerando o seu potencial estrogênico, o que corresponde à capacidade do composto de imitar a atividade do hormônio natural feminino nos organismos e de aumentar a incidência de doenças cardiovasculares e de câncer de mama e próstata nos seres humanos.

Figura 8 – Risco à saúde humana, por país



Fonte: Autora (2023).

Figura 9 – Risco da atividade estrogênica, por país



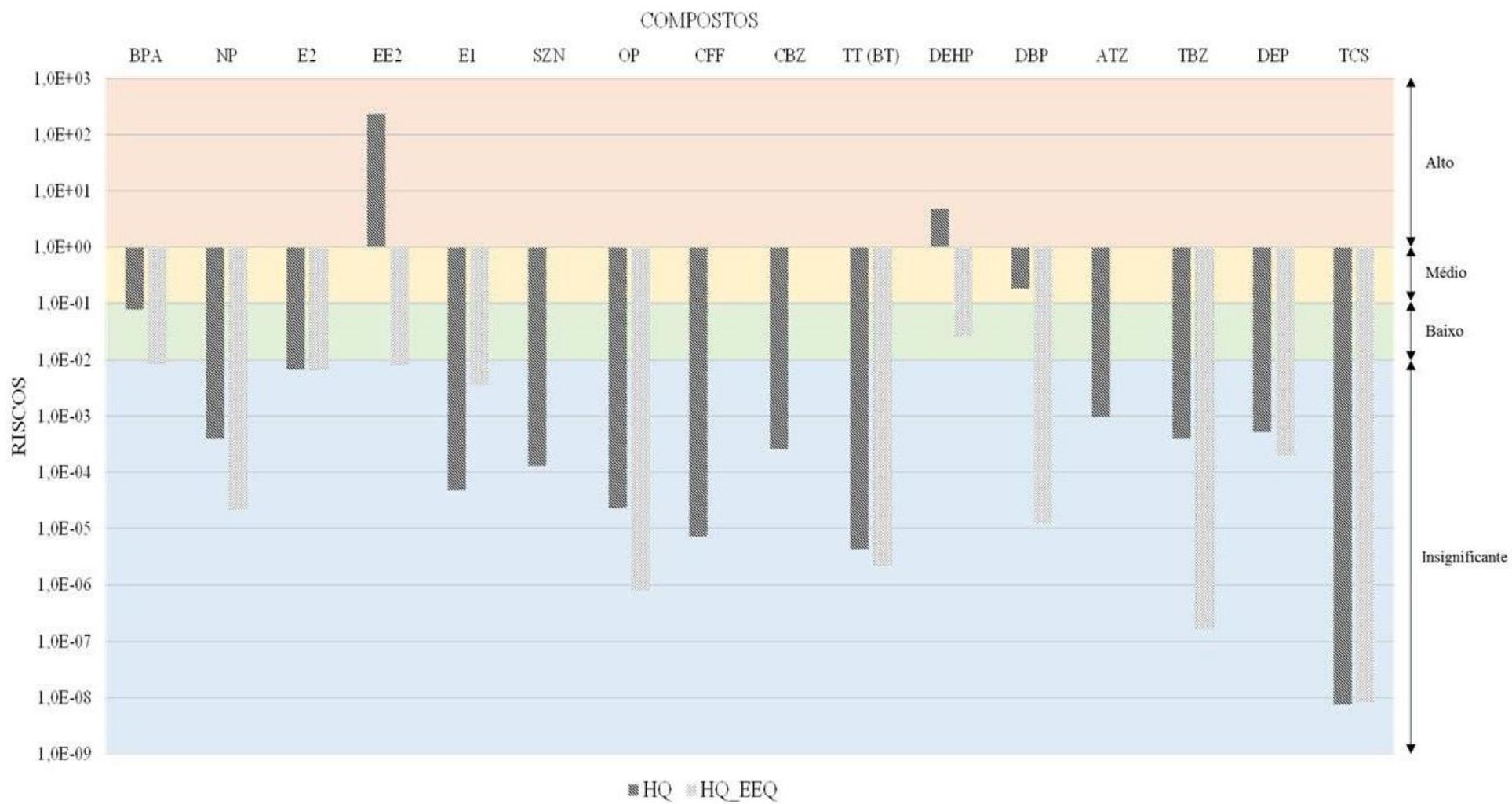
Fonte: Autora (2023).

A maioria dos estudos selecionados na revisão sistemática avaliaram a atividade estrogênica através de ensaios *in vitro*, como YES e BLYES (CELIC *et al.*, 2020; CHAKRABORTY *et al.*, 2022; ESTEBAN *et al.*, 2014; GOU *et al.*, 2016; JARDIM *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 2020; KAKALEY *et al.*, 2019; LEUSCH *et al.*, 2018; LV *et al.*, 2016; MAGGIONI *et al.*, 2013; PLUTZER *et al.*, 2018; RAJASARKKA *et al.*, 2016; SHI *et al.*, 2018; VALBONESI *et al.*, 2021; VALCARCEL *et al.*, 2018; VAN ZIJL *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2013). Entretanto, foi identificado que a maior parte desses trabalhos avaliaram a atividade estrogênica das amostras. Com isso, o presente trabalho dedicou-se ao risco da atividade estrogênica dos compostos individualmente, devido à importância para a determinação de valores de referência e, conseqüentemente, para o monitoramento da ocorrência desses compostos nos sistemas de tratamento de água e na água de abastecimento humano.

Em função da concentração quantificada e da toxicidade, 2 dos 16 compostos apresentaram risco alto à saúde humana, sendo eles EE2 e DEHP. Em contrapartida, para o risco da atividade estrogênica nenhum dos compostos apresentou risco alto, apenas DEHP apresentou risco da atividade estrogênica classificado como baixo. Para os demais compostos, BPA, NP, E2, E1, EE2, OP, TT (BT), DBP, TBZ, DEP e TCS, o risco da atividade estrogênica foi classificado como insignificante em todos os países.

Para alguns compostos, o risco da atividade estrogênica pode ser inferior ao risco obtido para o composto, devido ao parâmetro NOAEL do E2 ser muito pequeno comparado aos dos demais compostos estrogênicos, sendo o NOAEL do E2 na ordem de 0,005 mg/kg/dia (GILBREATH *et al.*, 2014), o que foi consistente com a maior parte dos resultados encontrados pela análise de risco para os compostos estudados, como mostra a Figura 10. A análise de risco demonstrou que para os compostos que apresentam NOAEL superior ao do hormônio E2, isto é, para os compostos de menor toxicidade que E2, o risco da atividade estrogênica foi menor que o risco obtido para o composto. Essa relação pode ser observada nos resultados encontrados para a maioria dos compostos, BPA, NP, OP, TT (BT), DEHP, DBP, TBZ e DEP. Além da toxicidade menor em relação ao E2, tida como substância de referência para mensurar a atividade estrogênica dos compostos, é importante frisar que esses contaminantes também contam com outros efeitos nocivos à saúde humana.

Figura 10 – Riscos à saúde humana e da atividade estrogênica dos compostos



Fonte: Autora (2023).

A comparação entre os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica conta também com a influência do potencial estrogênico dos compostos. A PR desses mesmos compostos, BPA, NP, OP, TT (BT), DEHP, DBP, TBZ e DEP, é consideravelmente inferior ao valor de referência do E2, de PR igual a 1. Logo, a menor toxicidade associada a um baixo potencial estrogênico são fatores que combinados implicam na diminuição da concentração ambiental medida, em termos da concentração equivalente de E2, e, conseqüentemente, do quociente de perigo, resultando assim no risco da atividade estrogênica menor que o risco do composto.

Em se tratando do composto químico DEHP, por exemplo, as concentrações quantificadas pelo estudo realizado na cidade de Taiwan, na China, que quantificou DEHP em todos os pontos de amostragem de 10 estações de tratamento de água potável (GOU *et al.*, 2016), corresponderam a um risco classificado como alto à saúde humana, sendo o maior risco calculado de 4,77. Em comparação a outro estudo identificado na revisão sistemática, que também quantificou DEHP em água potável nas cidades de Pretória e Cidade do Cabo, na África do Sul (VAN ZIJL *et al.*, 2017), o maior risco à saúde humana calculado foi de 0,00034, sendo classificado como risco insignificante à saúde humana. A diferença na classificação do risco obtida para os dois estudos diz respeito às concentrações quantificadas desse composto na água de abastecimento humano. O NOAEL do DEHP caracteriza-o como pouco tóxico, logo, quanto maiores as concentrações quantificadas, maior risco à saúde humana, caso contrário, as concentrações baixas quantificadas por Van Zijl *et al.* (2017), também apresentariam um risco alto à saúde humana. Ambos os estudos associaram a presença desse plastificante nas amostras de água de abastecimento humano à contaminação das fontes de captação e à ineficácia das técnicas de tratamento de água.

O contraste feito do composto DEHP com o DBP, por exemplo, que também foi quantificado por Gou *et al.* (2016), na China, em concentrações elevadas, demonstra a influência da toxicidade, em termos do parâmetro NOAEL, na análise de risco à saúde humana. O NOAEL do composto DBP corresponde, aproximadamente, a quatro vezes mais que do DEHP, portanto possui menor toxicidade. Corroborando essa análise, os riscos calculados para DBP, referente ao mesmo estudo, foram calculados e classificados como risco médio à saúde humana, enquanto para DEHP foram classificados como risco alto à saúde humana. Conseqüentemente, a atividade estrogênica do DEHP e DBP, como apresentado anteriormente na Tabela 7, evidencia que apesar das concentrações elevadas quantificadas na

China por Gou *et al.* (2016), os maiores riscos calculados para atividade estrogênica desses compostos foram classificados como baixo e insignificante, respectivamente.

Em contrapartida, os resultados obtidos para o hormônio E1 não obedeceram ao esperado, isto é, à relação de que os compostos que possuem NOAEL superior ao NOAEL do E2 apresentam risco da atividade estrogênica inferior ao risco do composto. Isso porque o E1 apresentou risco da atividade estrogênica superior ao risco do composto, para as mesmas concentrações quantificadas, em virtude de a potência relativa desse composto ser próxima do valor de referência igual a 1. Apesar desses resultados, os riscos à saúde humana e da atividade estrogênica do composto E1 foram classificados como insignificante.

No caso do EE2, os riscos à saúde humana calculados foram classificados como risco alto para todos os estudos em que foram extraídas concentrações desse hormônio, enquanto para as mesmas concentrações os riscos da atividade estrogênica foram classificados como insignificante. Shi *et al.* (2018), Van Zijl *et al.* (2017) e Wee *et al.* (2020) quantificaram baixas concentrações de EE2 em amostras de água de abastecimento humano, variando entre 0,02 e 2,40 ng/L, nos países da China, África do Sul e Malásia, respectivamente. O EE2 é o único composto que possui NOAEL inferior ao NOAEL do E2, sendo assim, o composto de maior toxicidade dentre os compostos avaliados. Apesar de o EE2 possuir uma potência relativa próxima ao valor de referência igual a 1, fazendo com que seja esperado um risco da atividade estrogênica superior ao próprio risco do composto, a análise de risco identificou que a elevada toxicidade do hormônio EE2 resulta em um risco do composto muito maior que o risco da atividade estrogênica desse hormônio sintético, o que chama atenção para a preocupação em torno dos efeitos nocivos do EE2 não apenas para saúde humana, como também para o meio ambiente.

Outra peculiaridade diz respeito ao fármaco TCS, composto que apresenta NOAEL excessivamente elevado, considerado assim o composto de menor toxicidade dentre os compostos avaliados. Para os compostos deste estudo que possuem NOAEL maior que o NOAEL do E2, o risco à saúde humana foi superior ao risco da atividade estrogênica, o que não ocorreu para o TCS. No caso do composto TCS, os resultados encontrados na análise de risco apresentaram risco da atividade estrogênica superior ao risco do composto, em decorrência da baixíssima toxicidade desse composto. Apesar disso, ambos os riscos foram classificados como insignificantes.

Para o BPA, que possui NOAEL de 5 mg/kg/dia (TYL *et al.*, 2002), valor semelhante ao composto DEHP, o risco à saúde humana ainda foi classificado como risco baixo, baseado

nas concentrações quantificadas pelos estudos considerados. Rajasarkka *et al.* (2016), na Finlândia, avaliaram a comparação de dois tipos de tecnologias de revestimento de tubulações de distribuição de água tratada. Enquanto Doumas *et al.* (2018), na França, estudaram a exposição de mulheres com câncer de mama a desreguladores endócrinos via água de abastecimento humano. Ambos os estudos retrataram as maiores concentrações coletadas para BPA e os riscos à saúde humana calculados para os estudos foram classificados como risco baixo, o que demonstra que o tratamento da água aplicado nesses países tem removido eficientemente esses compostos, o que reduz o risco à saúde humana. No que diz respeito à atividade estrogênica, alguns estudos afirmaram que o BPA é o composto que menos contribui para a estrogenicidade avaliada (CELIC *et al.*, 2020; ESTEBAN *et al.*, 2014). Apesar de o presente estudo não ter avaliado atividade estrogênica de misturas, foi observado que o risco da atividade estrogênica foi menor que o risco do composto, sendo classificado como insignificante, em virtude do baixo potencial estrogênico do BPA.

Os compostos NP, OP e TT (BT) apresentaram risco insignificante tanto para a saúde humana, como para atividade estrogênica. Como o NOAEL desses compostos é superior ao NOAEL do E2, os resultados obtidos foram consistentes com o esperado, apresentando risco da atividade estrogênica inferior ao do composto. Esteban *et al.* (2014), em seu estudo, identificaram que a atividade estrogênica do composto NP foi superior aos compostos OP e BT, coincidindo com os resultados encontrados neste trabalho. É possível observar também, que para ambos os compostos, o risco da atividade estrogênica foi inferior ao risco à saúde humana.

Dos estudos selecionados na revisão sistemática, apenas Valcarcel *et al.* (2018) e Esteban *et al.* (2014) quantificaram TT em água de abastecimento humano. Para este composto a atividade estrogênica foi calculada a partir dos parâmetros de toxicidade e estrogenicidade do BT e classificada como insignificante. Nesse sentido, em relação ao composto BT, considerado como toxicamente semelhante ao TT (ECHA, 2012), Harris *et al.* (2011), mostraram que BT possuía propriedades antiestrogênicas através de ensaio *in vitro*, e estudos posteriores *in vivo* comprovaram que BT apresentou potencial adverso no sistema endócrino de peixes, comprometendo os mecanismos de crescimento, reprodução e equilíbrio hormonal (TANGTIAN *et al.*, 2012). Alguns autores observaram que para compostos estrogênicos os testes *in vivo* são mais sensíveis que *in vitro*, isso significa dizer que a PR determinada por ensaios *in vitro* pode não ser a mesma em ensaios *in vivo* para os diferentes estudos que se dedicam à avaliação da atividade estrogênica (FOLMAR *et al.*, 2002).

Para os compostos que possuem um NOAEL relativamente pequeno, ou seja, compostos que também apresentam uma toxicidade considerável, como SZN, CBZ, ATZ e TBZ, os resultados encontrados para o risco à saúde humana foram classificados como risco insignificante, isso se dá em decorrência das baixas concentrações quantificadas pelos estudos (JONES *et al.*, 2020; LEUSCH *et al.*, 2018; MAGGIONI *et al.*, 2013; VALBONESI *et al.*, 2021). Para os compostos SZN, CBZ e ATZ os riscos da atividade estrogênica não foram calculados, devido à escassez na literatura de dados referentes ao potencial estrogênico desses compostos. Para o TBZ, o qual possui baixo potencial estrogênico, os riscos da atividade estrogênica também foram classificados como insignificantes.

Quanto aos compostos CFF e DEP, que possuem valores de NOAEL aproximados, o risco à saúde humana foi classificado como insignificante. Para CFF o risco da atividade estrogênica também não foi calculado, assim como para os compostos SZN, CBZ e ATZ. O risco da atividade estrogênica obtido para o composto DEP foi classificado como insignificante e inferior ao risco à saúde humana, equiparando aos demais compostos que também possuem NOAEL superior ao NOAEL do E2.

A análise de risco realizada demonstra a necessidade de os compostos estrogênicos serem monitorados com maior frequência, rigorosidade e precisão, no que tange à qualidade da água de abastecimento humano, tendo em vista a variabilidade da concentração detectada e quantificada, como a toxicidade e estrogenicidade associadas a esses compostos. Além disso, os compostos estrogênicos geralmente não são detectados isoladamente nas matrizes ambientais aquosas, e sim em mistura, o que aumenta a preocupação em termos dos riscos desses compostos. No presente estudo não foi realizado o cálculo do risco da mistura de compostos estrogênicos devido à falta de dados de amostras com mais de um composto na maioria dos estudos selecionados a partir da revisão sistemática.

Em relação ao risco carcinogênico dos compostos os cálculos foram realizados a partir do fator carcinogênico (CSF) do hormônio natural feminino E2, por não ter sido encontrado na literatura dados disponíveis desse fator para os demais compostos avaliados. Com isso, foram utilizadas também as maiores concentrações equivalentes (EEQ) dos compostos em termos do E2. O risco carcinogênico foi classificado como aceitável para os compostos E1, E2, EE2, BPA e DEHP, e classificado como insignificante para os demais compostos, como mostra a Figura 11.

O risco carcinogênico foi aceitável para as concentrações quantificadas do E1 por Van Zijl *et al.* (2017) na África do Sul, do hormônio E2 por Plutzer *et al.* (2018) e Wee *et al.*

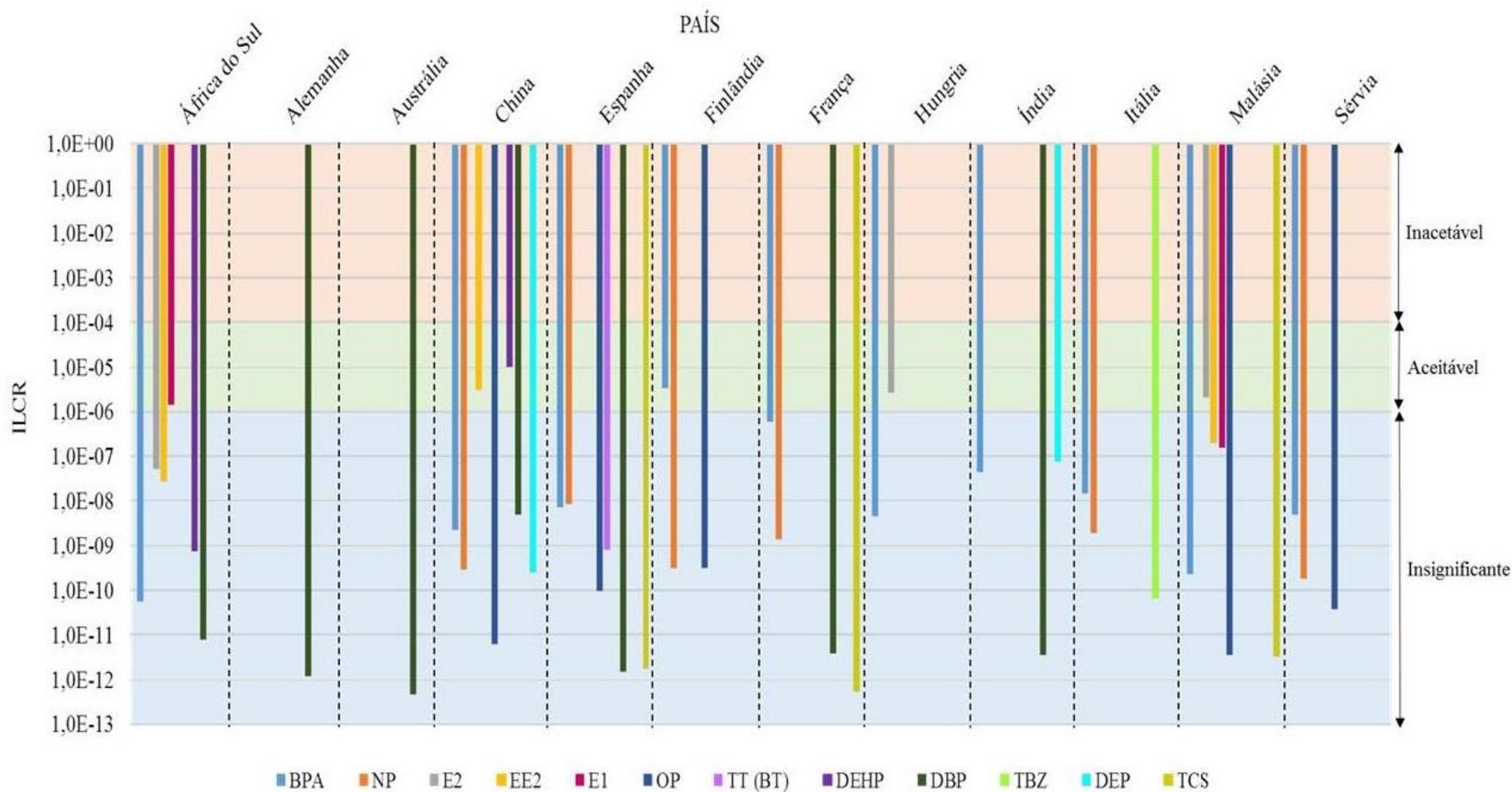
(2020) na Hungria e Malásia, respectivamente, e do hormônio sintético EE2 por Shi *et al.* (2018), na China.

Para o BPA, o risco carcinogênico obtido para concentração quantificada por Rajasarkka *et al.* (2016), que expressa a maior concentração quantificada na Finlândia, foi classificado neste estudo como risco carcinogênico aceitável à saúde humana, mesmo com alguns autores apontando que não há evidências de carcinogenicidade em humanos a partir do BPA (ESTEBAN *et al.*, 2014; VALCARCEL *et al.*, 2018). Varcarcel *et al.* (2018) afirmaram ainda, em termos de BT, que este apresentou carcinogenicidade em estudos realizados em ratos e camundongos, mas não realizaram análise do risco carcinogênico do BT. Através da análise do risco carcinogênico do presente estudo, para as concentrações quantificadas de BT por Varcarcel *et al.* (2018) e Esteban *et al.* (2014), foi encontrado um risco carcinogênico insignificante à saúde humana.

Para o composto químico DEHP, o risco carcinogênico foi classificado como aceitável, com base na concentração quantificada por Gou *et al.* (2016), na China. Para o estudo realizado por Van Zijl *et al.* (2017), que também quantificou DEHP na água de abastecimento humano na África do Sul, o risco carcinogênico foi calculado como insignificante.

A análise de risco demonstrou que para a maioria das concentrações extraídas os riscos à saúde humana, da atividade estrogênica e o risco carcinogênico foram insignificantes, o que demonstra que os arranjos nas estações de tratamento de água nos países listados têm removido com certa eficácia os compostos estrogênicos, tomando como base os poucos estudos levantados a partir da revisão sistemática realizada. Entretanto, considerando a biodisponibilidade desses compostos simultaneamente, isto é, em mistura, bem como a presença de outras classes de compostos nocivos à saúde humana, como metais pesados, agrotóxicos, fármacos, trihalometanos, entre outros, há a necessidade de considerar a realização de mais estudos no âmbito da análise de risco desses contaminantes e a aplicação de tratamentos terciários, principalmente de processos avançados, no tratamento da água de abastecimento humano.

Figura 11 – Risco carcinogênico dos compostos, por país



Fonte: Autora (2023).

6 CONCLUSÕES

A revisão sistemática, realizada com auxílio da ferramenta *StArt*, identificou inicialmente 398 estudos das bases de dados *Web of Science*®, *SCOPUS*® e *PubMED*®. Desse total, 130 trabalhos foram avaliados na íntegra e 24 foram classificados como aptos para a extração das concentrações dos compostos, atendendo aos critérios de elegibilidade.

A falta de monitoramento nas estações de tratamento de água, a confiabilidade e transparência nas concentrações detectadas e quantificadas dos compostos na água de abastecimento humano, sobretudo no que diz respeito às concessionárias públicas, assim como a disponibilidade desses dados, e até mesmo a falta de conhecimento acerca do potencial estrogênico dos compostos são alguns dos fatores responsáveis pela escassez de dados acerca da presença dos compostos estrogênicos na água para abastecimento humano, identificada pela presente revisão sistemática.

Os estudos selecionados com a revisão sistemática, em que foram extraídas as concentrações dos compostos estrogênicos em amostra ambiental de água destinada ao abastecimento humano, foram desenvolvidos nos países África do Sul, Alemanha, Austrália, Brasil, Canadá, China, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Hungria, Índia, Itália, Malásia, Países Baixos e Sérvia. A distribuição por país é uma classificação atribuída às concentrações quantificadas pelos estudos encontrados na revisão sistemática, ou seja, não representa o risco à saúde humana e da atividade estrogênica do país como um todo, demonstrando a necessidade de mais estudos de quantificação dos compostos para melhor análise de risco.

Dos compostos estrogênicos identificados nos artigos científicos, foram selecionados 16 compostos para a análise de risco, 17β -estradiol, 17α -etinilestradiol, estrona, atrazina, simazina, terbutilazina, cafeína, carbamazepina, triclosan, bisfenol A, nonilfenol, octilfenol, tolitriazol, di(2-etilhexil) ftalato, dibutil ftalato e ftalato de dietila, considerando o número de artigos científicos que quantificaram os compostos e a disponibilidade dos dados das concentrações nos estudos.

As concentrações extraídas para os compostos estrogênicos demonstram que a presença desses contaminantes na água de abastecimento humano pode ocorrer desde concentrações muito baixas, em ng/L, até mg/L.

O risco à saúde humana foi classificado como alto para o composto EE2, nos países África do Sul, China e Malásia, e para o composto DEHP, na China. Para o DBP foi classificado como médio, na China. Para o BPA, foi classificado como baixo e para os demais compostos o risco à saúde humana foi insignificante. Para as mesmas concentrações não foi identificado risco da atividade estrogênica alto ou médio dos compostos, sendo classificado como baixo apenas para o composto DEHP e insignificante para os demais compostos.

Com a análise de risco foi possível observar que o risco da atividade estrogênica foi inferior ao risco do composto para a maioria dos compostos, BPA, NP, EE2, OP, TT (BT), DEHP, DBP, TBZ e DEP, exceto para os compostos E1 e TCS.

O risco carcinogênico foi classificado como aceitável para os compostos E1, E2, EE2, BPA e DEHP, e como insignificante para os demais compostos, não sendo identificado risco carcinogênico inaceitável para os compostos avaliados.

É importante destacar ainda que, no que diz respeito à análise de risco da atividade estrogênica, deve-se considerar o risco da atividade estrogênica da mistura, uma vez que a combinação entre os diferentes compostos presentes na amostra pode alterar o risco real da atividade estrogênica, podendo apresentar efeitos aditivos, antagônicos ou sinérgicos. No presente estudo não foi realizado o cálculo do risco da mistura dos compostos estrogênicos devido à falta de dados reportados referente aos compostos presentes nas amostras da maioria dos estudos selecionados a partir da revisão sistemática, direcionando, assim, a análise de risco aos compostos individualmente quantificados.

REFERÊNCIAS

- ADELODUN, B.; AJIBADE, F. O.; IGHALO, J. O.; ODEY, G.; IBRAHIM, R. G.; KAREEM, K. Y.; BAKARE, H. O.; TIAMIYU, A. O.; AJIBADE, T. F.; ABDULKADIRJ, T. S.; ADENIRAN, K. A.; CHOI, K. S. Assessment of socioeconomic inequality based on virus-contaminated water usage in developing countries: A review. **Environmental Research**, v. 192, p. 110309, 2021.
- ALDAYA, M; MATÍNEZ-SANTOS, P.; LLAMAS, M. Incorporating the water footprint and virtual water into policy: Reflection from the mancha occidental region, Spain. **Water Resources Management**, v. 24, p. 941-958, 2010.
- ANA (2020). Conjuntura dos Recursos Hídricos no Brasil 2020. **Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico**, Ministério do Desenvolvimento Regional, p. 77, 2020.
- ANECK-HAHN, N. H.; ZIJL, M. C. V.; SWART, P.; TRUEBODY, B.; GENTHE, B.; CHARMIER, J.; JANGER, C. DE. Estrogenic activity, selected plasticizers and potential health risks associated with bottled water in South Africa. **Journal of Water and Health**. V. 16,2, p. 253-262, 2018.
- ARCANJO, G. S.; RICCI, B. C.; SANTOS, C. R. DOS; COSTA, F. C. R.; SILVA. U. C. M.; MOUNTEER, A. H.; KOCH, K.; SILVA, P. R. DA; SANTOS, V. L.; AMARAL, M. C. S. Effective removal of pharmaceutical compounds and estrogenic activity by a hybrid anaerobic osmotic membrane bioreactor – Membrane distillation system treating municipal sewage. **Chemical Engineering Journal**, v. 416, p. 129151, 2021.
- ARCHER, E.; PETRIE, B.; KASPRZYK-HORDERN, B.; WOLFAARDT, G. M. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. **Chemosphere** v. 174, p. 437-446, 2017.
- AZEVEDO, T. DOS S. **Remoção de desreguladores endócrinos em água de abastecimento**. Orientadora: Ann Honor Munteer, 2019, 91 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2019. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/24707/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2022.
- BACH, C.; DAUCHY, X.; SEVERIN, I.; MUNOZ, J-F.; ETIENNE, S.; CHAGNON, M-C. Effect of sunlight exposure on the release of intentionally and/or non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: Chemical analysis and *in vitro* toxicity. **Food Chemistry**, v. 162, p. 63-71, 2014.

BASTOS, R. K. X. **Revisão da Portaria MS nº 2914/2011: Tema II-Padrão de potabilidade e planos de amostragem: Fundamentação e linhas norteadoras.** Departamento de Engenharia Civil, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2018.

BECK, I.-C.; BRUHN, R.; GANDRASS, J. Analysis of estrogenic activity in coastal surface waters of the baltic sea using the yeast estrogen screen. **Chemosphere**, v. 63, p. 1870-1878, 2006.

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

BOLONG, N.; ISMAIL, A. F.; SALIM, M. R.; MATSUURA, T. A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. **Desalination**, v. 239, p. 229-246, 2009.

BOTERO-ACOST, A.; CHU, M. L.; HUANG, C. Impacts of environmental stressors on nonpoint source pollution in intensively managed hydrologic systems. **Journal of Hydrology**, v. 579, p. 124056, 2019.

BOTERO, W. G.; OLIVEIRA, L. C. DE; CUNHA, B. B.; OLIVEIRA, L. K. DE; GOVEIA, D.; ROCHA, J. C.; FRACETO, L. F.; ROSA, A. H. Characterization of the interactions between endocrine disruptors and aquatic humic substances from tropical rivers. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 6, p. 1103-1110, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 36, de 19 de janeiro de 1990. Dispõe sobre normas e padrões de Potabilidade da Água destinada ao Consumo Humano. **Diário Oficial da União**, 19 jan. p. 13.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 888, de 4 de maio de 2021. 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. **Diário Oficial da União**, 7 mai. Seção 1, p. 127.

BRECKENRIDGE, C. B.; ELDRIDGE, J. C.; STEVENS, J. T.; SIMPINS, J. W. Symmetrical triazine herbicides: A review of regulatory toxicity endpoints. **Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology**, p. 1711-1723, 2010.

CAIS, T. A. **Determinação de hormônios estrogênicos em águas superficiais do Lago de Furnas no município de Alfenas-MG.** Orientador: Sandro José de Andrade. 2016, 110 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação Multicêntrico em química de Minas Gerais, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2016. Disponível em:

https://repositorio.unifei.edu.br/jspui/bitstream/123456789/578/1/dissertacao_cais_2016.pdf. Acesso em: 26 mai. 2022.

CAJTHAML, T.; KRESINOVA, Z.; SVOBODOVÁ, K.; MODER, M. Biodegradation of endocrine-disrupting compounds and suppression of estrogenic activity by ligninolytic fungi. **Chemosphere**, v. 75, p. 745-750, 2009.

CALIFORNIA EPA, California Environmental Protection Agency (1992). **Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens**. Disponível em: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CANELA, M. C.; JARDIM, W. F.; SODRÉ, F. F.; GRASSI, M. T. Caféina em águas de abastecimento público no Brasil. **Instituto Nacional de Ciências e Tecnologias Analíticas Avançadas**. 1 ed. São Carlos: Editora Cubo, 2014, v.1, f. 100.

CARBONEL, A. A. F.; SIMÕES, R. S.; GIRÃO, M. J. B. C.; JÚNIOR, J. M. S.; BARACAT, E. C. Cardiovascular system and estrogen in menopause. **Revista de Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 2, p.97-98, 2020.

CELIC, M.; SKRBIC, B. D.; INSA, S.; ZIVANCEV, J.; GROS, M.; PETROVIC, M. Occurrence and assessment of environmental risks of endocrine disrupting compounds in drinking, surface and wastewaters in Serbia. **Environmental Pollution**, v. 262, p. 114344, 2020.

CETESB. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Norma Técnica P4.001. Avaliação de Risco Ecológico (ARE). **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, ed. 1, p. 39, 2020.

CHAKRABORTY, P.; BHARAT, G. K.; GAONKAR, O.; MUKHOPADHYAY, M.; CHANDRA, S.; STEINDAL, E. H.; NIZZETTO, L. Endocrine-disrupting chemicals used as common plastic additives: Levels, profiles, and human dietary exposure from the Indian food basket. **Science of The Environment**, v. 80, p. 152200, 2022.

CHOU, H-M.; CHAO, H-R.; LIN, C.; CHIANG, P-C.; WANG, G-S.; TSOU, T-C. An improved estrogenic activity reporter gene assay (T47D-KBluc) for detecting estrogenic activity in wastewater and drinking water. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 98, n. 3-4, p. 376-384, 2015.

CHRISTIANSEN, S.; BOBERG, J.; AXELSTAD, M.; DALGAARD, M.; VINGGAARD, A. M.; METZDORFF, S. B.; HASS, U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. **Reproductive Toxicology**, v. 30, p. 313-321, 2010.

COMMISSION DIRECTIVE n° 93/67/EEC, de 20 de julho de 1993. Laying down the principles for assessment of risks to man and the environment of substances notified in accordance with Council Directive 67/548/EEC. **Official Journal of the European Communities**, 20 jul. p. 10.

COMMISSION REGULATION n° 1488/94, de 28 de junho de 1994. Laying down the principles for assessment of risks to man and the environment of existing substances in accordance with Council Regulation (EEC) n° 793/93. **Official Journal of the European Communities**, 28 jun. p. 9.

CONAMA. Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução n° 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução n° 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional de Meio Ambiente. **Diário Oficial da União**, 16 mai. p. 89.

CUNHA, D. L. DA; PAULA, L. M. DE; SILVA, S. M. C. DA; BILA, D. M.; FONSECA, E. M. DA; OLIVEIRA, J. L. DA M. Ocorrência e remoção de estrogênios em processo de tratamento biológico de esgotos. **Ambiente & Água – An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v. 12, n. 2, p. 249-262, 2017.

CUNHA, D. L. DA; SILVA, S. M. C. DA; BILA, D. M.; OLIVEIRA, J. L. DA M.; SARCINELLI, P. DE N.; LARENTIS, A. L. Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 01-13, 2016.

DANIEL, L. A. Meio ambiente e saúde pública. *In*: CALIJURI, Maria do Carmo; CUNHA, Davi Gasparini Fernandes (org.). **Engenharia Ambiental: Conceitos, tecnologia e gestão**. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, v.1, p. 95-118.

DANISH EPA, California Environmental Protection Agency (2013). **Benzotriazole and Tolyltriazole: Evaluation of health hazards and proposal of health based quality criteria for soil and drinking water**. Disponível em: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/12/978-87-93026-81-0.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023.

DESBROW, C.; ROUTLEDGE, E. J.; BRIGHTY, G. C.; SUMPTER, J. P.; WALDOCK, M. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 1. Chemical fractionation and *in vitro* biological screening. **Environmental Science & Technology**, v. 32, n. 11, p. 1549-1558, 1998.

DOUMAS, M.; ROUILLON, S.; VENISSE, N.; NADEAU, C.; EUGENE, P. P.; FARCE, A.; CHAVATTE, P.; DUPUIS, A.; MIGEOT, V.; CARATO, P. Chlorinated and brominated

bisphenol A derivatives: Synthesis, characterization and determination in water samples. **Chemosphere**, v. 213, p. 434-442, 2018.

DUDGEON, D.; ARTHINGTON, A. H.; GESSNER, M. O.; KAWABATA, Z-I.; KNOWLER, D. J.; LÉVÊQUE, C.; NAIMAN, R. J.; PRIEUR-RICHARD, A. H.; SOTO, D.; STIASSNY, M. L. J.; SULLIVAN, C. A. Freshwater biodiversity: Importance, threats, status and conservation challenges. **Biological Reviews**, v. 81, p. 163-182, 2006.

DUPUIS, A.; MIGEOT, V.; CARIOT, A.; ALBOUY-LLATY, M.; LEGUBE, B.; RABOUAN, S. Quantification of bisphenol A, 253-nonylphenol and their chlorinated derivatives in drinking water treatment plants. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 19, p. 4139-4205, 2012.

ECHA, European Chemical Agency (1983). **Caffeine**. Disponível em: <https://echa.europa.eu/pt/registration-dossier/-/registered-dossier/10085/7/6/2>. Acessado em: 6 mai. 2023.

ECHA, European Chemical Agency (2016). **Dibutyl phthalate**. Disponível em: <https://www.echa.europa.eu/sk/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/1911/7/6/1>. Acessado em: 6 mai. 2023.

ECHA, European Chemical Agency (2012). **Sodium 4(or 5)-methyl-1H-benzotriazolide**. Disponível em: <https://echa.europa.eu/pt/registration-dossier/-/registered-dossier/10426/7/9/2>. Acessado em: 10 abr. 2023.

EHD, Environmental Health Division. Toxicological summary for: Triclosan. **Minnesota Department of Health**, 2015.

EHD, Environmental Health Division. Toxicological summary sheet of carbamazepine. **Minnesota Department of Health**, 2013.

EPHC, Environment Protection and Heritage Council (2008). **Australian guidelines for water recycling: Augmentation of drinking water supplies**. Disponível em: <https://www.waterquality.gov.au/sites/default/files/documents/water-recycling-guidelines-augmentation-drinking-22.pdf>. Acessado em: 7 mai. 2023.

ESTEBAN, S.; GORGA, M.; CONZÁLEZ-ALONSO, S.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D.; VALCRCEL, Y. Monitoring endocrine disrupting compounds and estrogenic activity in tap water from Central Spain. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, p. 9297-9310, 2014.

EUROPEAN COMMISSION (2003a). **Technical Guidance Document on Risk Assessment**: in support of Commission directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) n° 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market – PART II. European Chemicals Bureau, p. 295.

EUROPEAN COMMISSION (2003b). **Technical Guidance Document on Risk Assessment**: in support of Commission directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) n° 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market – PART I. European Chemicals Bureau, p. 299.

EUROPEAN COMMISSION (1996). **Technical Guidance Document on Risk Assessment**: in support of Commission directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) n° 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market – PART III. European Chemicals Bureau, p. 112.

FAN, Y-Y.; ZHENG, J-L.; REN, J-H.; LUO, J.; CUI, X-Y.; MA, L. Q. Effects of storage temperature and duration on release of antimony and bisphenol A from polyethylene terephthalate drinking water bottles of China. **Environmental Pollution**, v. 192, p. 113-120, 2014.

FILGUEIRAS, M. V.; PIRES, N. O.; NETO, J. M.; COSTALONGA, L. G.; SANTOS, J. P. E. DOS.; LEITE, M. A.; CORRÊA, L. M.; OTENIO, M. H.; BOTTREL, S. E. C.; PEREIRA, R. DE O. Avaliação da atividade estrogênica em efluentes de pecuária leiteira: fase sólida e líquida. **Revista Eletrônica de Gestão e Tecnologias Ambientais**, v. 9, n. 3, p. 191-202, 2021.

FOLMAR, L. C.; HEMMER, M. J.; DENSLOW, N. D.; KROLL, K.; CHEN, J.; CHEEK, A.; RICHMAN, H.; MEREDITH, H.; GRAU, E. G. A comparison of the estrogenic potencies of estradiol, ethynylestradiol, diethylstilbestrol, nonylphenol and methoxychoir *in vivo* and *in vitro*. **Aquatic Toxicology**, v. 60, p. 101-110, 2002.

FONTENELE, E. G. P.; MARTINS, M. R. A.; QUIDUTE, A. R. P.; JÚNIOR, R. M. M. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 1, p. 06-16, 2010.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GILBREATH, E. T.; MOHANJUMAR, S. M.; BALASUBRAMANIAN, P.; AGNEW, D. W.; MOHANKUMAR, P. S. Chronic exposures to low levels of estradiol and their effects on the ovaries and reproductive hormones: Comparison with aging. **Endocrine Disruptors**, v. 2, n.1, p. e967127-1, 2014.

GIULIVO, M.; ALDA, M. L. de; CAPRI, E.; BARCELÓ, D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. **Environmental Research**, v. 151, p. 251-264, 2016.

GOEL, P.; SAXENA, A.; SINGH, D. S.; VERMA, D. Impact of rapid urbanization on water quality index in groundwater fed Gomati River, Lucknow, India. **Current Science**, v. 114, n. 03, p. 650-654, 2018.

GOU, Y-Y.; LIN, S.; QUE, D. E.; TAYO, L. L.; LIN, D-Y.; CHEN, K-C.; CHEN, F-A.; CHIANG, P-C.; WANG, G-S.; HSU, Y-C.; CHUANG, K. P.; CHUANG, C-Y.; TSOU, T. C.; CHAO, H-R. Estrogenic effects in the influents and effluents of the drinking water treatment plants. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, p. 8518-8528, 2016.

GUDDA, F. O.; ATEIA, M.; WAIGI, M. G.; WANG, J. Ecological and human health risks of manure-borne steroid estrogens: A 20-year global synthesis study. **Journal of Environmental Management**, v. 301, p. 113708, 2022.

GUO, W.; LI, J.; LUO, M.; MAO, Y.; YU, X.; ELSKENS, M.; BAEYENS, W.; GAO, Y. Estrogenic activity and ecological risk of steroids, bisphenol A and phthalates after secondary and tertiary sewage treatment processes. **Water Research**, v. 214, p. 118189, 2022.

GUO, Y.; WANG, L.; KANNAN, K. Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, p. 01-07, 2013.

HAN, Z-X.; LIN, L.; FAN, Y.; ZOU, C. Environmental risk assessment of the emerging EDCs contaminants in Guan river of Jiangsu in China. **Academia Journal of Scientific Research**, v. 3, n. 3, p. 000-000, 2018.

HARRIS, C. A.; HAMILTON, P. B.; RUNNALLS, T. J.; VINCIOTTI, V.; HENSHAW, A.; HODGSON, D.; COE, T. S.; JOBLING, S.; TYLER, C. R.; SUMPTER, J. P. The consequences of feminization in breeding groups of wild fish. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 3, mar-2011.

HASEENA, M.; MALIK, M. F.; JAVED, A.; ARSHAD, S.; ASIF, N.; ZULFIQAR, S.; HANIF, J. Water pollution and human health. **Environmental Risk Assessment and Remediation**, v. 1, n. 03, p. 16-19, 2017.

HOEKSTRA, A. Y.; MEKONNEN, M. M. The water footprint of humanity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 9, p. 3232-3237, 2012.

HUANG, J.; JI, M.; XIE, Y.; WANG, S.; HE, Y.; RAN, J. Global semi-arid climate change over last 60 years. **Climate Dynamics**, v. 46, p. 1131-1150, 2016.

HUANG, T.; ZHAO, Y.; HE, J.; CHENG, H.; MARTYNIUK, C. J. Endocrine disruption by azole fungicides in fish: A review of the evidence. **Science of the Total Environment**, v. 822, p. 153412, 2022.

JARDIM, W. F.; MONTAGNER, C. C.; PESCARA, I. C.; UMBUZEIRO, G. A.; BERGAMASCO, A. M. D. D.; ELDRIDGE, M. L.; SODRÉ, F. F. An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. **Separation and Purification Technology**, v. 84, p. 3-8, 2012.

JONES, R. R.; STAVREVA, D. A.; WEYER, P. J.; VARTICOVSKI, L.; INOUE-CHOI, M.; MEDGYESI, D. N.; CHAVIS, N.; GRAUBARD, B. I.; CAIN, T.; WICHMAN, M.; FREEMAN, L. E. B.; HAGER, G. L.; WARD, M. H. Pilot study of global endocrine disrupting activity in Iowa public drinking water utilities using cell-based assays. **Science of the Total Environment**, v. 714, p. 136317, 2020.

KAKALEY, E. M.; CARDON, M. C.; EVANS, N.; IWANOWICZ, L. R.; ALLEN, J. M.; WAGNER, E.; BOKENKAMP, K.; RICHARDSON, S. D.; PLEWA, M. J.; BRADLEY, P. M.; ROMANOK, K. M.; KOLPIN, D. W.; CONLEY, J. M.; GRAY JR, L. E.; HARTIG, P. C.; WILSON, V. S. *In vitro* effects-based method and water quality screening model for use in pre- and post-distribution treated waters. **Science of the Total Environment**, v. 768, p. 144750, 2019.

KASSOTIS, C. D.; VU, D. C.; VO, P. H.; LIN, C-H.; CORNELIUS-GREEN, J. N.; PATTON, S.; NAGEL, S. C. Endocrine-disrupting activities and organic contaminants associated with oil and gas operations in Wyoming groundwater. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, 2018.

KEMAJOU, D. N. Climate variability, water supply, sanitation and diarrhea among children under five in Sub-Saharan Africa: A multilevel analysis. **Journal of Water and Health**, v. 00, n. 00, p. 01-12, 2022.

KJELDSSEN, L. S.; GHISARI, M.; BONEFELD-JORGENSEN, E. C. Currently used pesticides and their mixture affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 2013.

KRISHNAN, K.; CARRIER, R. The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 16, p. 39-51, 2013.

KUMAR, A.; CHANG, B.; XAGORARAKI, I. Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: Issues and challenges ahead. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, p. 3929-3953, 2010.

LAPWORTH, D. J.; BARAN, N.; START, M. E.; WARD, R. S. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. **Environmental Pollution**, v. 163, p. 287-303, 2012.

LEGLER, J.; DENNEKAMP, M.; VETHAAK, A. D.; BROUWER, A.; KOEMAN, J. H.; BURG, B. V. D.; MURK, A. J. Detection of estrogenic activity in sediment-associated compounds using *in vitro* reporter gene assays. **Science of the Total Environment**, v. 293, p. 69-83, 2002.

LEUSCH, F. D. L.; NEALE, P. A.; ARNAL, C.; ANECK-HAHN, N. H.; BALAGUER, P.; BRUCHET, A.; ESCHER, B. I.; ESPERANZA, M.; GRIMALDI, M.; LEROY, G.; SCHEURER, M.; SCHLICHTING, R.; SCHRIKS, M.; HEBERT, A. Analysis of endocrine activity in drinking water, surface water and treated wastewater from six countries. **Water Research**, v. 139, p. 10-18, 2018.

LI, J.; WANG, R.; LIU, H.; FENG, C. Occurrence, seasonality, and risk assessment of (anti)estrogenic compounds in bankside groundwater in Wuchang city, China. **International Journal of Environment and Pollution**, v. 68, n. 1/2, p. 41-58, 2020.

LINTELMANN, J.; KATAYAMA, A.; KURIHARA, N.; SHORE, L.; WENZEL, A. Endocrine disruptors in the environment. **Pure and Applied Chemistry**, v. 75, n. 5, p. 631-681, 2003.

LUO, Y.; GUO, W.; NGO, H. H.; NGHIEM, L. D.; HAI, F. I.; ZHANG, J.; LIANG, S.; WANG, X. C. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**, v. 473-471, p. 619-641, 2014.

LV, X.; XIAO, S.; CHANG, G.; JIANG, P.; TANG, F. Occurrence and removal of phenolic endocrine disrupting Chemicals in the water treatment processes. **Scientific Reports**, v. 6, p. 22860, 2016.

MACIEL, E. L. S. DA R.; MOTA, A. C. A.; BORGES, A. D.; COSTA, G. E. DA; ALENCAR, J. K. T. DE; EVANGELISTA, J. M.; VASCONCELOS, L. V. C.; ALMEIDA,

V. DE C.; ALVES, A. A. C.; VASCONCELOS, S. T. Efeito do estrogênio no risco cardiovascular: Uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 1, p. 01-10, 2021.

MAGGIONI, S.; BALAGUER, P.; CHIOZZOTTO, C.; BENFENATI, E. Screening of endocrine-disrupting phenols, herbicides, steroid estrogens, and estrogenicity in drinking water from the waterworks of 35 Italian cities and from PET-bottled mineral water. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, p. 1649-1660, 2013.

MAIPA, S.; NICOLOPOULOU-STAMATI, P. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. **Hormones**, v. 14, n. 1, p. 32-46, 2015.

MANUILOVA, A. Methods and Tools for Assessment of Environmental Risk. **Product Stewardship & Sustainability**, 2003.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, n.1, p. 188-197, 2009.

MENCHÉN, A.; ESPÍN, Y.; VALIENTE, N.; TOLEDO, B.; ÁLVAREZ-ORTÍ, M.; GÓMEZ-ALDAY, J. J. Distribution of endocrine disrupting Chemicals and bacteria in saline pétrola lake (Albacete, SE Spain) protected area is strongly linked to land use. **Applied Sciences**, v. 10, p. 1-14, 2020.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas no Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

MONTEBELO, R.; ORLANDO, A.; PORTO, D.; ZANIRO, D.; FABBRI S. C. P. F. StArt (Systematic Review Automatic Tool) – Uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática. In: **Brazilian Conference on Software: Theory and Practice – Tools session**. UFBA, 2010.

MORAIS, N. W. S.; SANTOS, A. B. DOS. Análise dos padrões de lançamento de efluentes em corpos hídricos e de reuso de águas residuárias de diversos estados do Brasil. **Revista DAE**, v. 67, n. 215, 2019.

MOUSAVI, S. E.; DELGADO-SABORIT, J. M.; ADIVI, A.; PAUWELS, S.; GODDERIS, L. Air pollution and endocrine disruptors induce human microbiome imbalances: A systematic review of recent evidence and possible biological mechanisms. **Science of the Total Environment**, v. 816, p. 151654, 2022.

MUHAMAD, M. S.; SALIM, M. R.; LAU, W. J.; YUSOP, Z. A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, p. 11549-11567, 2016.

MUKHOPADHYAY, A.; DUTTAGUPTA, S.; MUKHERJEE, A. Emerging organic contaminants in global Community drinking water sources and supply: A review of occurrence, processes and remediation. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, p. 107560, 2022.

NASCIMENTO, M. T. L. DO; SANTOS, A. D. DE O.; FELIX, L. C.; GOMES, G.; OLIVEIRA E SÁ, M. DE; CUNHA, D. L. DA; VIEIRA, N.; HAUSER-DAVIS, R. A.; NETO, J. A. B.; BILA, D. M. Determination of water quality, toxicity and estrogenic activity in a nearshore marine environment in Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 149, p. 197-202, 2018.

NOWAK, K.; RATAJCZAK-WRONA, W.; GÓRSKA, M.; JABLONSKA, E. Parabens and their effects on the endocrine system. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 474, p. 238-251, 2018.

OMORUYI, I. M.; AHAMIOJE, D.; POHJANCIRTA, R. Dietary exposure of nigerians to mutagens and estrogen-like chemicals. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, p. 8347-8367, 2014.

OMORUYI, I. M.; POHJANVIRTA, R. Estrogenic activity of wastewater, bottled waters and tap water in Finland as assessed by a yeast bio-reporter assay. **Scandinavian Journal of Public Health**, p. 770-775, 2015.

ONG, H-T.; SAMSUDIN, H.; SOTO-VALDEZ, H. Migration of endocrine-disrupting chemicals into food from plastic packaging materials: An overview of chemical risk assessment, techniques to monitor migration, and international regulations. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 957-979, 2020.

ONU (2018). Transformando nosso mundo: A agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável. **Sustainable Development: Organização das Nações Unidas**, v. 25, n. 1, p. 171-190, 1 jan. 2018.

PARK, S.; KIM, S.; JIN, H.; LEE, K.; BAE, J. Impaired development of female mouse offspring maternally exposed to simazine. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 38, p. 845-851, 2014.

PETRIE, B.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDERN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, p. 03-27, 2015.

PLUTZER, J.; AVAR, P.; KERESZTES, D.; SÁRI, Z.; KISS-SZARVÁK, I.; VARGHA, M.; MAÁSZ, G.; PIRGER, Z. Investigation of estrogen activity in the raw and treated waters of riverbank infiltration using a yeast estrogen screen and chemical analysis. **Journal of Water and Health**, v. 16.4, p. 635-645, 2018.

PURDOM, C. E.; HARDIMAN, P. A.; BYE, V. V. J.; ENO, N. C.; TYLER, C. R.; SUMPTER, J. P. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. **Chemistry and Ecology**, v. 8, n. 4, p. 275-285, 1994.

RAHMAN, H. U. U.; ASGHAR, W.; NAZIR, W.; SANDHU, M. A.; AHMED, A.; KHALID, N. A comprehensive review on chlorpyrifos toxicity with special reference to endocrine disruption: Evidence of mechanisms, exposures and mitigation strategies. **Science of the Total Environment**, v. 755, p. 142649, 2022.

RAJASARKKA, J.; PERNICA, M.; KUTA, J.; LASNAK, J.; SIMEK, Z.; BLÁHA, L. Drinking water contaminants from epoxy resin-coated pipes: A field study. **Water Research**, v. 103, p. 133-140, 2016.

RANGEL-S, M. L. Comunicação no controle de risco à saúde e segurança na sociedade contemporânea: uma abordagem interdisciplinar. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 12, n. 5, p. 1375-1285, 2007.

REAL, M.; MOLINA-MOLINA, J-M.; JIMÉNEZ-DIÁZ, I.; ARREBOLA, J. P.; SÁENZ, J-M.; FERNÁNDEZ, M. F.; OLEA, N. Screening of hormone-like activities in bottled waters available in Southern Spain using receptor-specific bioassays. **Environment International**, v. 74, p. 125-135, 2015.

REBERSKI, J. L.; TERZIC, J.; MAURICE, L. D.; LAPWORTH, D. J. Emerging organic contaminants in karst groundwater: A global level assessment. **Journal of Hydrology**, v. 604, p. 127242, 2022.

REBOUÇAS, A DA. C. Água do Brasil: Abundância, desperdício e escassez. **Bahia Análise de Dados**, v. 13, n. Especial, p. 341-345, 2003.

REID, A. J.; CARLSON, A. K.; CREED, I. F.; ELIASON, E. J.; GELL, P. A.; JOHNSON, P. T. J.; KIDD, K. A.; MACCORMACK, T. J.; OLDEN, J. D.; ORMEROD, S. J.; SMOL, J. P.; TAYLOR, W. W.; TOCKNER, K.; VERMAIRE, J. C.; DUDGEON, D.; COOKE, S. J.

Emerging threats and persistent conservation challenges for freshwater biodiversity. **Biological Reviews**, v. 94, pp 849-873, 2019.

REIS FILHO, R. W.; ARAUJO, J. C. DE.; VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 817-822, 2006.

REIS FILHO, R. W.; LUVIZOTTO-SANTOS, R.; VIEIRA, E. M. Poluentes emergentes como desreguladores endócrinos. **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 2, N. 3, p. 283-288, 2007.

REN, Y.; ZHENG, J.; WANG, H. Transiently gene-modulated cell reporter for ultrasensitive detection of strogen-like compounds in tap water. **Chemosphere**, v. 289, p. 1331161, 2022.

RESENDE, T. C.; NETO, J. M.; AZEVEDO, T. DOS S.; BOTTREL, S. E. C.; PEREIRA, R. DE O. Estudo comparativo entre as concentrações de hormônios reportados em matrizes ambientais aquosas no Brasil e no exterior. *In*: CONGRESSO ABES-FENASAN, 27., 2017, São Paulo. **Anais Eletrônicos** [...]. São Paulo: ABES, 2017. Disponível em: <https://www.tratamentodeagua.com.br/wp-content/uploads/2018/12/I-357.pdf>. Acesso em: 29 mai. 2022.

ROUTLEDGE, E. J.; SUMPTER, J. P. Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 241-248, 1996.

RUTISHAUSER, B. V.; PERSONEN, M.; ESCHER, B. I.; ACKERMANN, G. E.; AERNI, H.-R.; SUTER, M. J.-F.; EGGEN, R. I. L. Comparative analysis of estrogenic activity in sewage treatment plant effluents involving three *in vitro* assays and chemical analysis of steroids. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 857-864, 2004.

SANSEVERINO, J.; GUPTA, R. K.; LAYTON, A. C.; PATTERSON, S. S.; RIPP, A. A.; SAIDAK, L.; SIMPSON, M. L.; SCHULTZ, T. W.; SAYLER, G. S. Use of *Saccharomyces cerevisiae* BLYES expressing bacterial bioluminescence for rapid, sensitive detection of estrogenic compounds. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 7, n. 8, p. 4455-4460, 2005.

SCCNFP, Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. **Diethyl Phthalate**. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out168_en.pdf. Acessado em: 2 mai. 2023.

SCHWARZENBACH, R. P.; EGLI, T.; HOFSTETTER, T. B.; GUNTEN, U. V.; WEHRLI, B. Global water pollution and human health. **Annual Review of Environmental Resources**, v. 35, p. 109-36, 2010.

SCHWARZENBACH, R. P.; ESCHER, B. I.; FENNER, K.; HOFSTETTER, T. B.; JOHNSON, C. A.; GUNTEN, U. V.; WEHRLI, B. The challenge of micropollutants in aquatic systems. **Science**, v. 313, p. 1072-1077, 2006.

SELAK, A.; REBERSKI, J. L.; KLOBUCAR, G.; GRCIC, I. Ecotoxicological aspects related to the occurrence of emerging contaminants in the Dinaric karst aquifer of Jadro and Zrnovnica springs. **Science of the Total Environment**, v. 825, p. 153827, 2022.

SHAO, X-L.; ZHONG, W-Q.; MA, X-Y.; GAO, A.; WU, X-Y.; MA, J. Assessing estrogenic activities of selected endocrine disrupting chemicals and their combination effects. **Advanced Materials Research**, v. 765-767, p. 2944-2948, 2013.

SHEMESH, M.; SHORE, L. S. Effects of environmental estrogens on reproductive parameters in domestic animals. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 67, n. 1, p. 06-10, 2012.

SHI, P.; ZHOU, S.; XIAO, H.; QIU, J.; LI, A.; ZHOU, Q.; PAN, Y.; HOLLERT, H. Toxicological and Chemical insights into representative source and drinking water in Eastern China. **Environmental Pollution**, v. 233, p. 35-44, 2018.

SHI, W.; HU, G.; CHEN, S.; WEI, S.; CAI, X.; CHEN, B.; FENG, J.; HU, X.; WANG, X.; YU, H. Occurrence of estrogenic activities in second-grade surface water and ground water in the Yangtze River Delta, China. **Environmental Pollution**, v. 181, p. 31-37, 2013.

SILVA, G. G. M. DA. **Avaliação da qualidade de águas superficiais e de sedimentos quanto à toxicidade e atividade estrogênica**. Orientadora: Daniele Maia Bila. 2015. 119 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.bdt.d.uerj.br:8443/bitstream/1/11063/1/Giselle%20Gomes%20Moreira%20da%20Silva.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2022.

SNYDER, S. A.; TRENHOLM, R. A.; SNYDER, E. M.; BRUCE, G. M.; PLEUS, R. C.; HEMMING, J. D. C. Toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in drinking water. **American Water Works Association Research Foundation**, 2008.

SOTO, A. M.; SONNENSCHNEIN, C.; CHUNG, K. L.; FERNANDEZ, M. F.; OLEA, N.; SERRANO, F. O. The e-screen assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic

environmental pollutants. **Environmental Health Perspectives**, v. 103, n. 7, p. 113-122, 1995.

SOUZA, M. A.; FONSECA, A. M. DA; BAGNOLI, V. R.; JUNIOR, J. M. S.; BARROS, N. DE; FRANZOLIN, S. DE O. B.; BARACAT, E. C. Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama. **Femina**, v. 40, n. 4, p. 179-186, 2012.

SOVERCHIA, L.; RUGGERI, B.; PALERMO, F.; MOSCONI, G.; CARDINALETTI, G.; SCORTICHINI, G.; GATTI, G.; POLZONETTI-MAGNI, A. M. Modulation of vitellogenin synthesis through estrogen receptor beta-1 in goldfish (*Carassius auratus*) juveniles exposed to 17 β -estradiol and nonylphenol. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 209, p. 236-243, 2005.

SPADOTO, M. **Análise dos efeitos tóxicos do nonilfenol e do bisfenol A em organismos de água doce**. Orientadora: Eny Maria Vieira. 2013. 118 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Engenharia Ambiental, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18139/tde-18062013-131718/publico/DissertacaoMariangelaSpadoto.pdf>. Acesso em: 23 mai. 2022.

SPENGLER, P.; KORNER, W.; METZGER, J. W. Substances with estrogenic activity in effluents of sewage treatment plants in southwestern Germany. 1. Chemical analysis. **Environmental Toxicology & Chemistry**, v. 20, n. 10, p. 2133-2141, 2001.

STRUNZ, E. C.; ADDISS, D. G.; STOCKS, M. E.; OGDEN, S.; UTZINGER, J.; FREEMAN, M. C. Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: A systematic review and meta-analysis. **PLOS Medicine**, v. 11, n. 3, p. E1101620, 2014.

STUART, M.; LAPWORTH, D.; CRANE, E.; HART, A. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. **Science of the Total Environment**, v. 416, p. 01-21, 2012.

SUMPTER, J. P. Feminized responses in fish to environmental estrogens. **Toxicology Letters**, v. 82-83, p. 737-742, 1995.

TAKEUCHI, S.; IIDA, M.; KOBAYASHI, S.; JIN, K.; MATSUDA, T.; KOJIMA, H. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors α and β , and androgen receptor. **Toxicology**, v. 210, p. 223-233, 2005.

TANGTIAN, H.; BO, L.; WENHUA, L.; SHIN, P. K. S.; WU, R. S. S. Estrogenic potential of benzotriazole on marine medaka (*Oryzias melastigma*). **Ecotoxicology and Environmental Satefy**, v. 80, p. 327-332, 2012.

TIJANI, J. O.; FATOBA, O. O.; BABAJIDE, O. O.; PETRIK, L. F. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 14, p. 27-49, 2016.

TILMAN, D.; BALZER, C.; HILL, J.; BEFORT, B. L. Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, v. 108, n. 50, p. 20260-20264, 2011.

TOPPARI, J.; LARSEN, J. C.; CHRISTIANSEN, P.; GIWERCMAN, A.; GRANDJEAN, P.; GUILLETTE, L. J.; JÉGOU, J. B.; JENSEN, T. K.; JOUANNET, P.; KEIDING, N.; LEFFERS, H.; MCLACHLAN, J. A.; MEYER, O.; MÜLLER, J.; MEYTS, E. R. de; SCHEIKE, T.; SHARPE, R.; SUMPTER, J.; SKAKKEBAEK, N. E. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. **Environmental Health Perspectives**, v. 104, n. 4, p. 741-803, 1996.

TRAN, N. H.; REINHARD, M.; GIN, K. Y-H. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. **Water Research**, v.133, p. 182-207, 2018.

TYL, R. W.; MYERS, C. B.; MARR, M. C.; CASTILLO, N. P.; SEELY, J. C.; SLOAN, C. S.; VESELICA, M. M.; JOINER, R. L.; MILLER, J. P. V.; SIMON, G. S. Three-generation evaluation of dietary *para*-nonylphenol in CD (Sprague-Dawley) rats. **Toxicological Sciences**, v. 92, n. 1, p. 295-310, 2006.

TYL, R. W.; MYERS, C. B.; THOMAS, B. F.; KEIMOWITZ, A. R.; BRINE, D. R.; VESELICA, M. M.; FAIL, P. A.; CHANG, T. Y.; SEELY, J. C.; JOINER, R. L.; BUTALA, J. H.; DIMOND, S. S.; CAGEN, S. Z.; SHIOTSUKA, R. N.; STROPP, G. D.; WAECHTER, S. Z. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. **Toxicological Sciences**, v. 68, p. 121-146, 2002.

UE. Parlamento Europeu. Diretiva 2013/39/UE, de 12 de agosto de 2013. Altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água. **Jornal Oficial da União Europeia**, 12 ago. p.17.

USEPA, Environmental Protection Agency (1997). **Ecological Risk Assessment Guidance for Superfund**: Process for Designing and Conducting Ecological Risk Assessments, EPA/540/R-97/006. Office Solid Waste and Emergency Response, Edison, p. 239.

USEPA, Environmental Protection Agency (1992). **Framework for Ecological Risk Assessment**, EPA/630/R-92/001. Washington, p. 57.

USEPA, Environmental Protection Agency (2005). **Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment**, EPA/630/P-03/001F, Washington, p. 166.

USEPA, Environmental Protection Agency (1998). **Guidelines for Ecological Risk Assessment**, EPA/630/R-03/002F, Washington, p. 188.

USEPA, Environmental Protection Agency (2001). **Risk Assessment Guidance for Superfund: Vol. III – Part A, Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment**, EPA/540/R-02/002. Office Solid Waste and Emergency Response, Washington, p. 385.

USEPA, Environmental Protection Agency (2015). **Safe Drinking Water Act (SDWA)**. Disponível em: <https://www.epa.gov/dwreginfo/drinking-water-regulations>. Acesso em: 24 mai. 2022.

USEPA, Environmental Protection Agency (2020). **4-Octylphenol**. Disponível em: <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID9022312>. Acessado em: 1 mai. 2023.

USEPA, Environmental Protection Agency (2006). **Triazine Cumulative Risk Assessment**. Disponível em: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/triazine_cumulative_risk.pdf. Acesso em: 29 mai. 2023.

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**, v.758, p. 143624, 2021.

VALCARCEL, Y.; VALDEHÍTA, A.; BECERRA, E.; ALDA, M. L. DE.; GIL, A.; GORGA, M.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D.; NAVAS, J. M. Determining the presence of chemicals with suspected endocrine activity in drinking water from the Madrid region (Spain) and assessment of their estrogenic, androgenic and thyroidal activities. **Chemosphere**, v. 201, p. 388-398, 2018.

VALLEJO-RODRÍGUEZ, R.; SÁNCHEZ-TORRES, P. B.; LÓPEZ-LÓPEZ, A.; LÉON-BECERRIL, E.; MURILLO-TOVAR, M. Detection of steroids in tap and drinking water using an optimized analytical method by gas chromatography-mass spectrometry. **Exposure and Health**, v. 10, p. 189-199, 2018.

VAN ZIJL, M. C.; ANECK-HAHN, N. H.; SWART, P.; HAYWARD, S.; GENTHE, B.; JAGER, C. DE. Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. **Chemosphere**, v. 186, p. 305-313, 2017.

VARTICOVSKI, L.; STAVREVA, D. A.; MCGOWAN, A.; RAZIUDDIN, R.; HAGER, G. L. Endocrine disruptors of sex hormone activities. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 539, p. 111415, 2022.

VELÁSQUEZ, M. T. O. L.; AGUIRRE-LONDOÑO, J.; YÁÑEZ-NOGUEZ, I. Assessing the estrogenic activity of EDCs and human risks of groundwater after ozonation and chlorination. **The Journal of The International Ozone Association**, p.1547-6545, 2020.

VERMA, D.; YADAV, A. K.; MUKHERJEE, M. DAS; SOLANKI, P. R. Fabrication of a sensitive electrochemical sensor platform using reduced graphene oxide-molybdenum trioxide nanocomposite for BPA detection: Na endocrine disruptor. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, p. 105504, 2021.

VILELA, R. L. T.; AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P.; BARBOSA, L. M. de S. Ocorrência de parabenos no ambiente aquático e seus efeitos na biota. *In: Fórum Ambiental*, 14., 2018, São Paulo. **Anais Eletrônicos** [...]. São Paulo: ANAP. 2018. Disponível em: <https://www.eventoanap.org.br/data/inscricoes/4006/form220812880.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2022.

VOORRIPS, R. E. MapChart: Software for the graphical presentation of linkage maps and QTLs. **The Journal of Heredity**, v. 93, ed. 1, 77-78, 2002.

WANG, S.; HUANG, W.; FANG, G.; ZHANG, Y.; QIAO, H. Analysis of steroidal estrogen residues in food and environmental samples. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 88, n. 1, p. 1-25, 2008.

WEE, S. Y.; ARIS, A. Z.; YUSOFF, F. M.; PRAVEENA, S. M. Tap water contamination: Multiclass endocrine disrupting compounds in different housing types in an urban settlement. **Chemosphere**, v. 264, p. 128488, 2021.

WEE, S. Y.; HARON, D. E. M.; ARIS, A. Z.; YUSOFF, F. M.; PRAVEENA, S. M. Active pharmaceutical ingredients in Malaysian drinking water: Consumption, exposure, and human health risk. **Environmental Geochemistry and Health**, v. 42, p. 3247-3261, 2020.

WHO (2017). Guidelines for Drinking-Water Quality. **World Health Organization**, ed. 4th, p. 631.

WIECZERZAK, M.; KUDLAK, B.; YOTOVA, G.; NEDYALKOVA, M.; TSAKOVSKI, S.; SIMEONOV, V.; NAMIENNIK, J. Modeling of pharmaceuticals mixtures toxicity with deviation ratio and best-fit functions models. **Science of The Environment**, v. 571, p. 259-268, 2016.

WMO (2021). State of Climate Services: Water. **World Meteorological Organization**, p. 46.

YANG, L.; LIN, L.; WENG, S.; FENG, Z.; LUAN, T. Sexually disrupting effects of nonylphenol and diethylstilbestrol on male silver carp (*Carassius auratus*) in aquatic microcosms. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 71, p. 400-411, 2008.

ZHANG, H-C.; XU, T.; HU, X-L.; PANG, W-H.; YIN, D-Q. The distributions, removals and estrogenic effects of selected endocrine disrupting chemicals in two drinking water factories in China. **Journal of Water and Health**, v. 11.1, p. 41-50, 2013.

ZIJL, M. C. V.; ANECK-HAHN, N. H.; SWART, P.; HAYWARD, S.; GENTHE, B.; JAGER, C. DE. Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. **Chemosphere**, v. 186, p. 305-320, 2017.

ZINI, L. B.; GUTTERRES, M. Chemical contaminants in Brazilian drinking water: A systematic review. **Journal of Water and Health**, v. 19, n. 3, p. 351-369, 2021.