

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JÉSSICA CRISTINE NEVES SCHNER

HORMÔNIOS ESTRÓGENOS EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E DE  
ABASTECIMENTO: UMA ANÁLISE CRÍTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO  
AMBIENTAL E À SAÚDE HUMANA

CURITIBA

2021

JÉSSICA CRISTINE NEVES SCHNER

HORMÔNIOS ESTRÓGENOS EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E DE  
ABASTECIMENTO: UMA ANÁLISE CRÍTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO  
AMBIENTAL E À SAÚDE HUMANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental do Departamento de Hidráulica e Saneamento (DHS) no Setor de Tecnologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), como requisito à obtenção do título de Mestre em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental (PPGERHA).

Orientador: Prof. Dr. Ramiro Gonçalves Etchepare

CURITIBA

2021

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR  
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

---

S359h Schner, Jéssica Cristine Neves

Hormônios estrógenos em águas superficiais e de abastecimento: uma análise crítica e avaliação de risco ambiental e à saúde humana [recurso eletrônico] / Jéssica Cristine Neves Schner – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental do Departamento de Hidráulica e Saneamento da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ramiro Gonçalves Etchepare

1. Estrógenos. 2. Desreguladores Endócrinos. 3 Saúde pública. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título. III. Universidade Federal do Paraná.

CDD 522

---

Bibliotecária: Vilma Machado CRB-9/1563



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENGENHARIA DE  
RECURSOS HÍDRICOS E AMBIENTAL - 40001016021P0

**ATA Nº354**

## **ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM ENGENHARIA DE RECURSOS HÍDRICOS E AMBIENTAL**

No dia vinte e três de novembro de dois mil e vinte e um às 08:00 horas, na sala Remoto, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **JÉSSICA CRISTINE NEVES SCHNER**, intitulada: **HORMÔNIOS ESTRÓGENOS EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E DE ABASTECIMENTO: UMA ANÁLISE CRÍTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL E À SAÚDE HUMANA**, sob orientação do Prof. Dr. RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ENGENHARIA DE RECURSOS HÍDRICOS E AMBIENTAL da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JÚLIO CÉSAR RODRIGUES DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ), ELVIS CARISSIMI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA), HELOISE GARCIA KNAPIK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora. CURITIBA, 23 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 18:52:22.0

RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 18:57:57.0

JÚLIO CÉSAR RODRIGUES DE AZEVEDO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 06:17:31.0

ELVIS CARISSIMI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA)

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 06:53:03.0

HELOISE GARCIA KNAPIK

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

Centro Politécnico, Bloco V - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531-990 - Tel: (41) 3361-3210 - E-mail: [ppgerha@ufpr.br](mailto:ppgerha@ufpr.br)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

---

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 130739

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 130739



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENGENHARIA DE  
RECURSOS HÍDRICOS E AMBIENTAL - 40001016021P0

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ENGENHARIA DE RECURSOS HÍDRICOS E AMBIENTAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JÉSSICA CRISTINE NEVES SCHNER** intitulada: **HORMÔNIOS ESTRÓGENOS EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E DE ABASTECIMENTO: UMA ANÁLISE CRÍTICA E AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL E À SAÚDE HUMANA**, sob orientação do Prof. Dr. RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 23 de Novembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 18:52:22.0

RAMIRO GONCALVES ETCHEPARE  
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 18:57:57.0

JÚLIO CÉSAR RODRIGUES DE AZEVEDO  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 06:17:31.0

ELVIS CARISSIMI  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA)

Assinatura Eletrônica

26/11/2021 06:53:03.0

HELOISE GARCIA KNAPIK  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

Centro Politécnico, Bloco V - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531-990 - Tel: (41) 3361-3210 - E-mail: [ppgerha@ufpr.br](mailto:ppgerha@ufpr.br)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

---

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 130739

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 130739

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos professores maravilhosos que tive ao longo da minha vida acadêmica, por me incentivarem e acreditarem no meu potencial mesmo quando eu o julgava inexistente.

Dedico também, àqueles que me julgaram incapaz, pois estes me forneceram o combustível necessário para atingir meus objetivos.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, por todo o apoio e incentivo, por me amarem e por não deixarem que eu me sentisse sozinha nem por um minuto.

À minha prima, Paola Neves, por ser meu chão.

À minha prima, Luana Neves, por estar do meu lado sempre, desde os fins de semana intermináveis estudando para as provas da faculdade, até as maratonas de Harry Potter.

Às minhas amigas, Alexia Magalhães, Patrícia Pereira, Marina Souza, Jessica Roth e Mayla Talitta Costa, vocês são mulheres incríveis que me inspiram e se fazem presentes na minha vida mesmo à distância, vou ser eternamente grata por todo carinho, apoio e torcida de vocês.

Aos meus colegas e amigos do PPGERHA, João Marcos e Henrique Degraf, por me ajudarem ao longo de todo o mestrado, tanto nas disciplinas, quanto nas minhas crises existenciais.

Às minhas primeiras orientadoras do mundo acadêmico, Jane Fujiyama-Novak e Maria Elizabeth Garcia, por toda paciência, carinho e amizade.

Aos queridos Professores(a) da banca, Heloise Garcia Knapik, Elvis Carissimi e Júlio Azevedo, pelas correções, dicas e conselhos.

Ao meu orientador, Ramiro Gonçalves Etchepare, por comprar minhas ideias malucas, por me trazer mais dúvidas do que esclarecimentos, por ser tão perfeccionista quanto eu (ou mais), por confiar no meu trabalho e por ter sido tão compreensivo nos últimos meses.

Ao Universo, por me presentear com pessoas incríveis!

***[...] in nature nothing exists alone [...]***

(Rachel Carson, 1962)

***“[...] challenging the conventional wisdom  
is the way to make waves in science [...]***

(James Lovelock)

## RESUMO

A presença de Hormônios Estrógenos (HE) em águas naturais e de abastecimento tem se tornado uma grande preocupação dentre cientistas e profissionais da área ambiental e de saneamento. Os principais hormônios deste grupo são: Estrona (E1), 17 $\beta$ -Estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol (EE2). Estes são compostos biologicamente ativos, de meia vida longa, passíveis de bioacumulação e biomagnificação em ambientes e organismos, e de difícil remoção por processos convencionais de tratamento de águas e efluentes. Por esse motivo, o objetivo do presente trabalho foi verificar, por meio de levantamento bibliográfico, as concentrações de HE em águas superficiais e de abastecimento, e avaliar o risco ambiental e à saúde humana relacionado à exposição aos esteroides E1, E2 e EE2, aplicando equações e valores de referência derivados de ensaios biológicos reportados na literatura. Para tanto, foi realizada uma extensa revisão da literatura usando uma metodologia sistêmica e não sistêmica sobre a presença destes hormônios em águas naturais e de abastecimento em países de todo o mundo. A mesma metodologia foi adotada na busca de valores de referência e concentrações limite derivadas de ensaios toxicológicos. Os resultados apontam que China, Brasil e Estados Unidos são os países que mais dedicam esforços à verificação da presença de HE em águas naturais, e para água de abastecimento os países que mais publicaram trabalhos foram Brasil, Estados Unidos e Espanha, sendo o Brasil o país com as maiores concentrações reportadas para HE em corpos hídricos e águas de abastecimento. No entanto, ainda há muitos países sem informações sobre a presença dos HEs em suas matrizes aquosas, dificultando uma avaliação mais abrangente. As concentrações de HE em corpos hídricos variaram na faixa de 0,002 a 5.000; 0,004 a 21.000 e 0,005 a 5.800 ng.L<sup>-1</sup>, para E1, E2 e EE2 respectivamente. O coeficiente de risco calculado para o meio ambiente foi enquadrado como “alto risco” para mais de 95% das concentrações ambientais reportadas pela literatura. As concentrações de HE em águas de abastecimento variaram na faixa de 0,02 a 3.300, 0,01 a 2.600 e 0,002 a 1.900 ng.L<sup>-1</sup>, para o E1, E2 e EE2 respectivamente, apresentando para as maiores concentrações reportadas na literatura um risco classificado como “alto” à saúde humana. Estes resultados apresentam um diagnóstico abrangente para embasar estudos futuros sobre o aprimoramento e/ou desenvolvimento de técnicas de remoção destes

compostos, assim como, embasar discussões e processos de tomada de decisão sobre a necessidade de modernização das estações de tratamento de água e efluentes e de formulação de políticas públicas apropriadas para a proteção do meio ambiente e da saúde pública.

Palavras-chave: 1. Estrógenos; 2. Desreguladores Endócrinos; 3. Avaliação de risco; 4. Valores de Referência; 5. Saúde pública; 6. Toxicidade.

## ABSTRACT

The presence of estrogen hormones (HE) in natural and drinking water supplies has become a major concern among scientists and environmental and sanitation professionals. The main hormones in this group are: Estrone (E1),  $17\beta$ -Estradiol (E2) and  $17\alpha$ -Ethinylestradiol (EE2). These are biologically active compounds, with long half-lives, liable to bioaccumulate and biomagnification in environments and organisms, and difficult to remove by conventional water and effluent treatment processes. For this reason, the objective of the present study was to verify, by means of a bibliographic research, the concentrations of HE in surface and supply waters and to evaluate the environmental and human health risk related to exposure to the steroids E1, E2 and EE2, applying equations and reference values derived from biological assays reported in the literature. For this, an extensive literature review was conducted using a systemic and non-systemic methodology on the presence of these hormones in natural and supply waters worldwide. The same methodology was adopted in the search for reference values and threshold concentrations derived from toxicological tests. The results indicate that China, Brazil, and the United States are the countries that have devoted most effort to verifying the presence of HE in natural waters, and for water supplies the countries that presented the most studies were Brazil, United States and Spain. Brazil being the country with the highest reported concentrations for HE in water bodies and water supplies. However, there are still many countries without information on the presence of HEs in their aqueous matrices, making a more extensive evaluation difficult. HE concentrations in water bodies ranged in the range of 0.002 to 5,000; 0.004 to 21,000 and 0.005 to 5,800  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , for E1, E2 and EE2 respectively. The calculated risk coefficient for the environment was framed as "high risk" for more than 95% of the environmental concentrations reported by the literature. HE concentrations in supply waters ranged in the range of 0.02 to 3,300, 0.01 to 2,600 and 0.002 to 1,900  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , for E1, E2 and EE2 respectively, presenting for the highest concentrations reported in the literature a risk classified as "high" to human health. These results present a comprehensive diagnosis to support future studies on the improvement and/or development of techniques to remove these compounds, as well as to support discussions and decision-making processes on the need to upgrade

water and wastewater treatment plants and to formulate appropriate public policies to protect the environment and public health.

Keywords: 1. Estrogens; 2. Endocrine Disruptors; 3. Risk Assessment; 4. Reference Values; 5. Public Health; 6. Toxicity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fontes e vias de contaminação dos corpos hídricos por hormônios estrógenos.....	27
Figura 2: Estrutura molecular dos hormônios estrógenos: estrona (E1), 17-β-estradiol (E2), 17-α-etiniestradiol (EE2).....	29
Figura 3. Fatores de incerteza (FI) adotados para o cálculo de PNEC .....	52
Figura 4. Fatores de incerteza (FI) adotados para o cálculo de ADI .....	54
Figura 5. Fluxograma com a metodologia simplificada. ....	57
Figura 6. Número de trabalhos encontrados, por país, de quantificação de Hormônios Estrógenos (HE) E1, E2 e EE2 em águas naturais. ....	67
Figura 7. Concentração de Hormônios Esteroides (HE) em águas naturais: a) no mundo, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; b) no mundo, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ); c) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; d) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ); e) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil e para a África do Sul, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; f) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil e para a África do Sul, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ); g) no Brasil, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; h) no Brasil, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ). ....	70
Figura 8. Número de trabalhos encontrados, por país, de quantificação de Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em água tratada. ....	76
Figura 9. Concentração de Hormônios Esteroides em águas tratadas: a) no mundo, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; b) no mundo, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ); c) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; d) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ); e) no Brasil, expresso em ng.L <sup>-1</sup> ; f) no Brasil, expresso em log(ng.L <sup>-1</sup> ). ....	82

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas e químicas dos Hormônios Estrógenos.....	29
Tabela 2. Valores de solubilidade dos estrógenos (mg.L <sup>-1</sup> ) em água em função do pH (25,0 ± 0,05 °C).....	30
Tabela 3. Quantidade per capita de E1, E2 e EE2 excretada por humanos em µg.dia <sup>-1</sup> .....	31
Tabela 4: Concentrações limite para HEs em água potável.....	36
Tabela 5. Concentrações dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em corpos hídricos no Mundo.....	58
Tabela 6. Concentrações dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em água de abastecimento no Brasil e no Mundo. .	77
Tabela 7. Dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade (NOAEL e LOAEL) e valores de referência (PNEC, ADI e MRL) para Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2). .....	87
Tabela 8. Fatores de Incerteza (FI) utilizados na literatura. ....	93
Tabela 9. Valores de Referência para os para Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2). ....	95
Tabela 10. Concentração dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) e seus Riscos Ambientais (RQs) associados.....	96
Tabela 11. Cálculo dos Riscos Ambientais (RQs) para as concentrações de Hormônios Estrógenos (HE) reportadas no Brasil e no mundo. As concentrações foram expressas em valores máximos, mínimos, médios e respectivos 1º, 2º e 3º quartis. ....	97
Tabela 12. Nível Equivalente de Água Potável (DWEL) (ng.L <sup>-1</sup> ) para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2). .....	100
Tabela 13. Margem de Exposição (ME) para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em águas naturais (CA <sub>N</sub> ) e potáveis (CA <sub>P</sub> ) no Brasil e no mundo. ....	101
Tabela 14. Valores de Taxa de Ingestão (TI) (ng.L <sup>-1</sup> ) calculados para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em águas naturais (CA <sub>N</sub> ) e potáveis (CA <sub>P</sub> ) no Brasil e no mundo comparados aos valores de nível mínimo de risco (MRL).....	103

## LISTA DE SIGLAS

- AB5 – Coluna cromatográfica não polar de fluxo lento
- ABES – Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental
- ADI – Consumo Diário Aceitável (*Acceptable Daily Intakes*)
- ADVIA Centaur – Imunoensaio competitivo por quimioluminescente direta
- Al<sup>+3</sup> – Sais de alumínio
- Ant – Antracito
- Ar – Areia
- BA – Detecção por ensaio biológico
- C8 – Coluna cromatográfica de sílica com 8 carbonos na estrutura da cadeia molecular
- C12 – Coluna cromatográfica de sílica com 12 carbonos na estrutura da cadeia molecular
- C18 – Coluna cromatográfica de sílica com 18 carbonos na estrutura da cadeia molecular
- CA – Carvão Ativado
- CAESB – Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal
- CA<sub>N</sub> – Concentração em Água Natural
- CaOH – Hidróxido de cálcio
- CaO – Óxido de cálcio
- CA<sub>P</sub> – Concentração em Água Potável
- Cl – Cloração
- Co – Coagulação
- CSi – Coluna cromatográfica de sílica
- DAD – Detector de Díodos
- DB-17ms – Coluna cromatográfica médio-polar indicada para pesticidas e outros semivoláteis
- DB-35ms – Coluna cromatográfica de polaridade média e fluxo lento
- DB-5 – Coluna cromatográfica de baixo fluxo;
- DBO – Demanda Bioquímica de Oxigênio
- Dc – Decantação
- Df – Desinfecção (sem especificar a utilização do cloro)

DL – Decantação Lamelar

DWEL – Nível Equivalente de Água Potável (*Drinking Water Equivalent Level*)

E1 – Estrona

E2 – 17 $\beta$ -Estradiol

ECD – Detecção de Captura de Elétrons;

EE2 – 17 $\alpha$ -Etinilestradiol

ELISA – Ensaio quantitativos de imunoabsorção enzimática;

Elite-5MS – Coluna cromatográfica de fluxo extremamente baixo com grupo fenil ligado à cadeia polimérica

EIA – Ensaio biológico por avaliação de resposta enzimática

ER-CALUX – Ensaio biológico para determinação do potencial estrogênico pela expressão da luciferase

ESI – Ionização de Electrospray

ETA – Estação de Tratamento de Água

ETE – Estação de Tratamento de Efluentes

FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (*Food and Agriculture Organization*)

F – Fluoretação

Fi – Filtração

FI – Flocculação

FLU – Detector de fluorescência

FPAD – Detecção de fluorescência induzida por LED

GC – Cromatografia Gasosa

GEO – Geosmina

HE – Hormônio Estrógeno

HP-5ms – Coluna cromatográfica de fluxo extremamente lento

HPLC – Cromatografia Líquida de alta performance;

HRGC – Cromatografia gasosa de alta resolução;

HRMS – Espectrometria de massa de alta resolução

HSF – Hormônios Sexuais Femininos

JRC – *Joint Research Centre*

KmnO<sub>4</sub> – Permanganato de potássio

LC – Cromatografia Líquida

LC-LC: Cromatografia líquida com pré-concentração em linha

LOEL – Menor dose capaz de causar efeitos (*Lowest Observed Effect Level*)

LOEC – Menor concentração capaz de causar efeitos (*Lowest Observed Effect Concentration*)

LOAEL – Menor dose capaz de causar efeitos adversos (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)

LOAEC – Menor concentração capaz de causar efeitos adversos (*Lowest Observed Adverse Effect Concentration*)

MBA – Bioensaio por marcador metabólico

MCF-7 – Ensaio biológico utilizando células humanas de câncer de mama

ME – Margem de Exposição

MF – Microfiltração

MIB – 2-methylisoborneol

MRL – Concentração Mínima para Provocar Riscos à Saúde Humana (*Minimal Risk Level*)

MS – Espectroscopia de Massa

MS/MS – Espectroscopia de massas triplo quadrupolo

N – Nitrogênio

NCI – Ionização Química Negativa

NF – Nanofiltração

NOEL – Dose sem efeitos observados (*No Observed Effect Levels*)

NOEC – Concentração sem efeitos observados (*No Observed Effect Concentration*)

NWQMS – *National Water Quality Management Strategy* – “Estratégia Nacional de Gestão da Qualidade da Água”

O<sub>3</sub> – Ozonização

OR – Osmose Reversa

P – Fósforo

PAC – Policloreto de Alumínio

PAH – Coluna cromatográfica específica para a detecção de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

PC – Processos convencionais de tratamento (sem especificar as etapas do processo)

Pd – Pedregulho

PhATE – Modelo de avaliação farmacêutica e avaliação de transporte

PL – Projeto de Lei

PNEC – Concentração sem efeitos previstos (*Predict no Effect Concentration*)

POA – Processo Oxidativo Avançado

PoliCat – Polímero Catiônico

Pós-Cl – Pós-Cloração

Pré-O<sub>3</sub> – Pré-Ozonização

Pré-OX – Pré-Oxidação

Pré-T – Pré-Tratamento

Pré-Sd – Pré-Sedimentação

PSM – Processo de Separação por Membranas

Quimio – Ensaio biológico por quimiluminescência;

Radio – Ensaio biológico por radioluminescência

RfD – Dose de Referencia (*Reference Dose*)

RP18 – Coluna cromatográfica de sílica de alta pureza

RQ – Quociente de Risco (*Risk Quotient*)

Rs – Reservação

RT-PCR – Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase

SAGEAM – Empresa SAGEAM Saneamento Gestão Ambiental LTDA

SANASA – Sociedade de Abastecimento de Água e Saneamento

Sd – sedimentação;

SciCom – Scientific Committee – Comitê Científico

TDI – Consumo Diário Tolerável (*Tolerable Daily Intakes*)

TI – Taxa de Ingestão

TR-5ms – Coluna cromatográfica de baixo fluxo e alta estabilidade, específica para mostras ambientais e alimentícias

UF – Ultrafiltração

UFLC – Cromatografia líquida ultra rápida

UHPLC – Cromatografia líquida com desempenho ultra alto

UPLC – Cromatografia líquida de ultra performance

U.S. EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*)

UV – Ultravioleta

VF-5ms – Coluna cromatográfica inerte e de alta sensibilidade e precisão

WHO – Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

WIZARD: Radioimunoensaio com contador gama

YES – Bioensaio *in vitro* utilizando leveduras para indicação da presença qualitativa e quantitativa de estrogênio

•OH – Radicais Hidroxila

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	22
2. Objetivo .....	23
2.1. Objetivos específicos .....	23
3. Revisão Bibliográfica .....	24
3.1. Contaminantes Emergentes .....	24
3.2. Disruptores Endócrinos .....	24
3.3. Vias de Contaminação por Hormônios Estrógenos .....	26
3.4. Hormônios Estrógenos .....	28
3.5. Efeitos causados por Hormônios Estrógenos no Meio Ambiente .....	31
3.6. Efeitos causados por Hormônios Estrógenos na Saúde Humana .....	32
3.7. Legislação sobre Hormônios Estrógenos .....	33
3.7.1. União Europeia .....	33
3.7.2. Estados Unidos .....	35
3.7.3. Austrália .....	35
3.7.4. Singapura .....	36
3.7.5. Brasil .....	37
3.8. Técnicas de remoção .....	38
3.8.1. Tratamento Biológico .....	39
3.8.2. Filtração por Membranas .....	39
3.8.3. Processos Oxidativos .....	40
3.8.4. Processos Oxidativos Avançados (POAs) .....	41
3.9. Ensaio biológicos .....	41
3.9.1. Avaliação da toxicidade .....	42
3.9.1.1. Ensaio <i>in vivo</i> .....	44
3.9.1.2. Ensaio <i>in vitro</i> .....	45

3.9.2. Valores de Referência.....	46
4. Metodologia.....	47
4.1. Seleção dos dados de concentrações em águas superficiais e água de abastecimento .....	47
4.2. Seleção de dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade.....	49
4.3. Avaliação de risco ambiental.....	50
4.4. Avaliação de riscos à saúde humana.....	52
5. Resultados e Discussão.....	57
5.1. Concentração de HE em águas superficiais .....	57
5.2. Concentração de HE em água de abastecimento.....	75
5.3. Valores de referência para HE .....	85
5.4. Avaliação de risco ambiental (RQ).....	96
5.5. Avaliação de risco à saúde humana .....	99
5.5.1. Nível equivalente de água potável (DWEL).....	99
5.5.2. Margem de Exposição (ME).....	101
5.5.3. Taxa de Ingestão (TI).....	102
6. Considerações Finais.....	104
7. Conclusões .....	105
8. Trabalhos Futuros .....	107
9. Referências .....	108

## 1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista ambiental, os mananciais podem ser constituídos de diversos poluentes, sendo eles: a) autóctones, ou seja, produzidos no próprio manancial; ou b) alóctones, que são carregados até os mananciais por meio de despejos acidentais, escoamento superficial e outros. Dentre estes, os poluentes emergentes ou micropoluentes se destacam por sua difícil remoção no tratamento de água, exigindo técnicas de tratamento mais avançadas. Esses poluentes podem ser fármacos (Zyoud *et al.*, 2020), produtos de limpeza (Bukalasa *et al.*, 2019), produtos de cuidado pessoal (Beani, 2019), agentes plastificantes (Kim *et al.*, 2019), polímeros na forma de microplástico e nanoplastico (Hitchcock, 2020), hormônios endógenos (Adeel *et al.*, 2017; Phillips *et al.*, 2015), entre outros. Dentre os hormônios endógenos, destacam-se os Hormônios Sexuais Femininos (HESs), ou Hormônios Estrógenos (HEs) (Vilela *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2017; Benotti *et al.*, 2009), pois a presença destes em corpos hídricos tem sido uma preocupação crescente nas últimas décadas, em função do aumento do uso destes compostos como agentes contraceptivos, repositores hormonais, drogas para readequação sexual e tratamento de infertilidade (Garnett *et al.*, 2020; Suuronen *et al.*, 2019; Quaas & Hansen, 2016; Gerli *et al.*, 2000).

A ingestão de doses inadequadas desses hormônios é potencialmente nociva à saúde humana (Voisin *et al.*, 2019) e mesmo em baixas concentrações estes possuem efeitos tóxicos em organismos aquáticos (Jackson *et al.*, 2019) por atuarem como disruptores endócrinos. Os HEs de maior potencial estrogênico encontrados em corpos hídricos são o 17- $\alpha$ -etinilestradiol (EE2), 17- $\beta$ -Estradiol (E2) e Estrona (E1) (Hanselman *et al.*, 2003).

Atualmente, a legislação brasileira não prevê limites para estes compostos no lançamento de águas residuárias ou em água para abastecimento. Porém, a tendência é que a legislação seja cada vez mais restritiva, seguindo o exemplo dos países que já possuem legislação sobre estas substâncias, assim como o seu monitoramento em mananciais, como é o caso de Singapura, que por usar água de reuso direto para abastecimento público, restringe a presença de HE totais na água potável em 0,003  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (WHO, 2017).

Os HEs são constantemente encontrados em águas superficiais (Adeel *et al.*, 2017), incluindo aquelas utilizadas como fontes para abastecimento público, em consequência disto e do seu caráter recalcitrante, a presença destes estrógenos também é reportada na água potável (Jiménez & Susa, 2020; Gerolin, 2008; Ghiselli, 2006).

Nesse contexto, é imprescindível um levantamento qualitativo e quantitativo da presença destes hormônios em mananciais utilizados para abastecimento público, assim como na água tratada, uma vez que essas informações se encontram dispersas em inúmeras publicações técnicas e científicas. É de crucial importância também a compreensão do risco que estas substâncias representam ao meio ambiente e saúde humana, assim como, a discussão e proposição de valores de referência em futuras diretrizes e regulamentações. O presente trabalho se propõe a fornecer avanços nessas áreas de conhecimento.

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como objetivo geral verificar a presença de hormônios estrógenos femininos em águas superficiais e de abastecimento, bem como o risco à saúde humana e ambiental associados a estes compostos.

### **2.1. Objetivos específicos**

Os objetivos específicos são os seguintes:

- Fazer um levantamento bibliográfico e uma análise crítica sobre as concentrações de hormônios sexuais estrógenos (HE) reportadas em águas superficiais e de abastecimento no Brasil e no mundo;
- Avaliar os dados de ensaios biológicos de toxicidade com os HE identificados nas referências bibliográficas e derivar valores de referência;
- Avaliar os riscos ambientais em águas superficiais em função da contaminação por hormônios estrógenos;

- Avaliar os riscos à saúde humana da presença e concentração dos HE em águas superficiais e de abastecimento e contribuir para a proposição de valores de referência.

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. Contaminantes Emergentes**

As substâncias emergentes, classificadas na literatura como contaminantes ou poluentes, são compostos sintéticos ou naturais capazes de provocar danos pouco conhecidos à saúde humana e ambiental (Geissen *et al.*, 2015). O termo “emergentes” pode ser erroneamente interpretado como compostos que surgiram recentemente ou passaram a ser utilizados em larga escala de forma recente, mas se refere à crescente preocupação da comunidade científica e órgãos reguladores com estas substâncias (Alvarez & Jones-lepp, 2011).

Esses poluentes podem estar presentes em produtos de limpeza (Bukalasa *et al.*, 2019) produtos de cuidado pessoal, fragrâncias (Nishihama *et al.*, 2020), fármacos, produtos veterinários (Jeswani & Azapagic, 2020), drogas ilícitas (Daglioglu *et al.*, 2019), compostos agroquímicos (Oudejans *et al.*, 2020), compostos halogenados (Zimmermann *et al.*, 2020), hormônios e esteroides (Bae *et al.*, 2019), aditivos alimentares (Cao *et al.*, 2020), agentes plastificantes (Kim *et al.*, 2019), retardantes de chamas (McKenna *et al.*, 2018), microplásticos (Hitchcock, 2020), piretrinas, piretróides (Moloney *et al.*, 2018), entre outros compostos.

Estes contaminantes também podem ser classificados quanto às suas concentrações no meio ambiente, podendo ser micropoluentes (na ordem de  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) ou nanopoluentes (na ordem de  $\text{ng.L}^{-1}$ ) (Mohamed & Paleologos, 2018). Mesmo em baixas concentrações, incorrem em riscos ao meio ambiente e à saúde humana (Stamm *et al.*, 2016), pois são compostos de toxicidade desconhecida ou pouco conhecida e potencialmente nocivos, com efeitos biológicos específicos, como o caso dos compostos desreguladores endócrinos (Stamm *et al.*, 2016; Geissen *et al.*, 2015).

#### **3.2. Disruptores Endócrinos**

O primeiro trabalho científico sobre estes compostos foi realizado na década de 1920, quando foram encontradas evidências de que o uso de grãos associados à fungos para alimentação de suínos poderia causar eventos de infertilidade nas suinoculturas, em função dos micoestrogenos produzidos pelos fungos (McNutt *et al.*, 1928); nas décadas subsequentes, houveram outros estudos avaliando eventos de infertilidade em ovelhas causado por fitoestrogenos produzidos por gramíneas (Darbre, 2015; Bennets *et al.*, 1946); e em ambos os casos os agentes disruptores eram de origem natural.

Mas a partir das décadas de 1950 e 1960, com o avanço tecnológico das indústrias químicas e aumento da demanda por insumos agrícolas, houve uma grande preocupação com compostos sintéticos que pudessem atuar como desreguladores (Darbre, 2015). O livro *Primavera Silenciosa* de Rachel Carson, publicado em 1962, pôs em foco os possíveis danos causados por pesticidas interferentes endócrinos ao ambiente e organismos interdependentes, sendo considerado um marco dos estudos nessa área.

A primeira discussão científica sobre o conceito de disruptores endócrinos foi durante a Conferência *Wingspread World Wildlife Federation* em 1991, onde foram apresentadas diversas evidências sobre a presença destes compostos no ambiente, associados à perda de qualidade ambiental e danos à saúde humana e animal (Zou, 2020; Darbre, 2015). Disruptores, interferentes ou desreguladores endócrinos são substâncias sintéticas ou naturais, capazes de interferir no funcionamento normal do sistema endócrino, não apenas de seres humanos, mas de todos os organismos, vertebrados e invertebrados, pertencentes à base ou topo da cadeia alimentar (Zou, 2019).

O sistema endócrino por sua vez, controla a síntese hormonal, a liberação dos hormônios na corrente sanguínea, ativação dos hormônios produzidos, metabolismo e distribuição à órgãos específicos (Berne & Levy, 2009) e a presença de disruptores endócrinos pode causar diversos distúrbios e doenças (WHO, 2012; Caserta *et al.*, 2008).

Esses compostos podem ser divididos principalmente quanto à origem, sendo natural ou sintética. Os desreguladores de origem natural podem ser conhecidos como fitoestrogenos, sintetizados naturalmente por vegetais, micoestrogenos produzidos

por alguns tipos de fungos (Jarošová *et al.*, 2015) ou esteroides naturais produzidos e excretados por seres humanos e animais, como por exemplo a estrona, estradiol, estriol, progesterona, testosterona, entre outros (Dotan *et al.*, 2017).

Os desreguladores sintéticos podem ser agentes agroquímicos, por exemplo o DDT (Huq *et al.*, 2020), agentes plastificantes como o Bisfenol - A (Kim *et al.*, 2019), armas químicas como o agente laranja (Mowery *et al.*, 2020), drogas de uso veterinário e inibidores de enjoo em mulheres grávidas como o DES (dietilbestrol) (Ding *et al.*, 2020), agentes contraceptivos como o etinilestradiol, entre outros hormônios utilizados para tratamento de reposição hormonal, readequação sexual ou aumento da fertilidade (Suuronen *et al.*, 2019; Quass & Hansen, 2016; Gerli *et al.*, 2000).

Dentre estes compostos destacam-se os Hormônios Estrógenos (HEs), naturais e sintéticos. Conforme dito anteriormente, os hormônios produzidos e secretados naturalmente, podem ser considerados desreguladores endócrinos quando ingeridos em doses inadequadas, assim como os hormônios sintéticos. Esses hormônios possuem um alto potencial estrogênico (Nazari & Suja, 2016; Gutendorf & Westendorf, 2001), podendo provocar diversos efeitos à saúde humana e ambiental, como feminilização de peixes (Voisin *et al.*, 2019), infertilidade em animais e seres humanos (Adeel *et al.*, 2017; Esplugas *et al.*, 2007), carcinomas e outras disfunções (Molins-Delgado *et al.*, 2016 ; Samavat & Kurzer, 2015; Nelles *et al.*, 2011).

### **3.3. Vias de Contaminação por Hormônios Estrógenos**

Os HEs podem chegar ao meio ambiente através de diversas fontes, na forma de resíduos sólidos ou efluentes líquidos (Figura 1). Por exemplo, o esgoto doméstico e efluentes de criadouros de animais podem conter altas concentrações de HEs por causa da excreção desses hormônios nas fezes e urina. A excreção de hormônios naturais, pela população mundial, pode chegar a 30.000 kg.ano<sup>-1</sup> enquanto para hormônios sintéticos pode chegar a 700 kg/ano (Adeel *et al.*, 2017). Para a criação de animais os valores são mais elevados, a excreção de estrogênios proveniente de criadouros de gado, apenas nos Estados Unidos e União Europeia, chega a 83.000

kg.ano<sup>-1</sup> (Adeel *et al.*, 2017; Nazari & Suja, 2016). Em função da quantidade de hormônios excretada nas fezes de animais, o uso de excrementos de animais para fertilização de plantações é outro meio de contaminação, sendo que uma vez presentes no solo, os HEs podem ser incorporados pelas plantas ou sofrer lixiviação e serem carregados até corpos hídricos subterrâneos e ou superficiais (Bilal & Iqbal, 2019; Adeel *et al.*, 2017; Pollard & Morra, 2017; Shore *et al.*, 2003). Os HEs podem ser lançados por outras fontes, por exemplo resíduos gerados pela aquicultura (Bennett *et al.*, 2018), efluente e ou resíduo hospitalar, efluente e ou resíduo industrial farmacêutico e despejos acidentais (lançamento de efluentes não tratados) (Bilal & Iqbal, 2019; Kolpin *et al.*, 2002).

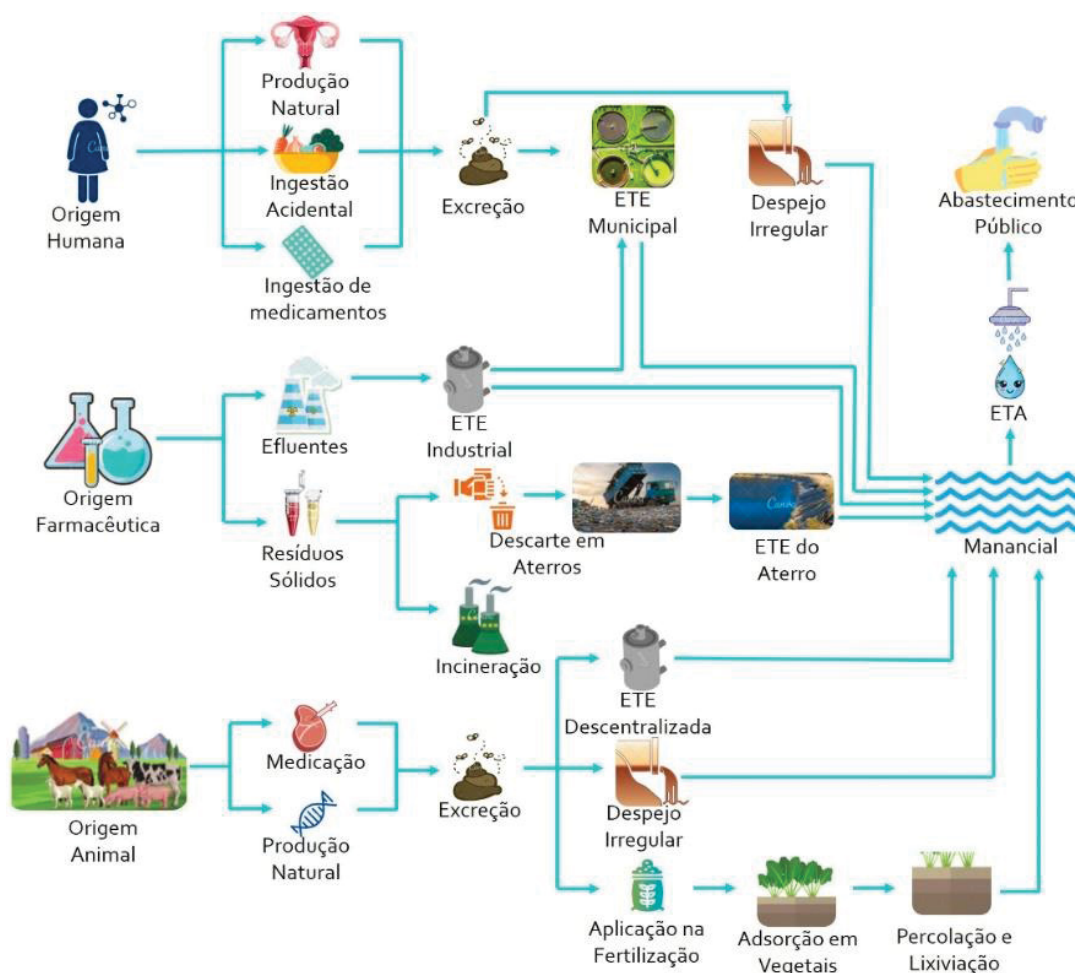


Figura 1: Fontes e vias de contaminação dos corpos hídricos por hormônios estrógenos.

ETE: Estação de Tratamento de Efluentes; ETA: Estação de Tratamento de Água.

O tratamento convencional de efluentes não remove completamente os HEs (Gomes *et al.*, 2017; Ganiyu *et al.*, 2015; Zhang & Zhou, 2008; Bila & Dezotti, 2007), e após o tratamento, a água residual tratada é lançada em corpos hídricos, onde os HEs se tornam disponíveis para as comunidades aquáticas e organismos interdependentes. Os processos convencionais de tratamento de água para abastecimento também não removem satisfatoriamente esses compostos (Vilela *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2017; Saquib *et al.*, 2010; Benotti *et al.*, 2009), logo, caso haja contaminação dos mananciais utilizados para abastecimento público, os HEs podem estar presentes também na água distribuída para a população (Tröger *et al.*, 2018).

### 3.4. Hormônios Estrógenos

Os Hormônios Estrógenos (HE) ou Hormônios Sexuais Femininos (HES) são moléculas hidrofóbicas pequenas, derivadas do colesterol, biologicamente ativas e com meia vida biológica longa. São naturalmente produzidos pelos ovários, placenta, hipófise, glândulas mamárias e por meio de conversão periférica nos tecidos adiposos em humanos e animais. Seu papel é regular funções biológicas específicas, como conferir características secundárias femininas, estimular ou inibir a ovulação e regular a transcrição gênica (Berne & Levy, 2009).

Os HEs mais frequentemente reportados da literatura são estrona (E1), 17  $\beta$  - estradiol (E2), e 17  $\alpha$  - etinilestradiol (EE2), por apresentarem efeito estrogênico muito forte (Nazari & Suja, 2016; Gutendorf & Westendorf, 2001), sendo E1 e E2 produzidos naturalmente por humanos e animais, no entanto, podem ser sintetizados pela indústria farmacêutica assim como EE2. Esses hormônios são comumente utilizados em terapias hormonais, como reposição, readequação sexual, tratamento para infertilidade ou método contraceptivo (Garnett *et al.*, 2020; Suuronen *et al.*, 2019; Quass & Hansen, 2016; Gerli *et al.*, 2000).

Os HEs possuem estruturas moleculares muito parecidas, todos formados por quatro anéis, diferenciados apenas pelo grupo funcional do último anel, sendo o E1 possuidor de um grupo carbonila, o E2 possui um grupo hidroxila enquanto o EE2 possui a função hidroxila e etinil (Figura 2).

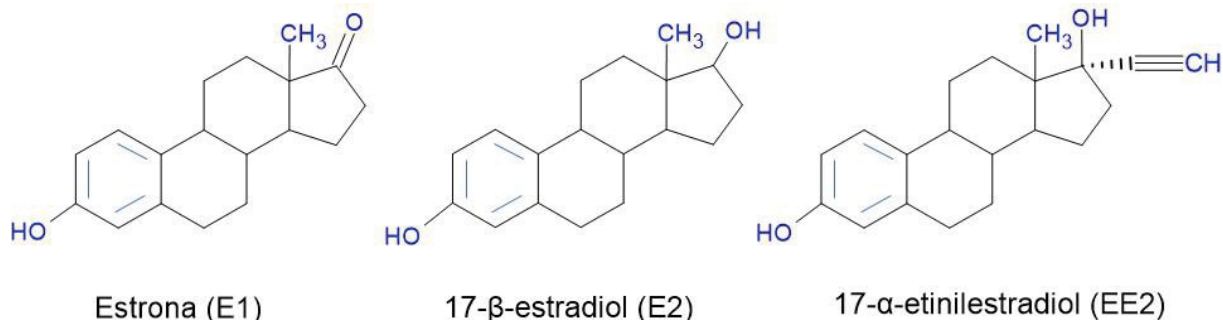


Figura 2: Estrutura molecular dos hormônios estrógenos: estrona (E1), 17-β-estradiol (E2), 17-α-etinilestradiol (EE2).

A compreensão dessas estruturas é muito importante para entender a dinâmica comportamental desses compostos no meio ambiente (Adeel *et al.*, 2017; Carballa *et al.*, 2008). As propriedades físicas e químicas dos HEs são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Propriedades físicas e químicas dos Hormônios Estrógenos.

HE	FM	PF (°C)	PM	LOGKOW	PKA	PV(KPA)	CAS
<b>E1</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	260	270,4	3,43	10,7	3,06 x 10 <sup>-11</sup>	53-16-7
<b>E2</b>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	179	272,4	3,94	10,1	3,06 x 10 <sup>-11</sup>	50-28-2
<b>EE2</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	183	296,4	3,67	10,4	6,00 x 10 <sup>-12</sup>	57-63-6

HE: Hormônio Estrógeno; FM: Fórmula Molecular; PF: Ponto de Fusão; PM: Peso Molecular; Logkow: Coeficiente de Partição da Água; Pka: Constante de Acidez; PV: Pressão de Vapor; CAS: Número de Cadastro de Produto Químico;

Fonte: Liu *et al.* (2009); Shareef *et al.* (2006); Ying *et al.* (2002); Lewis & Archer (1979).

A partir dos grupos funcionais e propriedades físicas e químicas pode-se haver uma previsão do comportamento destes compostos no meio ambiente, contudo, os HEs podem se comportar de forma ambígua, por exemplo, utilizando o coeficiente de partição da água (Kow) pode-se avaliar o grau de solubilidade desses hormônios, uma vez que a dispersão de poluentes orgânicos em meio aquático é vista como uma relação entre duas fases, aquosa-orgânica. Dessa forma, um composto com alto log Kow, como é o caso dos estrógenos, tende a se associar ao sedimento, podendo ser facilmente removidos da fase aquosa pelo processo de coagulação (Pal *et al.*, 2010) ou adsorção (Westerhoff *et al.*, 2005).

Entretanto, é bastante difundido na literatura que esses compostos não são satisfatoriamente removidos por processos convencionais de tratamento de água (coagulação, sedimentação e flotação) (Vilela *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2017; Saquib *et al.*, 2010; Benotti *et al.*, 2009), mostrando que deve haver outras interações que influenciem na solubilidade e conseqüentemente eficiência de remoção desses compostos. A solubilidade dos estrógenos varia em função da temperatura e do pH da solução, a Tabela 2 apresenta a variação de solubilidade à temperatura de 25 °C.

Tabela 2. Valores de solubilidade dos estrógenos ( $\text{mg.L}^{-1}$ ) em água em função do pH ( $25,0 \pm 0,05$  °C).

pH	E1	E2	EE2
4,0	$1,24 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,03$	$9,10 \pm 0,04$
7,0	$1,30 \pm 0,08$	$1,51 \pm 0,04$	$9,20 \pm 0,09$
10,0	$2,27 \pm 0,08$	$2,71 \pm 0,09$	$10,80 \pm 0,09$

Fonte: Shareef *et al.* (2006)

Com base nos valores da Tabela 2, pode-se afirmar que a solubilidade dos HEs supracitados tende a aumentar em função do pH da solução. A temperatura também pode ser um fator de influência para a solubilidade, por exemplo, a 20 °C e pH 7,0 os valores de solubilidade reportados para os estrógenos são de 13, 13 e 4,8  $\text{mg.L}^{-1}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente (Adeel *et al.*, 2017; Fredj *et al.*, 2015; Lai *et al.*, 2000), demonstrando que a solubilidade dos hormônios naturais (E1 e E2) aumenta com o decréscimo de temperatura, enquanto que a solubilidade do estrógeno sintético (EE2) aumenta com o aumento da temperatura da solução.

Além de hidrofóbicos, os HEs possuem baixa pressão de vapor (pouco voláteis) e se apresentam como ácidos fracos (alto valor de pka) (Carballa *et al.*, 2008), dessa forma espera-se que se encontrem adsorvidos ao sedimento e tenham fácil dissociação. Contudo, o tempo de meia vida para o E1 e E2 é de 2 a 6 dias, enquanto que para o EE2 é de 46 dias (Williams *et al.*, 2003; Jürgens *et al.*, 2002), e também podem ser encontradas concentrações altas de HESs na coluna d'água (0,2 a 831  $\text{ng.L}^{-1}$ ) (Huang *et al.*, 2013; Kolpin *et al.*, 2002) e não apenas adsorvidos ao sedimento, demonstrando que é possível que haja outros mecanismos e interações

atuando nessa relação hormônio-água. Na Tabela 3 é possível observar a quantidade de HEs excretada por humanos diariamente.

Tabela 3. Quantidade *per capita* de E1, E2 e EE2 excretada por humanos em  $\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}$ .

	<b>Estrona (E1)</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>Etinilestradiol (EE2)</b>
Homens	3,9	1,6	-
Mulheres no período menstrual	8	3,5	-
Mulheres na menopausa	4	2,3	-
Mulheres no período gestacional	600	253	-
Mulheres	-	-	35

Fonte: Bila e Dezotti, (2007).

O EE2 é um HE sintético comumente utilizado como tratamento contraceptivo, por esse motivo é excretado apenas por mulheres. O período gestacional por sua vez, é o período onde há a maior secreção e excreção de HE (Berne & Levy, 2009). Homens e mulheres no período pós menopausa apresentam valores parecidos para a excreção de E1, enquanto os homens excretam E1 em menor quantidade.

### 3.5. Efeitos causados por Hormônios Estrógenos no Meio Ambiente

Existe uma extensa quantidade de trabalhos na literatura avaliando os efeitos dos estrógenos em peixes, podendo haver expressão hepática da vitelogenina induzida em machos e fêmeas (Woods & Kumar, 2011). A vitelogenina (VTG) é uma proteína precursora da formação do vitelo em ovos, produzida naturalmente por fêmeas, porém, quando os indivíduos são expostos a disruptores endócrinos pode ocorrer a expressão da VTG em machos, bem como a inibição em fêmeas, por isso, esta é utilizada como biomarcador da exposição de peixes à estrógenos no ambiente aquático (Kramer *et al.*, 1998). Em concentrações menores do que  $0,1 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  já pode-se observar o efeito de feminilização de peixes (Thorpe *et al.*, 2003).

Além disso, a exposição à HEs em peixes jovens pode causar danos ao desenvolvimento do sistema nervoso central e fígado, eventos de auto-fertilização (Voisin *et al.*, 2019), danos à tireoide (Goldman *et al.*, 2000), má formação das

gônadas, danos hepáticos (Jackson *et al.*, 2019; Sumpter, 1995), diminuição da fertilidade, aumento significativo na proporção entre fêmeas e machos nascidos (Seki *et al.*, 2004), diminuição da biomassa e desestruturação da cadeia trófica (Hallgren *et al.*, 2014). Os HEs também podem causar disfunções sexuais em ostras (Andrew *et al.*, 2010) e má formação cardíaca em anfíbios (Salla *et al.*, 2016).

A desestruturação da cadeia trófica em corpos hídricos ocasiona a diminuição da biodiversidade, favorecendo a proliferação de organismos oportunistas, como por exemplo microalgas e cianobactérias (Esteves, 2011). Esses organismos podem produzir toxinas nocivas à seres humanos e animais (Yunes, 2018), aumentar significativamente a cor e a turbidez dos corpos hídricos, e provocar a diminuição do oxigênio dissolvido, favorecendo o surgimento de organismos anaeróbios (Esteves, 2011). Os organismos anaeróbios, por sua vez, além de serem potencialmente patogênicos à seres humanos, podem produzir gases tóxicos como metano e óxido nitroso, que são liberados para a atmosfera (Metcalf & Eddy, 2016). A sequência destes fenômenos proporciona uma perda de qualidade aos mananciais, aumentando os custos e a complexidade no processo de tratamento de água para abastecimento (Metcalf & Eddy, 2016; Di Bernardo & Dantas, 2005).

### **3.6. Efeitos causados por Hormônios Estrógenos na Saúde Humana**

Os HEs são indispensáveis ao funcionamento do organismo humano, pois são responsáveis pela regulação dos ciclos menstruais e gravidez, funções cardiovasculares, absorção de cálcio, comportamento cognitivo, sistema gastrointestinal, entre outros (Adeel *et al.*, 2017; Berne & Levy, 2009). Uma vez na corrente sanguínea, estes hormônios se ligam a seus respectivos receptores, no interior das células, estimulando ou diminuindo a transcrição gênica. Esse processo gera duas repostas principais, uma resposta precoce que demora cerca de 30 min para se manifestar, estimulando os genes a produzir uma resposta secundária tardia, que pode demorar horas ou dias para se manifestar (Berne & Levy, 2009).

Contudo, conforme apresentado anteriormente, os HEs podem ser considerados disruptores endócrinos (Bila & Dezotti, 2007) quando ingeridos em

doses acima de valores referência, ou seja, são compostos que podem interferir no funcionamento normal do sistema endócrino. O sistema endócrino, por sua vez, controla a síntese hormonal, a liberação dos hormônios na corrente sanguínea, ativação dos hormônios produzidos, metabolismo e distribuição à órgãos específicos (Berne & Levy, 2009). Desta forma, a presença de disruptores endócrinos pode causar diversos distúrbios e doenças (WHO, 2013; Caserta *et al.*, 2008).

A exposição de seres humanos a doses inadequadas de HEs pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama (Samavat & Kurzer, 2014), câncer de próstata (Nelles *et al.*, 2011), doenças cardíacas (Wocławek-Potocka *et al.*, 2013), danos nas córneas (Pontelli *et al.*, 2019), puberdade precoce (Roy *et al.*, 2009), diminuição da fertilidade, menopausa precoce, virilização de mulheres jovens e feminilização de homens (Adeel *et al.*, 2017).

### **3.7. Legislação sobre Hormônios Estrógenos**

Em função da crescente preocupação com a existência de micropoluentes no meio ambiente e suas prováveis consequências, também tem crescido o interesse na identificação e quantificação destes compostos nos mananciais, bem como o interesse na implementação de leis restritivas quanto à presença destes compostos em corpos hídricos (Tosun *et al.*, 2020; Cunha *et al.*, 2016). A seguir, são feitas considerações acerca da regulação destes compostos em alguns países e regiões do mundo.

#### **3.7.1. União Europeia**

Em consequência de sua hidrografia, o continente europeu possui muitos rios partilhados entre os países da União Europeia, e por isso sua legislação tem se tornado diligente quanto à qualidade dos rios, para que os países à jusante dos cursos hídricos não tenham seu abastecimento prejudicado pela deterioração de qualidade destes mananciais à montante (UE, 2000). Por esse motivo, formulou-se a “*Water Framework Directive*” ou Diretiva 2000/60/CE, que consiste em um conjunto de

diretrizes para recuperar a qualidade dos rios europeus, com normas e metas que visam o uso sustentável dos corpos hídricos a longo prazo (UE, 2000 e 2001). No cenário dos poluentes emergentes, houve a formulação de uma lista de contaminantes prioritários através da Decisão 2455/2001/CE. Em um primeiro momento, essa lista teve como objetivo o monitoramento de substâncias eleitas como potencialmente nocivas, mas sem a imposição de valores para os limites de detecção destes compostos. Em um segundo momento, em função dos valores obtidos pelo monitoramento destes compostos, foi aprovada a Diretiva 2008/105/CE, com a imposição de valores para limite de detecção destas substâncias em corpos hídricos (*Environmental Quality Standards – EQS*).

Os HEs (E2 e EE2) só foram mencionados em 2012, por meio da proposta COM (2011) 876, que sugeria valores limite para águas superficiais continentais de 0,035 ng.L<sup>-1</sup> e 0,4 ng.L<sup>-1</sup> para EE2 e E2 respectivamente (UE, 2012). No entanto, esta proposta foi refutada e os HEs foram adicionados à lista de contaminantes prioritários por meio da Diretiva 2013/39/EU, mas apenas com a finalidade de monitoramento, sem imposição de limites de detecção (UE, 2013). Mais tarde, com a implementação da Diretiva 2018/840/EU, em vigor até o momento, foram estabelecidos os limites de detecção para os equipamentos utilizados no monitoramento dos HEs, sendo 0,035 ng.L<sup>-1</sup>; 0,4 ng.L<sup>-1</sup> e 0,4 ng.L<sup>-1</sup> para EE2, E2 e E1 respectivamente (UE, 2018).

O motivo para a rejeição da proposta COM (2011) 876, se deve ao fato de que para atender aos limites de lançamento, as estações de tratamento de efluentes necessitariam de aprimoramentos estruturais e de processo, sendo muito oneroso para os países (Cunha *et al.*, 2016). Contudo, alguns autores reportam que esses custos adicionais seriam revertidos em investimento, pois com processos mais refinados de tratamento, as estações seriam capazes de remover uma gama muito maior de substâncias, aumentando a qualidade dos mananciais e diminuindo os custos para o tratamento de água à jusante (Gilbert, 2012; Owen & Jobling, 2012).

Em 2019, a Comissão de Petições do Parlamento Europeu solicitou a formulação de um estudo sobre disruptores endócrinos, incluindo a identificação dos compostos deste grupo e suas possíveis consequências à saúde humana caso estejam presentes em mananciais e na água potável (Parlamento Europeu, 2019). Neste documento foi reafirmado que já há regulamentação para disruptores

endócrinos provenientes de insumos agrícolas, contudo, o estudo também enfatiza a necessidade do monitoramento e posterior implementação de limites para presença de HEs naturais e sintéticos nos cursos hídricos e na água tratada, por serem compostos de alta bioatividade e alto potencial de atuarem como desreguladores endócrinos (Parlamento Europeu, 2019).

### **3.7.2. Estados Unidos**

Nos Estados Unidos, a situação da regulamentação da presença dos HEs no ambiente é muito parecida com a da União Europeia. Visando avaliar a situação da poluição dos rios por contaminantes emergentes, a Agência de Proteção Ambiental norte americana (*Environmental Protection Agency* - EPA) também criou uma lista de contaminantes alvo (*Contaminant Candidate List* - CCL) com a função de monitorar e quantificar poluentes indicados pela comunidade científica, cujo limite de concentração não seja previsto pela legislação, a fim de orientar os órgãos legislativos.

A primeira CCL (CCL 1) foi proposta em 1998, contendo 50 substâncias químicas e 10 microbiológicas (USEPA, 1998), e em 2003 os limites de detecção para 51 substâncias foram implementados na legislação norte americana (USEPA, 2003). Os HEs só foram incluídos nesta lista de monitoramento em sua terceira edição (CCL 3), publicada em 2009 (USEPA, 2009), contudo, não houve a implementação de limites de detecção para estes compostos. Ainda assim, na CCL 4, em vigor até esta data, os HEs continuam listados como contaminantes de interesse (USEPA, 2016).

### **3.7.3. Austrália**

Por causa do crescimento populacional em conjunto com o cenário de mudanças climáticas, a Austrália tem sofrido com a escassez de água em seu território, por isso se fez necessário pensar em fontes de água alternativas para abastecimento público, como por exemplo o reuso potável de efluentes domésticos e indústrias, águas cinzas e águas pluviais. Com exceção das águas pluviais, os outros

efluentes citados possuem uma carga elevada de contaminantes em sua matriz, exigindo um nível de tratamento mais complexo e baseado em múltiplas barreiras para o reuso potável. Com isto, houve a necessidade da imposição de valores limite para estes contaminantes em água de abastecimento, estabelecidos pela legislação australiana.

Para tanto, foi criada a Estratégia Nacional de Gestão da Qualidade da Água (*National Water Quality Management Strategy – NWQMS*), contendo medidas para proteção os recursos hídricos assim como ecossistemas associados, tendo como uma das medidas a restrição das concentrações de HEs nos lançamentos das estações de tratamento de efluentes e na água potável (NWQMS, 2008). A Tabela 4 apresenta os valores para as doses diárias aceitáveis de HEs e os limites impostos pelo governo australiano para a presença destes compostos na água de abastecimento.

Tabela 4: Concentrações limite para HEs em água potável.

	<b>ADI</b> <b>(µg/kg/dia)</b>	<b>S-ADI</b> <b>(µg/kg/dia)</b>	<b>LDTD</b> <b>(mg/dia)</b>	<b>DWG</b> <b>(µg/L)</b>
E1	-	$8,6 \times 10^{-4}$	0,6	0,03
E2	0,05 <sup>a</sup>	-	-	0,175
EE2	-	$4,3 \times 10^{-5}$	0,03	0,0015

ADI: Ingestão diária aceitável (*Acceptable daily intake*); S-ADI: Valor para ingestão diária aceitável calculado com um coeficiente de segurança de 10.000; LDTD: Menor dose terapêutica oral diária para um adulto (*lowest daily oral therapeutic dose for an adult*); DWG: Concentração Limite para Água Potável (*drinking water guideline*).

<sup>a</sup>: valor indicado pela FAO/WHO (1999) utilizando um coeficiente de segurança de 10.

Fonte: NWQMS (2008).

### 3.7.4. Singapura

Na cidade de Singapura, em função da escassez hídrica, cerca de 40% de todo o abastecimento público é realizado utilizando água de reuso. Por ser um efluente com uma carga maior de poluentes (Boyjoo *et al.*, 2003), a companhia responsável pelo tratamento de água de Singapura, a empresa *NEWater*, segue padrões de potabilidade rígidos, prevendo inclusive limites de detecção para poluentes

emergentes desde o ano de 2000 (WHO, 2017), mesmo que estes compostos não sejam regulados pela legislação vigente sobre saúde pública ambiental com relação à água potável (*Environmental Public Health (Water Suitable for Drinking) (no. 2) Regulations 2019*) (SSO, 2019).

No caso dos HEs, o valor limite imposto para E1, E2 e EE2 em água potável é de 0,001  $\mu\text{g.L}^{-1}$  cada. Mas como estes não são os únicos hormônios estrógenos presentes na água de reuso, ainda foi imposto o valor limite para o total dos estrógenos presentes na água de 0,003  $\mu\text{g.L}^{-1}$  (WHO, 2017).

### 3.7.5. Brasil

Atualmente, a legislação brasileira não prevê limites para estes compostos no lançamento de águas residuárias ou em água para abastecimento, assim como também não prevê o respectivo monitoramento em cursos hídricos. Porém, a tendência é que a legislação seja cada vez mais restritiva, seguindo o exemplo dos países que já legislam sobre o assunto (Cunha *et al.*, 2016). Outrossim, o Projeto de Lei (PL) 4541/2020 estipula que o Poder Executivo estabeleça limites para a concentração de estrogênio em redes de água e esgoto. O limite para em ambas as matrizes aquosas deve ser estabelecido abaixo das concentrações passíveis de causar danos à saúde humana e ambiental, contudo, o PL não impõe estes limites. Este PL foi aceito pela Comissão de Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável em 12 de março de 2021, estando sem tramitação até a presente data.

Para que haja a formulação de qualquer lei no Brasil, é necessário que haja o chamado “uso e costume” sobre aquilo do qual se legisla (Diniz, 1994). Esse uso e costume se refere a existência cotidiana do tema sobre o qual se deve legislar, assim como, a ciência por parte dos agentes envolvidos na ação (Plácido & Silva, 1996). No contexto dos HEs e outros micropoluentes, isso significa que é necessário avaliar a presença destes compostos no meio ambiente, compreender os possíveis danos ocasionados por essa presença para embasar os motivos da restrição proposta, mas principalmente deve haver a elucidação de potenciais poluidores sobre a necessidade de haver estas regulamentações.

Para tanto, esta é uma ação que envolve principalmente três tipos de instrumentos políticos: a) apoio popular, pois neste caso os cidadãos se encontram na situação de potenciais poluidores e ao mesmo tempo possuem poder nas decisões regulatórias através de mecanismos eleitorais (Tosun *et al.*, 2020; Metz & Leifeld, 2018); b) análise de mercado, com a promoção de subsídios ou impostos para controlar a poluição por parte de empresas (Metz & Leifeld, 2018); e c) avaliação da cadeia de produção e consumo, fazendo com que os órgãos legislativos e executivos tenham ciência de toda a cadeia que envolve da fabricação ao consumo destes compostos, para que possa haver a formulação de uma lei robusta, aplicável e fiscalizável (Metz & Leifeld, 2018).

É importante enfatizar que as políticas ambientais precisam ser acessíveis e alcançar o apoio popular, pois é imprescindível aos tomadores de decisão que seus eleitores estejam de acordo com as normas propostas (Tosun *et al.*, 2020). Para atingir o apoio popular, a educação ambiental é uma ferramenta muito importante (Battaini & Sorrentino, 2018; Machado, 2006), por conscientizar a população sobre a presença destes compostos no ambiente, mostrando como estes podem afetar a saúde humana e ambiental, e sensibilizar quanto à necessidade de cobrar políticas públicas sobre o assunto.

Também é importante que haja apoio do setor público e privado, para que estes acatem a legislação (Ingold *et al.*, 2016), pois os baixos níveis de apoio implicam no não cumprimento das medidas, tornando-as ineficientes e gerando custos adicionais pela necessidade de sanções e monitoramento rigoroso (Harring *et al.*, 2017).

### **3.8. Técnicas de remoção**

Tendo em vista os possíveis efeitos causados pela presença de HEs em corpos hídricos, o fato de que podem ser prejudiciais à saúde humana e a tendência de que a legislação se torne mais restritiva quanto à presença destes compostos em águas de abastecimento, se faz necessário o desenvolvimento e a integração de

técnicas adicionais ao tratamento convencional, que garantam a remoção destes compostos.

Diversas técnicas de remoção, degradação e/ou mineralização de HEs são reportadas na literatura, em diversas matrizes, desde técnicas mais simples como fitorremediação por algas (Bircher, 2011) até métodos mais complexos como processo de separação por membranas (Habert *et al.*, 2006), processos oxidativos (Dezotti, 2008) e eletrocoagulação (Maher *et al.*, 2019).

### **3.8.1. Tratamento Biológico**

A degradação dos HEs, assim como de outros micropoluentes, por meio do tratamento biológico pode ocorrer em Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) convencionais, *wetlands* (Metcalf & Eddy, 2016) ou de forma natural nos próprios corpos hídricos (Barra Caracciolo *et al.*, 2015). O tratamento biológico é usualmente aplicado em diversos processos unitários, por meio de lagoas aeradas ou anaeróbias, filtros percoladores, lodos ativados, biorreatores, *wetlands*, entre outros (Metcalf & Eddy, 2016). Nesses sistemas, podem ser utilizados diferentes organismos no processo de tratamento (Y. Li *et al.*, 2020; Metcalf & Eddy, 2016; Além Sobrinho, 1983), contudo, é importante que a matriz a ser tratada possua uma relação específica entre a Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO), Nitrogênio (N) e Fósforo (P) (DBO:N:P), de modo a sustentar o crescimento biológico (Além Sobrinho, 1983), por esse motivo, estas técnicas de tratamento são mais adequadas para efluentes domésticos e industriais. Ainda, os processos de tratamento anaeróbios não são indicados para a degradação de HEs pois podem favorecer a formação de dímeros aumentando a concentração dos HEs, principalmente E1, no efluente final (Shepherd *et al.*, 2015).

### **3.8.2. Filtração por Membranas**

Membranas sintéticas são filmes finos de configuração plana ou em forma de fibras e podem ser compostas por cerâmica, carbono, óxidos metálicos, polímeros

naturais ou sintéticos, entre outros (Habert *et al.*, 2006). O processo de separação por membranas (PSM) tem sido muito aplicado ao tratamento de água em situações específicas como no caso da dessalinização (Lei Wang *et al.*, 2020), dessulfatação (Zannoni *et al.*, 1985), separação de emulsões (L. Zhao *et al.*, 2020) e remoção de micropoluentes (P. Wang *et al.*, 2020).

Os desafios dos PSMs são: o gerenciamento e disposição do efluente concentrado e dos resíduos gerados pelas membranas após seu tempo de vida útil (Metcalf & Eddy, 2016) e o tempo de vida útil das membranas (Di Berardino *et al.*, 2018; Metcalf & Eddy, 2016).

### **3.8.3. Processos Oxidativos**

Os Processos Oxidativos são técnicas de oxidação utilizadas para compostos de características peculiares, substâncias recalcitrantes e/ou orgânicas biologicamente persistentes, muitas vezes em baixas concentrações (Dezotti, 2008). Dentre esses processos, os mais utilizados para tratamento de água e efluentes são cloração, ozonização e os Processos Oxidativos Avançados (POAs) (Dezotti, 2008). Na oxidação química, as substâncias sofrem perda de elétrons, aumentando seu estado de oxidação, e apesar deste processo ser termodinamicamente favorável, possui uma cinética de reação lenta (Dezotti, 2008). Em função dessa oxidação, estas técnicas são capazes de aumentar a biodegradabilidade dos compostos alvo por transformá-los em produtos menos complexos, ou até mesmo promover sua mineralização (Chowdhury *et al.*, 2010; Dezotti, 2008; NWQMS, 2008).

Os Processos Oxidativos podem ser utilizados em conjunto com outros processos de tratamento, como uma etapa de: a) pré-tratamento, favorecendo a degradação biológica e diminuindo a demanda por reagentes nas etapas subsequentes; b) tratamento intermediário, mais indicado para águas brutas com alta turbidez >10 uT provocada pela presença de argilas e silte, onde a aplicação do oxidante seria ineficiente antes da etapa de clarificação; e c) pós-tratamento, como uma etapa de polimento aos processos anteriores (Metcalf e Eddy, 2016; Di Bernardo & Dantas, 2005). Ozônio pode ser utilizado no pós-tratamento com a injeção do gás

diretamente na água tratada ou com a injeção de água saturada com ozônio, podendo ser aplicado o processo de flotação por ozônio (Di Bernardo & Dantas, 2005). No Brasil, é mais comum o uso do cloro no pós tratamento para assegurar o residual na linha de transmissão (Di Bernardo & Dantas, 2005).

#### **3.8.4. Processos Oxidativos Avançados (POAs)**

Normalmente, os POAs envolvem um oxidante forte, como por exemplo radiação ultravioleta (UV) e ou ozônio em conjunto com algum catalisador que favoreça a formação de radicais hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) (NWQMS, 2008). Os POAs podem ser divididos em fotoquímicos e não fotoquímicos.

Para alguns autores, o ozônio utilizado sem a presença de catalisadores deve ser considerado um processo oxidativo apenas (Di Bernardo & Dantas, 2005), porém para outros autores este pode ser considerado um POA (Ameta *et al.*, 2018). Isto se dá pelo fato de que a dissociação do ozônio em solução aquosa e pH básico produz  $\bullet\text{OH}$ , tornando-se nessas condições, um POA (Bennett *et al.*, 2018; Rodríguez *et al.*, 2008). Os radicais Hidroxila por sua vez são os oxidantes mais fortes disponíveis para a potabilização de água (Rodríguez *et al.*, 2008).

### **3.9. Ensaio biológicos**

Ensaio biológicos têm por objetivo avaliar e, se possível, quantificar as respostas biológicas de um determinado organismo e ou tecido específico, quando exposto à uma substância alvo, e ou condições experimentais adversas. Estes ensaios podem ser aplicados com a função de monitorar a qualidade de um determinado sistema ambiental, utilizando organismos que habitem esse sistema, inserindo organismos nesse sistema ou mimetizando em laboratório as características e condições desse sistema (Häder & Erzinger, 2018). Esses ensaios também podem ser utilizados com o objetivo determinar a potência de um dado princípio ativo de interesse, como por exemplo a validação da eficácia de uma vacina ou medicamento (Yi *et al.*, 2017), verificar a toxicidade de produtos utilizados no dia a dia como agentes

biocidas (Sarkar *et al.*, 2018), retardantes de chama (Beitel *et al.*, 2020), entre outros compostos.

Esses ensaios podem ser realizados utilizando organismos vivos como as bactérias (You *et al.*, 2019), fungos (Y. Zhao *et al.*, 2019), algas (Huang *et al.*, 2019), peixes (Voisin *et al.*, 2019), moluscos (Tran *et al.*, 2019), ratos (Hu *et al.*, 2019), bovinos (Wocławek-Potocka *et al.*, 2013), seres humanos (Bonet *et al.*, 2020), entre outros. Recentemente, com o avanço da biotecnologia, também há a possibilidade de utilizar células ou proteínas específicas isoladas e tecidos vivos produzidos em laboratório (Zheng *et al.*, 2020; Sugawara, 2011).

### 3.9.1. Avaliação da toxicidade

Os ensaios para verificação de toxicidade avaliam especificamente os efeitos deletérios sofridos pelos organismos e ou tecidos experimentais (Hayes *et al.*, 2020). Entendendo que qualquer composto ou substância química é capaz de produzir efeitos tóxicos em uma determinada concentração, podendo ser de ação imediata ou a longo prazo, sendo estes últimos os mais difíceis de avaliar e quantificar sob as condições experimentais (Hayes *et al.*, 2020). As principais respostas biológicas verificadas nestes ensaios são:

- Dose ou concentração letal para 50% dos organismos (*Lethal Dosage or Concentration* – LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>): é uma concentração capaz de induzir efeitos letais em metade dos organismos utilizados no ensaio (DuTeaux, 2014).
- Dose ou concentração efetiva para 50% dos organismos (*Effective Dosage or Concentration* – ED<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>): é uma concentração capaz de induzir efeitos adversos em metade dos organismos utilizados no ensaio (DuTeaux, 2014).
- Dose ou concentração sem efeitos observados (*No Observed Effect Levels or Concentration*– NOEL/NOEC): quando nenhum dos organismos utilizados no ensaio apresentam efeitos adversos, tais como modificação na morfologia, desenvolvimento, crescimento

normal, ou longevidade, nem produzir alterações adversas funcionais (Herrman & Younes, 1999; US EPA, 1993). Para obtenção destes valores são mais interessantes os trabalhos que avaliem baixas doses por um longo período de exposição, ao invés daqueles com doses mais elevadas e menor tempo de exposição, pois no segundo cenário há mortes excessivas de organismos, dificultando o estabelecimento de uma concentração mais próxima do real. Ou seja, ensaios com baixas doses podem oferecer uma compreensão mais ampla dos efeitos da substância avaliada em tecidos-alvo, derivando valores de referência mais confiáveis (Herrman & Younes, 1999). Em geral, é recomendado que os ensaios para esta finalidade utilizem organismos mais sensíveis, contudo, se o intuito for o estabelecimento de valores seguros para ingestão para seres humanos (ADI/TDI), é interessante usar organismos mais complexos, aplicando os fatores de incerteza que o responsável pelo estudo considere adequados (Herrman & Younes, 1999).

- Dose ou concentração sem efeitos adversos observados (*No Observed Adverse Effect Levels or Concentration* – NOAEL/NOAEC): é a maior dose ou concentração de uma substância (em ensaio único) que não cause efeitos adversos nos organismos alvo (WHO, 2011). Contudo, podem ser observados efeitos neoplásicos, como por exemplo proliferação anormal das células dos organismos (benigna ou maligna) em menos de 20% dos organismos avaliados (US EPA, 1993; Herrman & Younes, 1999). Na ausência de dados de NOAEL e NOAEC podem ser aplicados os valores da menor concentração que apresente efeitos adversos (LOAEL) (WHO, 2011).
- Menor dose ou concentração capaz de causar efeitos (*Lowest Observed Effect Level or Concentration* – LOEL/LOEC): é uma dose limite, a partir da qual os organismos avaliados podem começar a expressar efeitos de toxicidade (WHO, 2017).
- Menor dose ou concentração capaz de causar efeitos adversos (*Lowest Observed Adverse Effect Level or Concentration* – LOAEL/LOAEC): é uma dose limite, a partir da qual os organismos

avaliados podem começar a expressar efeitos de toxicidade adversos, tais como efeitos neoplásticos em mais de 20% dos organismos avaliados (Herrman & Younes, 1999; US EPA, 1993).

Por causa das restrições éticas, morais e legais em usar humanos em ensaios de toxicidades, é importante a avaliação desta em outros tipos de organismos e ou tecidos, com a finalidade de extrapolar os valores de toxicidade para seres humanos (Hayes *et al.*, 2020), sendo que a confiabilidade destes dados depende diretamente do desenho experimental (Herrman & Younes, 1999).

A escolha do organismo, bem como a metodologia aplicada depende da substância alvo e da resposta que se deseja obter (Hampel *et al.*, 2016; Sugawara, 2011). No caso da verificação de efeitos tóxicos causados por HEs na água, utilizam-se ensaios onde organismos aquáticos são expostos à presença destes compostos no meio. A principal característica dos HEs é o alto potencial estrogênico, atuando diretamente no sistema reprodutivo dos organismos (Nazari & Suja, 2016; Gutendorf & Westendorf, 2001). Em função disso, as respostas biológicas mais utilizadas para avaliação do potencial estrogênico destas substâncias, bem como seus efeitos, são modificações morfológicas, fisiológicas e ou comportamentais nos indivíduos, verificando por exemplo efeitos de feminilização em machos e ou virilização em fêmeas (Adeel *et al.*, 2017).

Não há consenso entre os pesquisadores com relação a escolha do melhor método de determinação de atividade estrogênica de desreguladores endócrinos presentes no ambiente aquático (S. D. Kim *et al.*, 2007; Nelson *et al.*, 2007). Os principais métodos que podem ser aplicados para este fim são os ensaios *in vivo* e *in vitro*.

#### **3.9.1.1. Ensaios *in vivo***

Os ensaios em matriz aquosa *in vivo* utilizam comumente organismos mais complexos como peixes e moluscos, verificando parâmetros como massa de órgãos sexuais, diferenciação celular, expressão de proteínas e atividade enzimática (Kramer, 2011; Gutendorf & Westendorf, 2001; Baker, 2001; Gray *et al.*, 1997). Os

ensaios *in vivo* utilizados para avaliação da atividade estrogênica apresentam como vantagem a possibilidade de respostas biológicas complexas, apresentando mecanismos de absorção, metabolismo, excreção e expressões secundárias da toxicidade (Kramer, 2011; Gutendorf & Westendorf, 2001), apresentando como vantagens explicações para os mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Andersen *et al.*, 1999). Apesar de apresentarem respostas biológicas mais completas e serem amplamente utilizados, estes ensaios são pouco indicados para uma avaliação em larga escala, pois são ensaios onerosos, exigindo maior tempo de análise, maior espaço para realização do experimento, além de serem mais delicados e suscetíveis à interferências, em relação aos ensaios *in vitro* (Zacharewski, 1997). Contudo, os ensaios *in vitro* não apresentam a mesma expressão do potencial estrogênico, quando comparados aos ensaios *in vivo*, ou seja, os ensaios *in vivo* produzem respostas mais sensíveis (Folmar *et al.*, 2002).

#### **3.9.1.2. Ensaios *in vitro***

Os ensaios *in vitro* são baseados em mecanismos de ação mais pontuais, como por exemplo o ensaio YES (*Yeast Estrogen Screen*) que utiliza leveduras modificadas geneticamente para expressar alteração de cor quando expostas à agentes estrogênicos (Bila, 2005), ou ainda o ensaio do tipo CALUX (*Chemical-Activated Luciferase Expression*), que consiste em utilizar bactérias modificadas geneticamente para expressar a luciferase, ou seja, uma resposta enzimática que produz bioluminescência na presença de compostos estrogênicos, mas sua intensidade luminosa expressa apenas o potencial estrogênico de uma determinada matriz, mas não avalia expressões de toxicidade secundárias (Kramer, 2011).

No entanto, estes ensaios são mais sensíveis a baixas concentrações, apresentam baixo custo, demandam poucas amostras e pouco espaço para realização do experimento, podendo ser utilizados para amostras de matriz complexa como águas naturais, efluentes e ETEs municipais e industriais (Kramer, 2011; Körner *et al.*, 1998).

### 3.9.2. Valores de Referência

A composição de valores de referência para uma determinada substância é, em geral, dada pela razão entre uma dose e ou concentração delimitada por um ou mais ensaios biológicos para verificação de toxicidade, e um coeficiente ou fator de segurança (WHO, 2011), também chamado de Fator de Incerteza (FI) (U.S. EPA, 2018; ATSDR, 2005). Esse FI leva em consideração diversos aspectos como: i) a pressuposição de que seres humanos sejam mais sensíveis em comparação aos organismos utilizados nos ensaios biológicos; ii) a previsão de uma percentagem da população mais sensível, como bebês, crianças, gestantes, idosos e pessoas com comorbidades; iii) quando a substância alvo tem poucos dados reportados sobre seus efeitos no organismo humano, como os compostos Disruptores Endócrinos; iv) quando a concentração proposta por ensaios biológicos apresenta efeitos adversos em mais de 20% dos organismos avaliados (LOAEL); e v) incerteza dos dados. Cada um desses fatores possui peso 10 e se multiplicam quando usados em conjunto (U.S. EPA, 2018; WHO, 2011; ATSDR, 2005; Renwick, 1995). Os valores de referência mais utilizados na avaliação de risco de exposição humana e ambiental são:

- Concentração sem efeitos previstos (*Predict no Effect Concentration – PNEC*): é a concentração de uma determinada substância, abaixo da qual não é esperado que haja efeitos tóxicos ao meio ambiente. Por esse motivo, são valores geralmente tidos como conservadores. Para compreender melhor o intuito do PNEC, Finizio & Vighi (2014) explicam que este valor tem a premissa, na ecotoxicologia, de proteger todos os níveis tróficos de um determinado ecossistema, não organismos individuais, devendo manter uma margem de segurança ampla.
- Consumo Diário Aceitável (*Acceptable Daily Intakes – ADI*) e Consumo Diário Tolerável (*Tolerable Daily Intakes – TDI*): são definidos pela Organização Mundial da Saúde (FAO/WHO, 1999) como uma concentração segura para ser ingerida diariamente ao longo da vida (expressa em mg/kg/dia para ingestão) sem causar nenhum efeito ao organismo humano. Sendo ADI aplicado para aditivos alimentares, medicamentos veterinários, pesticidas e outras substâncias cuja ingestão é considerada acidental, enquanto TDI é utilizado para

medicamentos e outras substâncias cuja ingestão é considerada intencional. Essa concentração também pode ser descrita na literatura como Dose de Referência (*Reference Dose – RfD*), tendo a mesma premissa (U.S. EPA, 1993 e 2011; ATSDR, 2005)

- Concentração mínima para provocar riscos à saúde humana (*Minimal Risk Level – MRL*): é uma estimativa da exposição humana diária a uma substância (expressa em mg/kg/dia para ingestão) que provavelmente não provocará efeitos não carcinogênicos à saúde ao longo de um tempo específico de exposição (ATSDR, 2005).

No presente trabalho, a escolha das concentrações obtidas por ensaios biológicos de toxicidade, bem como a derivação dos valores de referência supracitados é explicada com mais detalhes nas seções 4.3., 4.4. e 5.3..

Os estudos com ensaios biológicos para a detecção e quantificação de compostos químicos e biológicos têm evoluído muito com o passar dos anos, se tornando cada vez mais sensíveis, rápidos e acessíveis (Sohrabi et al., 2021). Contudo, os estudos focados na imposição de valores de referência para ingestão de HE, bem como de concentrações sem efeitos previstos (PNEC) ainda são escassos (Fernandes, 2018).

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Seleção dos dados de concentrações em águas superficiais e água de abastecimento**

Nesta seção do trabalho utilizou-se a metodologia de busca *Boolean*, que consiste em: a) procurar e resgatar trabalhos de diversos grupos de bancos de dados científicos utilizando palavras-chave específicas, com o auxílio de conectivos para ampliar as buscas; b) selecionar os trabalhos por relevância; e c) realizar a revisão dos trabalhos e síntese dos resultados (Gwenzi, 2021). Visando verificar o cenário de contaminação por hormônios estrógenos (HE) nas águas superficiais e de abastecimento do mundo, as palavras-chave aplicadas foram utilizadas nas línguas

inglesa, portuguesa e espanhola. As palavras-chave empregadas na verificação de HE em água de abastecimento foram: “Hormone”; “Estrogen”; “Ethinyl”; “Estradiol”; “Estrone”; “Drinking Water”; “Potable Water”; “Tap Water”; “Public Supply”; “Hormônios”; “Estrogênio”; “Estrógeno”; “Etilnil”; “Estradiol”; “Estrona”; “Água Potável”; “Água Tratada”; “Água Para Abastecimento Público”; “Hormonas”; “Estrógeno”; “Etilnil”; “Estradiol”; “Estrona”; “Agua Potable”; “Agua Tratada”; “Agua Para Suministro Público”; “Agua Para Abastecimiento Público”.

E as palavras-chave empregadas na verificação de HE em águas naturais foram: “Hormone”; “Estrogen”; “Ethinyl”; “Estradiol”; “Estrone”; “Raw Water”; “Aquatic Environment”; “Water Environment”; “River”; “Lake”; “Lagoon”; “Stuary”; “Bay”; “Hormônios”; “Estrogenio”; “Estrógeno”; “Etilnil”; “Estradiol”; “Estrona”; “Água Bruta”; “Ambiente Acuático”; “Rio”; “Lago”; “Lagoa”; “Estuário”; “Baía”; “Hormonas”; “Estrógeno”; “Etilnil”; “Estradiol”; “Estrona”; “Agua Cruda”; “Agua Bruta”; “Ambiente Acuático”; “Entorno Acuático”; “Río”; “Lago”; “Estuario”; “Bahia”.

As palavras-chave referentes aos hormônios foram aplicadas nas bases de dados em conjunto com cada palavra-chave referente aos corpos hídricos. As plataformas de busca utilizadas neste trabalho foram *Science Direct*, *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Research Gate*, *Scielo*, *Springer* e o Portal de Periódicos CAPES.

Foram selecionados trabalhos no formato de artigos, teses e dissertações desde que apresentassem para ao menos um dos hormônios alvo do presente estudo (E1, E2 e EE2) a avaliação quantitativa em um corpo hídrico e/ou em água tratada para abastecimento. Os trabalhos que avaliaram a presença quantitativa dos HE, mas apresentaram valores abaixo dos limites de detecção e/ou quantificação do método para todos os hormônios não foram utilizados.

Ao mesmo tempo que o presente trabalho seguiu uma metodologia sistêmica para a seleção dos artigos, com a aplicação da metodologia *Bolean*, foi aplicada também uma metodologia não sistêmica em conjunto, pois além dos trabalhos obtidos com a aplicação das palavras-chave supracitadas, também foram verificadas as citações de todos os artigos obtidos que tivessem como tema a avaliação quantitativa de HE.

Todos os artigos foram avaliados de modo sistêmico, utilizando ferramentas de busca rápida para verificação das concentrações reportadas para os HE, assim como dados de coleta e outras observações dos autores. Todos os valores foram convertidos para  $\text{ng.L}^{-1}$  para fins de padronização.

#### **4.2. Seleção de dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade**

Os HE ainda são pouco estudados com relação ao estabelecimento de valores de referência para uma concentração segura ao ambiente e seres humanos como: a) o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL - *no-observed-adverse-effect levels*); b) o nível mais baixo de efeito adverso-observado (LOAEL - *lowest-observed-adverse-effect level*); c) a concentração sem efeitos previstos (PNEC – *predicted no-effect concentration*); d) o consumo diário aceitável e ou tolerável (ADI/TDI); e) a dose de referencia (RfD – *Reference Dose*); e f) a concentração mínima para provocar riscos à saúde humana (MRL - *minimal risk level*).

Alguns artigos e agências reguladoras estabeleceram esses valores (Wee *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2018; Loos *et al.*, 2018; Caldwell *et al.*, 2012; Hedgespeth *et al.*, 2012; NWQMS 2008; FAO/WHO, 2000), contudo, no presente trabalho, foi realizado também o levantamento dos valores propostos por ensaios biológicos para NOAEL e LOAEL, com a finalidade derivar destes os valores de PNEC, ADI, TDI, RfD e MRL, oferecendo um comparativo entre os valores já estabelecidos na literatura e valores derivados de bioensaios.

Para tanto, aplicou-se novamente a metodologia *Boolean*, descrita na seção anterior (4.1.). Para esta seção do trabalho, foram utilizadas as seguintes palavras-chave na língua inglesa: “Hormone”; “Estrogen”; “Ethinyl”; “Estradiol”; “Estrone”; “Assay”; “Toxicity”; “ADI”; “Acceptable Daily Intake”; “TDI”; “Tolerable Daily Intake”; “RfD”; “Reference Dose”; “NOAEL”; “No Observed Adverse Effect Level”; “LOAEL”; “Lowest Observed Adverse Effect Level”; “MRL”; “Minimal Risk Level”; “PNEC”; “Predicted No Effect Concentration”;

As palavras-chave referentes aos hormônios foram aplicadas às bases de dados em conjunto com cada tipo de resposta toxicológica derivada de ensaios biológicos e valores de referência, mas pesquisando apenas um hormônio por vez com apenas um tipo de valor de referência ou resposta toxicológica, como por exemplo “*Hormone Estradiol and Minimal Risk Level*”. As plataformas de busca utilizadas nesta seção foram as mesmas citadas na seção anterior (4.1).

Devido à diversidade de ensaios biológicos para avaliação de toxicidade, bem como à diversidade de organismos utilizados nestes ensaios, foram utilizados apenas os trabalhos que atenderam aos padrões de agências regulamentadoras conceituadas como a *Water Framework Directive* (Santos *et al.*, 2020) ou a *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) (Chaves *et al.*, 2020).

### 4.3. Avaliação de risco ambiental

A avaliação do risco ambiental para compostos tóxicos pode ser calculada pelo valor de RQ (*risk quotient*) utilizando a Equação 1 (WHO, 2011; European Commission, 2003), onde são utilizados os valores de concentração da substância no ambiente, neste caso em águas naturais ( $CA_N$ ) e a concentração sem efeitos previstos (PNEC). O valor de RQ será utilizado para classificar o risco ambiental, sendo: i)  $RQ > 1$  um risco alto; ii)  $0,1 \leq RQ \leq 1$  um risco médio; iii)  $0,01 \leq RQ \leq 0,1$  um risco baixo; e iv)  $RQ < 0,01$  um risco virtualmente inexistente (Lu *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2017a; WHO, 2011; ATSDR, 2005; European Commission, 1996). O somatório dos riscos de cada HE resulta no risco total (Santos, 2018) mas não leva em consideração uma possível sinergia (Demeneix *et al.*, 2019).

Equação 1:

$$RQ = \frac{CA_N}{PNEC}$$

Onde

$CA_N$  = Concentração da substância em águas naturais ( $ng.L^{-1}$ )

$$\text{PNEC} = (\text{NOAEL}/1.000) \text{ ou } (\text{LOAEL}/10.000)$$

A Equação 1 tem sido bastante utilizada para avaliação de risco ambiental para diversas classes de compostos, como os fármacos (Santos *et al.*, 2020; Pivetta *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2018; Pusceddu *et al.*, 2018; Santos, 2018; Pereira *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2015; Hernando *et al.*, 2006), estrógenos e outros disruptores endócrinos (Jiang *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020; Grill *et al.*, 2018; Song *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2017a; Liu *et al.*, 2017b; Touraud *et al.*, 2011), subprodutos derivados dos processos de desinfecção (Chaves *et al.*, 2020), produtos de cuidado pessoal (Li *et al.*, 2015) e efluentes hospitalares contaminados (Almeida *et al.*, 2013).

Para avaliação de risco de uma determinada localidade, a concentração da substância em águas naturais (C<sub>AN</sub>) utilizada para o cálculo deve ser a maior concentração reportada na literatura, visando avaliar o pior cenário e tendo como base uma abordagem conservadora (WHO, 2011). Contudo, o presente trabalho avaliou tanto as maiores concentrações quanto as menores, para verificar um cenário mais amplo, considerando que foram avaliados os corpos hídricos de diversos países.

A concentração sem efeitos previstos (PNEC) é calculada utilizando dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade, como os ensaios de concentração letal média (CL50), dose letal média (DL50), níveis sem efeitos adversos observados (NOAEL) ou nível mais baixo de efeito adverso-observado (LOAEL). Conforme apresentado anteriormente na seção 3.9.2., para serem transformados em valores de PNEC, esses dados devem ser divididos por um coeficiente ou fator de segurança (WHO, 2011), também chamado de fator de incerteza (FI) (U.S. EPA, 2018; ATSDR, 2005). Para o cálculo do PNEC neste trabalho, foram utilizados valores de NOAEL e LOAEL pré-estabelecidos na literatura para os compostos alvo. Os fatores levados em consideração para estabelecer o FI foram os itens i, ii, iii e iv expostos na seção 3.9.2., tendo sido aplicado um FI igual a 1.000 quando utilizados os valores de NOAEL e FI igual a 10.000 quando aplicado aos valores de LOAEL, conforme demonstrado na Figura 3.

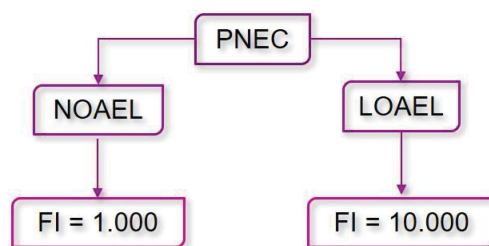


Figura 3. Fatores de incerteza (FI) adotados para o cálculo de PNEC

#### 4.4. Avaliação de riscos à saúde humana

Uma das principais abordagens reportadas na literatura para avaliar o risco de toxicidade à seres humanos por meio da ingestão de água contaminada é o emprego da Equação 2, estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2017; FAO/WHO, 1999). Esta Equação leva em consideração a concentração de Consumo Diário Aceitável ou Tolerável (ADI/TDI) do composto avaliado, o peso corporal médio da população alvo ( $PC_M$ ), a fração da substância tóxica atribuída à água potável ( $f$ ) e o consumo diário médio de água da população alvo ( $C$ ), obtendo dessa forma, o “Nível Equivalente de Água Potável” (DWEL - *Drinking Water Equivalent Level*) (U.S. EPA, 2018) também chamado de “Valor de Referência” (GV – *Guideline Value*) (WHO, 2017; FAO/WHO, 1999). O DWEL é descrito por US EPA (2018) como uma dose segura para ser ingerida por toda a vida de um indivíduo, considerando a presença desse composto na água potável, não causando nenhum tipo de efeito adverso.

Equação 2:

$$DWEL \text{ (ng. L}^{-1}\text{)} = \frac{ADI/TDI \times PC_M \times f}{C}$$

Onde

ADI/TDI = (NOAEL/10.000) ou (LOAEL/100.000)

$PC_M$  Brasil = 61 kg para mulheres e 70 kg para homens

$PC_M$  Mundo = 70 kg

$$f = 1$$

C = Taxa de consumo de 2 L.dia<sup>-1</sup>

O peso corporal médio (PC<sub>M</sub>) estabelecido por WHO (2017) é 60 kg e o PC<sub>M</sub> indicado por US EPA (2011) e ATSDR (2005) é de 70 kg. Conforme o IBGE (2008), o PC<sub>M</sub> para homens é de 69,7 kg e 60,87 kg para mulheres, desse modo, será adotado o valor de 70 kg para homens e 61 kg para mulheres nos cálculos de DWEL no Brasil. Para verificação do DWEL no mundo será adotado o valor mais conservador proposto por US EPA (2011) e ATSDR (2005) de 70 kg, considerando o a tendência de aumento do PC<sub>M</sub> mundial ao longo dos anos (Bixby *et al.*, 2019).

Conforme exposto na seção 3.9.2., o Consumo Diário Aceitável (ADI) e Consumo Diário Tolerável (TDI), são definidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1987, 1999 e 2011) como uma concentração segura para ser ingerida diariamente ao longo da vida sem causar nenhum efeito ao organismo humano. ADI é comumente aplicado para substâncias cuja ingestão é considerada acidental, enquanto TDI para substâncias cuja ingestão é considerada intencional, sendo que os HE se encaixam em ambas as situações (Adeel *et al.*, 2017; WHO, 1999). Essa concentração também pode ser descrita na literatura como Dose de Referência (RfD), tendo a mesma premissa (U.S. EPA, 1993 e 2011; ATSDR, 2005). Com a finalidade de simplificação, o termo ADI será utilizado ao longo do trabalho para se referir à estas doses aceitáveis, compreendendo que a ingestão dos HEs em água potável é acidental e não intencional.

Para calcular o ADI são utilizados dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade, assim como descrito anteriormente no item 4.3. para o cálculo de PNEC. Os ensaios biológicos que são utilizados comumente para derivação do valor de ADI são aqueles que produzem valores de Concentração Sem Efeitos Observados (NOEC - *no-observed effect concentration*), ou seja, uma concentração na qual nenhum efeito poderá ser observado em nenhum dos organismos avaliados (WHO, 2011; NRMCC, 2004 e 2008). Contudo, alguns trabalhos reportam que mesmo em concentrações muito baixas (e.g., 1 ng.L<sup>-1</sup>) os HE já podem causar efeitos de feminilização em organismos (Thorpe *et al.*, 2003), deixando margem para o

questionamento de se há de fato uma concentração de HE que não cause nenhum efeito aos organismos avaliados. Por outro lado, o valor de RfD pode ser obtido pela razão entre o valor de NOAEL e um FI, sendo aconselhável utilizar um fator de modificação (MF), que consiste na escolha arbitrária de um valor  $0 < MF \leq 10$  com base nos conhecimentos do pesquisador sobre o composto avaliado, mas comumente adota-se MF igual a 1 (ATSDR, 2005; US EPA, 1993).

Dessa forma, para definir os valores de ADI foram utilizados os valores de NOAEL e LOAEL, conforme proposto por Zini & Gutterres (2021) e Santos *et al.* (2020), com um fator de incerteza adicional em comparação ao aplicado no item 4.3. para o cálculo de PNEC, resultando em um FI igual a 10.000 quando utilizados os valores de NOAEL e FI igual a 100.000 quando aplicado aos valores de LOAEL, conforme demonstrado na Figura 4.

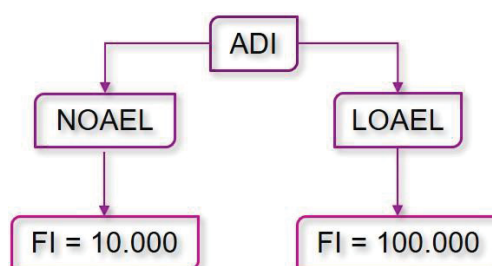


Figura 4. Fatores de incerteza (FI) adotados para o cálculo de ADI

E finalmente, a probabilidade de risco à saúde humana é dada pela Margem de Exposição (ME), que se dá pela razão entre um fator de toxicidade e a concentração da substância no meio avaliado. A ME pode ser calculada utilizando a razão entre o valor de NOAEL e uma dose de exposição estimada (Apte, 2014; WHO, 1994 e 2011). Como também pode ser calculada utilizando a razão entre o nível de exposição seguro a seres humanos (DWEL) e a maior concentração encontrada na literatura para o composto alvo no meio, seja em água natural ou potável ( $CA_N$  ou  $CA_P$ ) (Santos *et al.*, 2020; SciCom, 2019; Santos, 2018; Benson *et al.*, 2017), conforme demonstrado pela Equação 3. A ME indica se deve haver ou não uma preocupação por parte dos tomadores de decisão com relação à exposição ao composto alvo, não sendo uma medida qualitativa de risco. De acordo com a (U.S. EPA, 2012) uma ME

acima de 100, quando derivada de valores de NOAEL, e acima de 1.000 quando derivada de valores de LOAEL, é considerada com baixas probabilidades de provocar efeitos adversos.

Equação 3:

$$ME = \frac{DWEL}{CA_N \text{ ou } CA_P}$$

Onde

DWEL = Nível de Exposição Seguro a Seres Humanos (ng.L<sup>-1</sup>);

CA<sub>N</sub> ou CA<sub>P</sub> = Concentração da substância na água natural ou potável (ng.L<sup>-1</sup>).

Utilizando o valor de CA<sub>N</sub> pode-se avaliar a ME à água natural, pois de acordo com Wee *et al.* (2020), é importante considerar que uma grande parcela da população mundial não têm acesso à água potável. E para avaliar a ME à água potável deve-se aplicar o valor de CA<sub>P</sub> (Benson *et al.*, 2017).

Outro método reportado na literatura, e avaliado no presente trabalho, para calcular a taxa de ingestão (TI) desses compostos por seres humanos através da água potável é a utilização da Equação 4 proposta pela US EPA (1993 e 2018). A diferença deste método em comparação com o exposto anteriormente, é que além de considerar o consumo de água da população (C), o peso corporal médio (PC<sub>M</sub>) e a concentração da substância alvo em água bruta (CA<sub>N</sub>) ou potável (CA<sub>P</sub>), a Equação 4 também considera a frequência da exposição (FE), a duração da exposição (DE) e o tempo médio de exposição (TM). Nesta abordagem não é necessário aplicar valores de referência para a exposição (ADI/TDI/RfD).

Equação 4:

$$\text{Taxa de Ingestão (TI)(ng/kg /d)} = \frac{(CA_N \text{ ou } CA_P) \times C \times FE \times DE}{PC_M \times TM}$$

Onde:

$CA_N$  ou  $CA_P$  = Concentração da substância na água natural ou potável (ng.L<sup>-1</sup>)

C = Taxa de consumo de 2 L.dia<sup>-1</sup>

FE = frequência de exposição (dias.ano<sup>-1</sup>)

DE = duração da exposição (anos)

PC<sub>M</sub> Brasil = 61 kg para mulheres e 70 kg para homens

PC<sub>M</sub> Mundo = 70 kg

TM = tempo médio de exposição (DE x 365 dias/ano)

Para compostos carcinogênicos a Agência Norte Americana para o Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry - ATSDR, 2005*) recomenda que a duração da exposição (DE) seja igual à expectativa de vida média da população. O órgão estabelece ainda que a frequência da exposição para compostos presentes em alimentos e água potável dever ser considerada diária. De acordo com o IBGE (2018), a expectativa de vida média para mulheres é de 79,9 anos, enquanto para os homens a expectativa cai para 72,8 anos. Deste modo, a DE aplicada à Equação 4 para o cálculo da Ingestão de hormônios no Brasil foi de 80 anos para mulheres e 73 anos para homens. Para calcular a Ingestão de hormônios no mundo, foi adotada a expectativa de vida média mundial apresentada pelo *World Bank Group (2021)* de 75 anos para mulheres e 70,5 anos para homens.

Para avaliar se o nível de compostos ingeridos é seguro à saúde humana, esse valor de TI pode ser comparado ao nível mínimo de risco (MRL). O MRL é a estimativa da exposição humana diária a uma substância perigosa em uma concentração que não apresente um risco significativo nem efeitos adversos não cancerígenos (ATSDR, 2005). O valor de MRL é obtido da mesma forma que o valor de ADI, por meio da razão entre um valor de NOAEL e LOAEL e um FI. Por considerar a finalidade dos valores de MRL e ADI semelhantes, para este trabalho o FI adotado no cálculo do MRL foi o mesmo adotado no cálculo de ADI, ou seja, FI foi igual a 10.000 quando utilizados os valores de NOAEL e igual a 100.000 quando aplicado aos valores de LOAEL.

A Figura 5 apresenta de forma resumida as etapas metodológicas seguidas para a composição do presente trabalho.

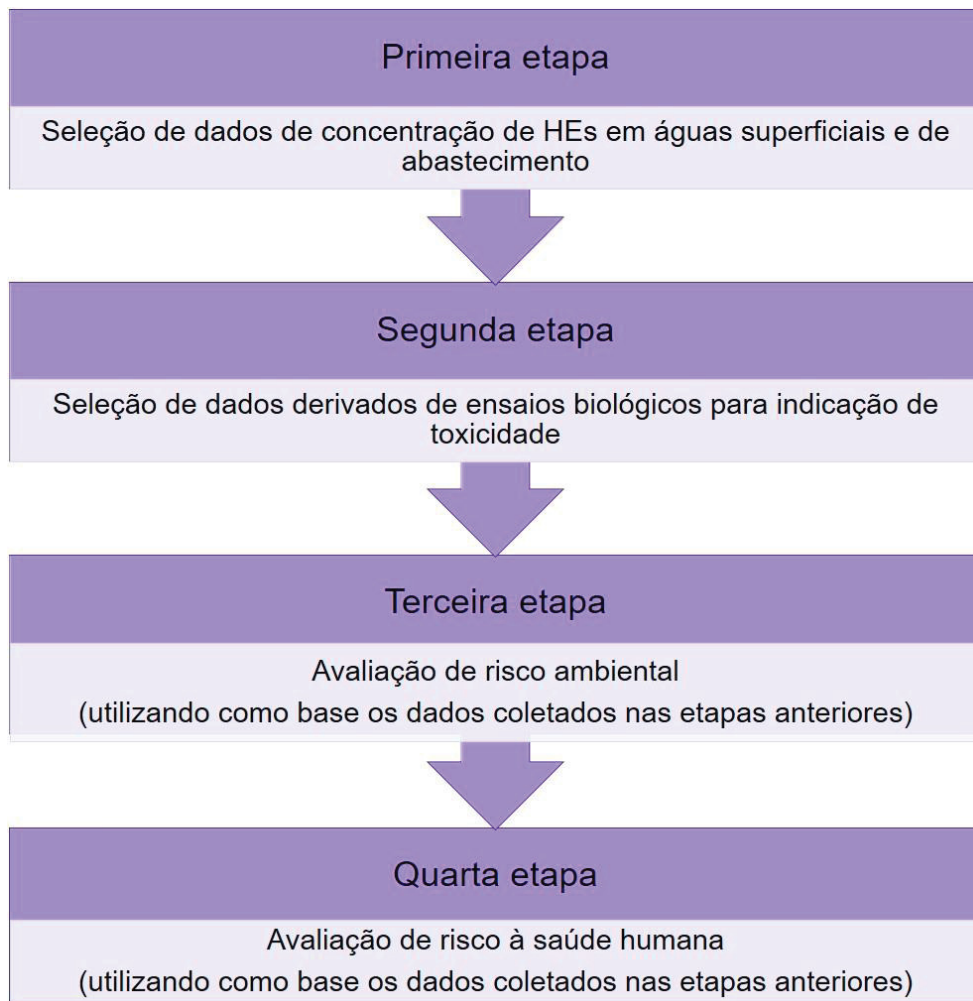


Figura 5. Fluxograma com a metodologia simplificada.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Concentração de HE em águas superficiais

Para a composição da base de dados do presente trabalho, foram utilizados ao todo 133 trabalhos quantificando as concentrações de HE (E1, E2 e EE2) em águas superficiais no mundo, sendo esta base de dados apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Concentrações dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2) em corpos hídricos no Mundo.

E1 (ng.L <sup>-1</sup> )	E2 (ng.L <sup>-1</sup> )	EE2 (ng.L <sup>-1</sup> )	Manancial, rio, lago	Município	País	Metodologia de deteção	Referência
4,43	n.d.	n.d.	Vaal River	Johannesburg	África do Sul	UFLC-MS	Mnguni <i>et al.</i> (2018)
n.a.	15.700	n.a.	–	Blue Downs	África do Sul	HPLC-DAD-C18	Olatunji <i>et al.</i> (2017)
n.a.	9,2	1	Rio Rhine e tributários	–	Alemanha	BA (ELISA)	Hintemann <i>et al.</i> (2006)
2	0,7	0,7	Rio Würm	–	Alemanha	BA (RT-PCR)	Bögi <i>et al.</i> (2003)
4,1	3,6	n.a.	Rios Danube, Nau e Blau	–	Alemanha	HRGC-NCI-MS e HRGC-ECD	Kuch & Ballschmiter (2001)
56,1	7,06	45,55	Arroio Girado	Chascomús	Argentina	HPLC-MS/MS	González <i>et al.</i> (2020)
n.a.	n.a.	9,76	Potrero de los Funes	San Luis	Argentina	BA (FPAD)	Scala-Benuzzi <i>et al.</i> (2018)
7,26 <sup>1</sup>		0,34	Rio Little	Victoria	Austrália	BA (ELISA)	Ferguson <i>et al.</i> (2013)
20,91	3,77	0,52	Rios do sul de Queensland	–	Austrália	BA (ELISA)	Ying <i>et al.</i> (2009)
4,60	1,20	0,33	–	–	Áustria	GC-HRMS-(DB-17ms) e BA (YES e MCF-7)	Hohenblum <i>et al.</i> (2004)
n.a.	1.720	1.200	Represa Billings	Região Metropolitana	Brasil	LC-MS-C18	Coelho <i>et al.</i> (2020)
2.400	21.000	5.800	Rio Belém	Curitiba	Brasil	HPLC-DAD	Barcellos <i>et al.</i> (2019)
42,6	n.a.	n.a.	Reservatório Bolonha	Belém	Brasil	MS	Silva <i>et al.</i> (2019)
145,26	164,50	210,59	Rios Pirai, Guandu e Piraíba do Sul	Região Metropolitana	Brasil	LC-MS/MS-C18	Fernandes (2018)
320	1.710	660	Rio Palmital	Pinhais	Brasil	HPLC-DAD e GC-MS/MS-CSi	Felippe (2018)
n.a.	n.a.	0,07	Lago Paranoá	Planalto Central	Brasil	BA (ELISA)	Gomes (2018)
1.420	940	1.480	Rio Iguaçu	Curitiba	Brasil	GC-MS/MS-C18	Ide <i>et al.</i> (2017)
1.000 ± 0,03	1.000 ± 0,03	600 ± 0,1	Parati do Sul	Lorena	Brasil	HPLC-UV-C18	Chaves (2016)

14,7	14,8	0,16	Rio Monjolinho	São Carlos	Brasil	LC-MS/MS-C18	Campanha <i>et al.</i> (2015)
2.280	n.a.	2.680	Bacia do Rio dos Sinos	Novo Hamburgo	Brasil	GC-MS/MS- (Elite-5ms)	Furtado & von Mühlen (2015)
3.200	4.754	3.400	Rio Cuiá	João Pessoa	Brasil	HPLC-FLU	Moreira (2015)
28	137	194	Rio Piracicaba	–	Brasil	LC-ESI-MS/MS- C18	Torres <i>et al.</i> (2015)
n.a.	906	980	Açudes Acarape do Meio, Pacoti, canal Pacoti-Riachão, Riachão, canal Riachão Gavião e Gavião	Região Metropolitana de Fortaleza	Brasil	HPLC-DAD-C18	Araújo (2014)
36,28	72,85	45,33	Sistema Rio das Velhas	Ouro Preto, Itabirito, Rio Acima, Nova Lima	Brasil	GC-MS	Dias (2014)
78,05	31	236,63	Sistema Guandu	Região Metropolitana	Brasil		
17,4	85,02	138,16	Sistema Guarapiranga	Região Metropolitana	Brasil		
920	13.450	4.530	Bacia do Rio Iguazu	Curitiba	Brasil	HPLC-C8	Machado <i>et al.</i> (2014)
16	6.806	4.390	Rio Atibaia e afluentes Ribeirão Anhumas e Ribeirão Pinheiros	Atibaia, Campinas, Paulínia e Americana	Brasil	HPLC-UV-DAD- C18 (E1) HPLC-FLU-C18 (E2, EE2)	Montagner & Jardim (2011)
n.a.	63	64	Rio das Velhas	Ouro Preto, Itabirito, Rio Acima, Nova Lima	Brasil	HPLC-MS/MS- C18	Moreira <i>et al.</i> (2011)
10,2	1,5	1,6	Rio Atibaia e Capivari	Campinas	Brasil	LC-MS/MS-C18	Raimundo (2011)
600	30,6	n.a.	Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu	Jaboticabal e Monte Alto	Brasil	LC-FLU-C18	Lopes <i>et al.</i> (2010)
n.d.	n.d.	552	Rio Paraíba do Sul	Pindamonhangaba, Tubaté, São José	Brasil	GC-MS-(DB-5)	Otomo (2010)

39	7,3	2	Rio Atibaia	dos Campos e Guararema	Brasil	LC-MS-(DB-5)	Sodré <i>et al.</i> (2010a)
n.a.	37	54	Rio das Velhas	Belo Horizonte	Brasil	LC-MS-C18	Moreira <i>et al.</i> (2009)
0,58	7,92	805	Rio Atibaia	Sumaré	Brasil	HELIC-MS/MS-C18	Gerolin (2008)
11,80	9,14	456	Rio Atibaia	Campinas	Brasil		
1,5	7	n.a.	Entrada da ETA Vila Pureza em São Carlos	São Carlos	Brasil	BA (Radio e Químico) validado por GC-MS-DAD	Guimarães (2008)
0,6	30,6	n.a.	sub-bacia hidrográfica do Córrego Rico	Jaboticabal e Monte Alto	Brasil	HPLC-FLU-C18-PAH	Lopes (2007)
n.a.	2.510	310	Rio Atibaia	Região Metropolitana de Campinas	Brasil	HPLC-UV-DAD-FLU	Sodré <i>et al.</i> (2007)
3.300	3.000 ± 0,9	1.700 ± 0,1	Rio Atibaia	Região de Campinas	Brasil		
3.500 ± 0,1	6.000 ± 0,1	3.500 ± 0,1	Ribeirão Anhumas	Região de Campinas	Brasil	GC-MS-(DB-5)	Ghiselli (2006)
5.000 ± 0,3	3.700 ± 0,9	2.200 ± 0,3	Ribeirão Pinheiros	Região de Campinas	Brasil		
0,50	1,70	4,20	Rio Des Prairies	Montreal	Canadá	UHPLC-MS/MS-C18	Goeury <i>et al.</i> (2019)
0,50 ± 0,37	n.d.	n.d.	Rio Richelieu	Quebec	Canadá		
77,2	n.a.	n.a.	Rio Detroit	Windsor	Canadá	GC-MS-(DB-5)	Boyd <i>et al.</i> (2003)
300	40	100	Rio Haihe	–	China	UHPLC-MS/MS	
300	30	20	Rio Yellow	–	China	GC-MS	
300	200	45	Rio Huaihe	–	China	LC-MS/MS	
700	150	350	Rio Yangtze	–	China	GC-MS e UHPLC-MS/MS	Zhong <i>et al.</i> (2021)
90	9,5	1,5	Rio Pearl	–	China	HPLC-MS/MS GC-MS UHPLC-MS/MS	

7,00	n.d.	1	Rio Song	–	China	GC-MS	
85	9	n.d.	Rio Liaohe	–	China	GC-MS	
700	98	100	Rio Taiwan	–	China	UHPLC-MS/MS	
128	53	124	–	Ningbo	China	HPLC-DAD-C18	Lin et al. (2020)
51,3	46,2	21,4	Rio Xiangjiang	–	China	LC-MS-C18	Luo et al. (2019)
55,9	23,9	31,5	Rio Bahe	Shaanxi	China	GC-MS-(DB-5)	Wang et al. (2018)
n.a.	21,82	12,85	Lago Loma	Jiangsu	China	HPLC-MS/MS-C18	Liu et al. (2017)
9,62	17,58	16,85	Lago East	Wuhan	China	HPLC-MS/MS-C18	Wang & Zhu (2017)
17,6	1,7	n.a.	Rio Pearl	–	China	GC-MS-CSI	Gong et al. (2016)
n.a.	n.a.	6	Lago Dalong	Xuzhou	China	UHPLC-MS/MS-ESI	Yu & Cao (2016)
2,76	1,03	n.a.	Lago Taihu	Yangtzé	China	LC-MS/MS	Zhou et al. (2016)
n.a.	0,1	n.a.	–	Beijing	China	HPLC-MS/MS-C18	Cai et al. (2015)
0,11	1,08	0,26	Águas Subterrâneas	–	China	UPLC-MS/MS	Li et al. (2015)
n.a.	13,9	9,61	Lago Taihu	Yangtzé	China	UHPLC-MS/MS	Xie et al. (2015)
41,01	52,81	24,88	Lago East Dongting	–	China	LC-MS/MS	Yang et al. (2015)
83,52	58,94	43,93	Lago Honghu	Jingzhou	China		
1,9	13,8	n.d.	Rio Huangpu e tributários	–	China	GC-MS-(DB-5)	Nie et al. (2014)
1,43	n.d.	0,11	Estuário do Rio Yangtze	–	China	LC-MS/MS-C18	Shi et al. (2014)
3,61	17,28	4	Lago Taihu	Yangtzé	China	UHPLC-MS/MS	Yan et al. (2014)
1,58	n.a.	3,43	Rios Zhujiang e Dongjiang	–	China	GC-MS-(DB-35ms)	Yang et al. (2014)
11,23	52,71	n.d.	Rios de Jiangsu	Jiangsu	China	LC-MS-ESI	Yuan et al. (2014)
9,9	3,2	n.a.	–	–	China	UPLC-ESI-MS/MS	Fan et al. (2013)

471,7 ± 108,3	58,5 ± 12,3	61,5 ± 13,1	Rio Jinjia	Yunnan	China				
305,8 ± 92,8	50,1 ± 16,7	39,8 ± 12,5	Rio Zhengda	Yunnan	China	GC-MS-(DB-5)	Huang <i>et al.</i> (2013)		
159,1 ± 37,0	32,2 ± 13,5	25,2 ± 6,4	Rio Yunliang	Yunnan	China				
10	12	n.d.	Lago Dianchi	Yunnan	China	GC-MS	Jin <i>et al.</i> (2013)		
50,7	31,4	19,8	Rio Yongding New	Tianjin	China				
15,2	3,04	1,64	Rio Beitang	Tianjin	China	GC-MS-(DB-5) e BA (YES)	Rao <i>et al.</i> (2013)		
49,8	11,5	24,4	Rio Dagu	Tianjin	China				
2,98 ± 0,24	1,78 ± 0,10	2,67 ± 0,09	–	–	China	GC-MS-(DB-5) e BA (YES)	Jiang <i>et al.</i> (2012)		
n.a.	2,3	n.a.	Rio Yellow	–	China	GC-MS e BA (YES)	Wang <i>et al.</i> (2012)		
15,6	9,96	10,2	Lago Taihu	–	China	UHPLC-MS/MS-C18	Yan <i>et al.</i> (2012)		
1,45	74,4	n.a.	Jiulongjiang	Fujian	China	GC-MS	Zhang <i>et al.</i> (2012)		
15,77	10,75	16,37	Lago Lake Taihu	–	China	GC-AB5	Lu <i>et al.</i> (2011)		
321,02	1,56	0,43	Lagoa Yundang	–	China	GC-MS	Zhang <i>et al.</i> (2011)		
5,34	134	24	Baia de Jiaozhou	Qingdao	China	GC-MS	Zhou <i>et al.</i> (2011)		
180	21,2	24,4	Rio Yongding New	Tiajin	China	GC-MS-(DB-5)	Lei <i>et al.</i> (2009)		
55,3	2	n.a.	–	Guangzhou	China	GC-MS-(DB-5)	Peng <i>et al.</i> (2008)		
50	24,78	22,91	Rio Bogotá	Bogotá	Colômbia	HPLC-DAD-C18	Jiménez & Susa (2020)		
4,2	0,5	1	Rio Han	Seoul	Coreia do Sul	LC-MS/MS	Yoon <i>et al.</i> (2010)		
5	n.a.	n.a.	Rio Youngsan	Damyang e Gwangju	Coreia do Sul	LC-MS/MS-ESI	Kim <i>et al.</i> (2007)		
5	6,6	n.d.	Rios Ebro	–	Espanha				
4,9	2,2	n.d.	Rio Llobregat	–	Espanha				
6,2	0,8	n.d.	Rio Júcar	–	Espanha	LC-MS/MS-ESI	Gorga <i>et al.</i> (2015)		
3,4	7,8	2,2	Rio Guadalquivir	–	Espanha				

7,3	0,037	0,14	Rio Manzanares	Madrid Region	Espanha	LC-MS/MS-ESI	Esteban <i>et al.</i> (2014)
17	0,037	0,14	Rio Jarama	Madrid Region	Espanha		
120	101	97	–	–	Espanha	GC-MS	Azzouz & Ballesteros (2013)
0,05	1,9	n.a.	Rio Ebro	–	Espanha	LC-MS/MS-ESI	Gorga <i>et al.</i> (2013)
1	n.a.	3,4	Rio Llobregat	El Prat de Llobregat	Espanha	UPLC-ESI-MS/MS-C18	Huerta-Fontela <i>et al.</i> (2011)
54,5 ± 3,5	34 ± 2	n.a.	–	Madrid	Espanha	GC-MS-(DB-5)	Azzouz <i>et al.</i> (2010)
1	n.a.	n.a.	Bacia de Llobregat	–	Espanha	LC-MS/MS-RP18	Brix <i>et al.</i> (2010)
4,41	n.a.	n.d.	Rio Llobregat	El Prat de Llobregat	Espanha	LC-ESI-MS/MS-RP18	Kuster <i>et al.</i> (2008)
1,65	n.a.	n.a.	Rio Llobregat	Sant Joan Despi	Espanha	HPLC-MS-C18	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> (2004)
2,3 ± 0,5	n.a.	n.a.	Baia de Chesapeake	–	EUA	LC-ESI-MS/MS-C18	He <i>et al.</i> (2019)
3,4	1,7	n.a.	Lago Michigan	–	EUA	HPLC-MS/MS	Blair <i>et al.</i> (2013)
22	1,8	n.a.	–	–	EUA	GC-MS-(DB-5)	Singh <i>et al.</i> (2010)
0,9	17	1,4	–	–	EUA	LC-MS/MS e GC-MS/MS	Benotti <i>et al.</i> (2009)
4,7	4,5	n.d.	Rio Mississippi	–	EUA	GC-MS-(HP-5ms)	Zhang <i>et al.</i> (2007)
0,9	0,83	4,67	Rio e Estuário de Acushet	–	EUA	GC-MS-(DB-5)	Zuo <i>et al.</i> (2006)
1,2	6	n.a.	Baia de Chesapeake	–	EUA	BA (ELISA)	Dorabawila & Gupta (2005)
n.a.	34,6 ± 4,5	n.a.	Poços Subterrâneos	Ozark Plateau	EUA	BA (ELISA)	Peterson <i>et al.</i> (2005)
n.a.	0,6	n.a.	–	–	EUA	GC-MS/MS-C18	Kolodziej <i>et al.</i> (2004)
0,9	n.a.	n.a.	Lago Pontchartrain	New Orleans	EUA	GC-MS-(DB-5)	Boyd <i>et al.</i> (2003)
124,6	n.a.	n.a.	Rio Mississippi	New Orleans	EUA		
n.a.	1	1	Lago Mead	–	EUA	LC-MS/MS-C12	Vanderford <i>et al.</i> (2003)

119,4	200	112	–	EUA	GC-MS	Kolpin et al. (2002)
831	2,67	0,52	Las Vegas	EUA	HPLC-CSi	Snyder et al. (1999)
0,3	0,36	n.d.	–	Filipinas	UHPLC-MS/MS-CSi	Ana & Espino (2020)
n.d.	n.d.	203	–	Filipinas		
n.a.	630	n.a.	–	Filipinas	BA (ELISA)	Paraso et al. (2017)
0,1	1,3	2,6	–	França	LC-MS/MS-C18	Vulliet et al. (2011)
n.a.	3,2 ± 0,3	2,9 ± 0,6	Paris	França	GC-MS	Cargouët et al. (2004)
3 ± 0,9	1	0,4	–	Holanda	BA (ER-CALUX)	Vethaak et al. (2005)
7,2	5,5	4,3	–	Holanda	HPLC-PAH	Belfroid et al. (1999)
3,4	n.a.	n.a.	–	Inglaterra		Williams et al. (2003)
2,03	n.a.	n.a.	–	Inglaterra	GC-MS/MS	
2,50	n.a.	15	–	Inglaterra	BA (EIA)	Aherne & Briggs (1989)
n.a.	10	2	Hamadam	Iran	HPLC-UV-RP18	Jafari et al. (2009)
9	4,9	6,1	–	Israel	LC-MS e BA (ELISA)	Barel-Cohen et al. (2006)
125,97	n.a.	9	–	Itália	HPLC-MS/MS-C18	Papagiannaki et al. (2021)
6,9	1,35	1,66	–	Itália	HPLC-MS/MS	Pignotti & Dinelli (2018)
1,5	4,5	n.d.	–	Itália	HPLC-C18	Ciofi et al. (2013)
10	175	34	Veneza	Itália	HPLC-ESI-MS	Pojana et al. (2007)
10	n.a.	n.a.	–	Itália	HPLC-MS/MS-C18	Viganò et al. (2006)
0,05	6	1	–	Itália	LC-MS/MS-C18	Laganà et al. (2004)
n.a.	n.a.	127,9	Nagasaki	Japão	HPLC-FLU-C18	Ali et al. (2020)

6,6	1	n.d.	Lago Kasumigaura	–	Japão	LC-ESI-MS/MS-C18	Isobe <i>et al.</i> (2003)
0,18 ± 0,02	0,2 ± 0,29	0,88 ± 0,06	Rio Langat	–	Malásia	LC-ESI-MS/MS	Wee <i>et al.</i> (2019)
n.d.	0,004	0,005	Rio Langat	Selangor	Malásia	UHPLC-ESI-MS-C18	Praveena <i>et al.</i> (2016)
15	18	11	Rio Mondego	Gouveia	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2014)
12	5,9	20,4	Rio Ave	Vila do Conde	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2013a)
4,1	8,5	4,5	Rio Douro e seu estuário	São Pedro da Afurada	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2013b)
4,6	10,1	25	Lagoa Ria Formosa	Faro, Olhão e Tavira	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2013c)
2	10,8	2,8	Rio Sado e seu estuário	Setúbal	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2013d)
9,7	13,4	2,8	Rio Leça	Porto	Portugal	GC-MS-(TR-5ms)	Rocha <i>et al.</i> (2012)
7,4	n.d.	101,9	Rio Douro e seu estuário	São Pedro da Afurada	Portugal	HPLC-DAD-C18 e GC-MS-(VF-5ms)	Ribeiro <i>et al.</i> (2009)
125,5	21,4	1,5	Estuário de Medway	–	Reino Unido	GC-MS/MS-(HP-5ms)	Hibberd <i>et al.</i> (2009)
7,1	25	n.a.	Rio Tame e Reservatório Church Wílne	–	Reino Unido	GC-MS/MS	Fawell <i>et al.</i> (2001)
14,3	0,2	0,2	Rio Elbe e tributários	–	República Checa e Alemanha	GC-MS/MS-ESI-(DB-5)	Stachel <i>et al.</i> (2003)
0,2	0,034	n.a.	Bacia do Rio Danube e rios tributários Sava e Tisa	–	Sérvia	HPLC-MS/MS-ESI	Čelić <i>et al.</i> (2020)
304	n.a.	n.a.	Rios Geylang, Kallang e seus canais	–	Singapura	LC-MS/MS-C18	Xu <i>et al.</i> (2011)
n.d.	10	n.d.	Rio Kaoping	Pingtung County e Kaohsiung City	Taiwan	LC-MS/MS-ESI	Chen <i>et al.</i> (2010)

304	33,9	27,4	Rio Dan-Shui	Taipei	Taiwan	HPLC-DAD-C18	Chen <i>et al.</i> (2007)
16,97	8,42	0,68	Rio Ngerengere	–	Tanzânia	BA (ELISA)	Msigala <i>et al.</i> (2017)
6,5	2,1	0,3	Rio Mindu	–	Tanzânia		
11,49	9,53	0,92	Rio Morogoro	–	Tanzânia		
66,2	5,39	14	Lago Büyükçekmece	Istanbul	Turquia	UPLC-MS/MS-ESI-C18	Aydin & Talinli (2013)

n.a.: não avaliado pelo autor; n.d.: não detectado pelo método reportado na literatura;

<sup>1</sup>O Autor apresentou a concentração dos hormônios Estrona e 17β-Estradiol somadas.

AB5: coluna cromatográfica não polar de fluxo lento; BA: detecção por ensaio biológico; C8: coluna cromatográfica de sílica com 8 carbonos na estrutura da cadeia molecular; C12: coluna cromatográfica de sílica com 12 carbonos na estrutura da cadeia molecular; C18: coluna cromatográfica de sílica com 18 carbonos na estrutura da cadeia molecular; CSi: coluna cromatográfica de sílica; DAD: detector de díodos; DB-17ms: coluna cromatográfica médio-polar indicada para pesticidas e outros semivoláteis; DB-35ms: coluna cromatográfica de polaridade média e fluxo lento; DB-5: coluna cromatográfica de baixo fluxo; ECD: detecção de captura de elétrons; ELISA: ensaios quantitativos de imunoadsorção enzimática; Elite-5MS: coluna cromatográfica de fluxo extremamente baixo com grupo fenil ligado à cadeia polimérica; EIA: ensaio biológico por avaliação de resposta enzimática; ER-CALUX: ensaio biológico para determinação do potencial estrogênico pela expressão da luciferase; ESI: ionização de electrospray; FLU: detector de fluorescência; FPAD: detecção de fluorescência induzida por LED; GC: cromatografia gasosa; HELC: cromatografia líquida de alta eficiência; HP-5ms: coluna cromatográfica de fluxo extremamente lento; HPLC: cromatografia líquida de alta performance; HRGC: cromatografia gasosa de alta resolução; HRMS: espectrometria de massa de alta resolução; LC: cromatografia líquida; MBA: bioensaio por marcador metabólico; MCF-7: ensaio biológico utilizando células humanas de câncer de mama; MS: espectroscopia de massa; MS/MS: espectroscopia de massas triplo quadrupolo; NCI: ionização química negativa; PAH: coluna cromatográfica específica para a detecção de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos; Químio: ensaio biológico por quimiluminescência; Radio: ensaio biológico por radioluminescência; RP18: coluna cromatográfica de sílica de alta pureza; RT-PCR: reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase; TR-5ms: coluna cromatográfica de baixo fluxo e alta estabilidade, específica para mostras ambientais e alimentícias; UFLC: cromatografia líquida ultra rápida; UHPLC: cromatografia líquida com desempenho ultra alto; UV: detector com luz ultravioleta; VF-5ms: coluna cromatográfica inerte e de alta sensibilidade e precisão; YES: bioensaio *in vitro* utilizando leveduras para indicação da presença qualitativa e quantitativa de estrogênio;

A Figura 6 ilustra, dentre os trabalhos expostos na Tabela 5, os países que mais publicaram sobre o tema nos últimos anos, sendo em primeiro lugar a China com 23,3% das publicações (31 trabalhos), seguida pelo Brasil com 20,3% (27 trabalhos) e EUA com 9,8% (13 trabalhos). A intensidade de cor da Figura 6 representa o número de publicações por país, sendo os pontos de maior intensidade aqueles com maior número de publicações. A quantidade total de trabalhos foi de 133, sendo a quantidade máxima de publicações por país igual a 31 e a mínima igual a 1.

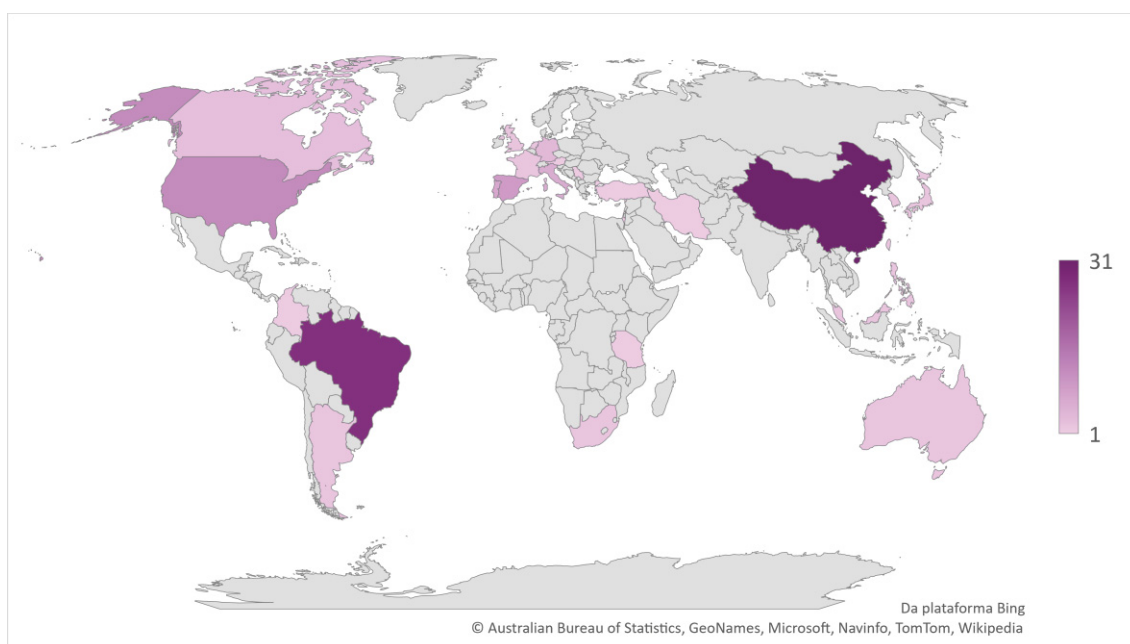


Figura 6. Número de trabalhos encontrados, por país, de quantificação de Hormônios Estrógenos (HE) E1, E2 e EE2 em águas naturais.

Poucos trabalhos foram encontrados para as regiões do leste europeu, continente asiático e africano, e América Central e do Sul, com exceção do Brasil, o que não significa, necessariamente, que estas regiões não possuam mananciais poluídos com estes compostos. Estas regiões são, em sua maioria, regiões de grande estresse hídrico, com má distribuição dos recursos hídricos e acesso precário ao saneamento básico (WWAP, 2021), tornando bastante provável que os cursos hídricos sejam contaminados por efluentes diversos, pois cerca de 80% das águas residuárias produzidas no mundo retornar aos corpos hídricos sem tratamento (WWAP, 2017). Além dos motivos intrínsecos de cada país, a escassez de dados pode ser consequência: i) do caráter emergente deste tema; ii) do uso de metodologias analíticas pouco sensíveis (Tröger *et al.*, 2021); iii) do alto custo das

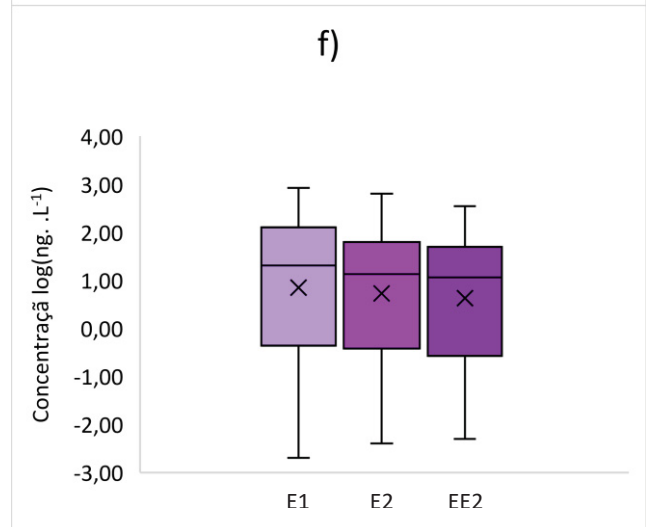
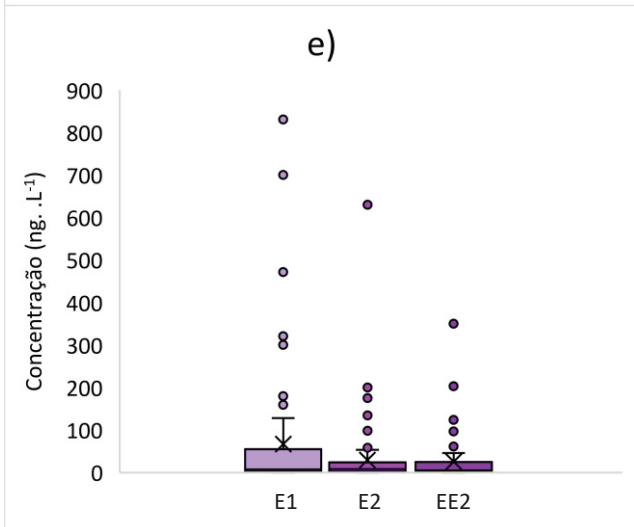
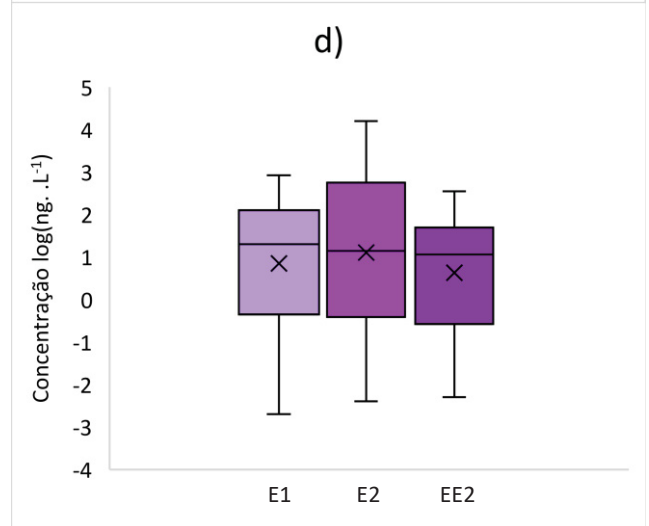
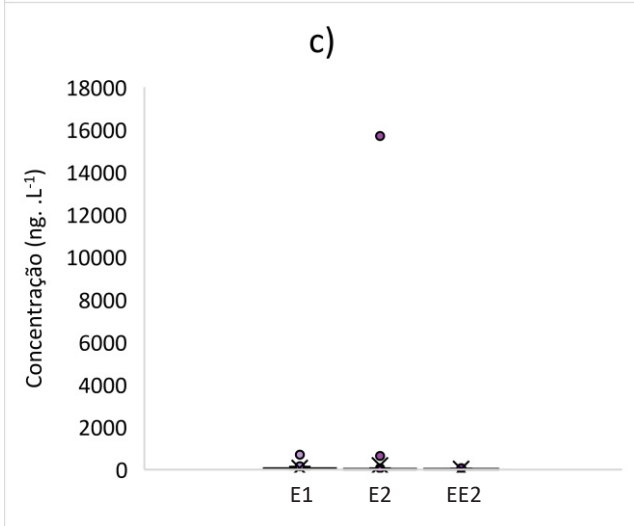
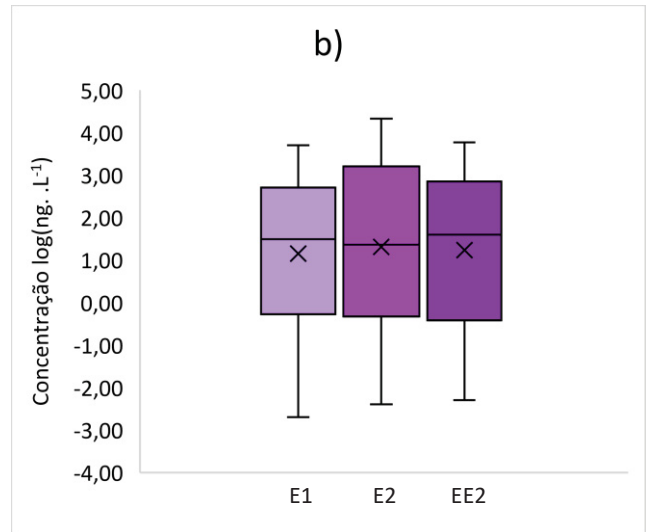
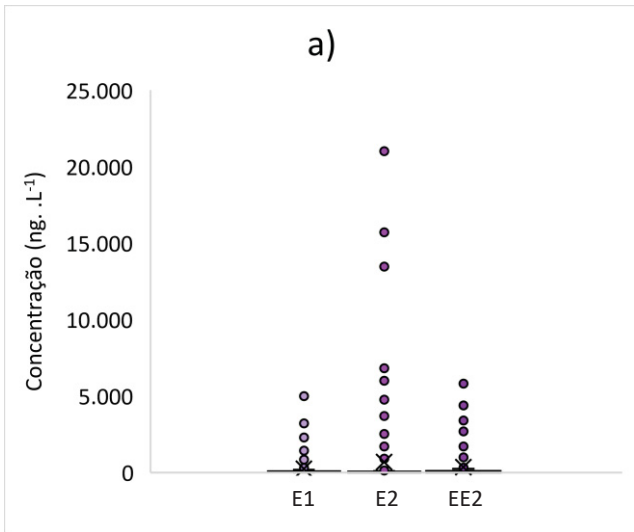
técnicas analíticas (Baek *et al.*, 2021); e ou iv) das baixas concentrações em que estas substâncias se encontram (na faixa de ng e  $\mu\text{g}$ ) (Xu *et al.*, 2017; Luo *et al.*, 2014). Essa quantidade diminuta de dados pode influenciar negativamente a regulamentação de valores de referência para a concentração destes compostos em águas superficiais, injustificando também, a implementação de políticas públicas restritivas com relação à exposição humana no consumo de água potável (Wee & Aris, 2017). Por esse motivo, é essencial investir em um sistema de coleta de dados, pois mesmo trazendo custos adicionais, estes podem ser compensados pelos benefícios (WWAP, 2021), auxiliando na composição de um sistema de gestão robusto (Wee & Aris, 2017).

Com relação à presença de outros micropoluentes emergentes em mananciais, na América Latina existem muitos trabalhos com este tema, contudo, se concentram majoritariamente no Brasil e no México (Peña-Guzmán *et al.*, 2019; Reichert *et al.*, 2019). No continente europeu, Moldovan *et al.* (2018) encontraram uma vasta gama de micropoluentes orgânicos, cerca de 88 substâncias, nas águas do rio Prut e seus tributários, incluindo hormônios esteroidais e outros disruptores endócrinos. De acordo com os autores, a carga diária acumulada de todos os micropoluentes detectados chega a  $19 \text{ kg.d}^{-1}$ , sendo o rio Prut o segundo maior afluente do rio Danúbio, que por sua vez banha parte da Europa oriental e ocidental, sendo um dos rios mais importantes do continente europeu.

O *Joint Research Centre* (JRC), grupo pertencente à União Europeia, responsável por realizar investigações e pesquisas com a finalidade fornecer aconselhamento científico e embasar políticas públicas, propôs em seu último relatório que os HEs deveriam ser removidos da lista de contaminantes prioritários da União Europeia pelo motivo de serem constantemente detectados abaixo dos limites de quantificação do método em matrizes aquosas ambientais (Loos *et al.*, 2018). Contudo, a Tabela 5 refuta essa argumentação.

A Figura 7 apresenta um gráfico com a variação de concentrações de HE em diversos locais do mundo, expondo a disparidade entre as concentrações e apontando os maiores picos de concentração. Cada cenário foi representado de duas formas gráficas: i) expressa em  $\text{ng.L}^{-1}$ , evidenciando a discrepância dos picos mais altos de

concentração; e ii) expressa em escala logarítmica, facilitando a visualização dos picos mais baixos de concentração.



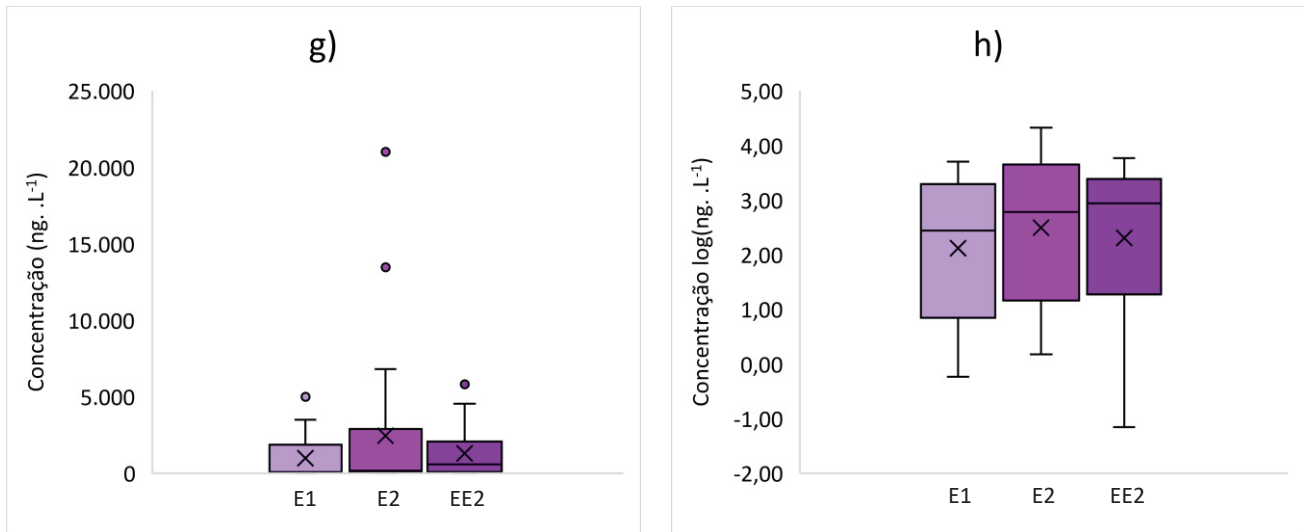


Figura 7. Concentração de Hormônios Esteroides (HE) em águas naturais: a) no mundo, expresso em  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ; b) no mundo, expresso em  $\log(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$ ; c) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ; d) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em  $\log(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$ ; e) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil e para a África do Sul, expresso em  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ; f) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil e para a África do Sul, expresso em  $\log(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$ ; g) no Brasil, expresso em  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ; h) no Brasil, expresso em  $\log(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$ .

Pode-se observar na Figura 7 que em todos os cenários os valores foram bastante díspares. O cenário a) e b) é o mais expressivo neste quesito, sendo que para o mundo todo as concentrações mínimas e máximas foram de 0,002 a 5.000; 0,004 a 21.000 e 0,005 a 5.800  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , para E1, E2 e EE2 respectivamente. Neste cenário a média das concentrações de HE é de 238, 678 e 348  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente, e a mediana é igual a 11, 10 e 15  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , para E1, E2 e EE2 respectivamente.

Os maiores picos de concentrações para os HE foram reportados em corpos hídricos no Brasil, sendo assim, a Figura 7, cenário c) e d) apresenta as concentrações de HE em águas superficiais reportadas no mundo, excluindo os valores reportados para águas brasileiras. Desse modo, a média das concentrações de HE passa a ser 67, 185 e 26  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente, e a mediana é igual a 7,3, 8,0 e 5,3  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , para E1, E2 e EE2 respectivamente. Podemos verificar que excluindo os valores para o Brasil, a média sofre um decréscimo de aproximadamente 3,6 vezes para E1 e E2, e de 13 vezes para EE2. A mediana também sofre um decréscimo, mas menos significativo. Ainda neste cenário podemos observar que há um pico de

concentração bastante distante dos demais pontos para E2, referente a concentração de 15.700 ng.L<sup>-1</sup> reportada por Olatunji *et al.* (2017) na África do Sul.

Desse modo, na Figura 7, cenário e) e f) pode-se verificar as concentrações de HE em águas naturais reportadas no mundo, excluindo os valores reportados para águas do Brasil e da África do Sul. Nesse cenário, apenas o que muda é a média para o E2, que passa a ser 29 ng.L<sup>-1</sup>, sendo esta uma média cerca de 23 vezes menor em comparação ao cenário a) e b). Ou seja, as concentrações encontradas no Brasil e na África do Sul elevaram significativamente a média mundial, sendo que estes valores mais altos foram constantemente relacionados ao despejo de efluentes domésticos não tratados nos corpos hídricos (Coelho *et al.*, 2020; Barcellos & Bollmann, 2020; Fernandes, 2018; Kanama *et al.*, 2018; Msigala *et al.*, 2017). Contudo, analisando de forma crítica, é precipitado apontar a África do Sul como o segundo país com corpos hídricos mais poluídos por HE ao lado do Brasil, pois na composição da base de dados utilizada no presente trabalho foram encontrados apenas dois trabalhos com foco neste país, sendo eles Mnguni *et al.* (2018) e Olatunji *et al.* (2017). O primeiro apresentou uma concentração para E1 igual a 4,4 ng.L<sup>-1</sup> e para E2 e EE2 as concentrações ficaram abaixo do limite de detecção do método. O segundo trabalho verificou apenas o estrógeno E2, encontrando a concentração de 15.700 ng.L<sup>-1</sup>, citada anteriormente. Sendo assim, em função destes dois trabalhos apresentarem valores bastante desiguais, retornamos à discussão dos parágrafos anteriores, sobre a necessidade de aumentar esta base de dados, visando uma avaliação mais fidedigna do cenário mundial.

O Brasil foi o país que apresentou as maiores concentrações de HE em águas naturais no mundo, mas mesmo com valores bastante elevados, na Figura 7, cenários g) e h) pode-se observar uma grande variação entre as concentrações de HE em águas naturais brasileiras, de 0,58 a 5.000, 1,50 a 21.000, e 0,07 a 5.800 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente. Apesar de o Brasil ser o segundo país com maior quantidade de trabalhos com o foco na quantificação de HE em águas naturais, até o momento, apenas 8 dos 26 estados brasileiros, mais o Distrito Federal, possuem

trabalhos com este tema, restando cerca de 70% do território brasileiro ainda sem informações.

As cidades brasileiras cujos cursos hídricos apresentaram as maiores concentrações de HE foram Curitiba, no estado do Paraná; a região metropolitana (RM) de São Paulo, no estado de São Paulo; João Pessoa, no estado da Paraíba; e Novo Hamburgo, no estado do Rio Grande do Sul. A principal via de contaminação dos mananciais por micropoluentes é o despejo de efluentes residuais sem tratamento adequado (Ng *et al.*, 2021; Moldovan *et al.*, 2018) e estima-se que cerca de 100 milhões de brasileiros não tenham acesso ao tratamento de esgoto (SNIS, 2019), sendo assim, pode-se esperar que regiões densamente habitadas provocarão um maior aporte desses poluentes nos rios. A cidade de São Paulo e sua RM são o ponto de maior densidade demográfica do Brasil (IBGE, 2020), justificando os altos valores de HE nos seus cursos hídricos. Assim como no caso de Curitiba, que ocupa 8ª posição dentre as cidades mais populosas do país, e da cidade de João Pessoa que chega a quase 1 milhão de habitantes (IBGE, 2020). Contudo, a cidade de Novo Hamburgo possui cerca de 2% da população da cidade de São Paulo, sem considerar a RM (IBGE, 2020), e ainda assim apresenta concentrações de HE tão altas quanto, ou maiores dependendo do ponto de análise (ver Tabela 5). Uma hipótese para isso é o fato de a bacia hidrográfica situada na cidade de Novo Hamburgo receber os efluentes de outras cidades, havendo uma concentração dos compostos, e ou ainda, pode significar que haja nesta região o despejo irregular de efluentes provenientes de criadouros de animais, pois estes efluentes possuem comumente concentrações bastante elevadas de HE (Li *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2017).

As cidades de São Paulo e Curitiba possuem uma das melhores coberturas de coleta e tratamento de esgoto do país, sendo Curitiba atualmente reconhecida pela Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (ABES), como a melhor capital brasileira no Ranking ABES da Universalização do Saneamento (ABES, 2021). Desse modo, a elevada concentração de HEs em seus mananciais pode indicar a recalitrância destes compostos nos processos de tratamento convencionais de águas residuárias, e ou o despejo irregular de efluentes não tratados nos corpos hídricos.

Dentre os trabalhos apresentados na base de dados, a RM de São Paulo foi o local mais recorrente para a avaliação de HE no mundo, nos permitindo observar

uma grande variação nas concentrações de HE dentre os corpos hídricos avaliados nesta região, o que pode ser justificado pelo caráter flutuante das concentrações destes compostos, tendo maior aporte nos horários de maior descarga de efluentes, assim como também há a influência da hidrodinâmica na diluição dos compostos (Olatunji *et al.*, 2017; Rimayi *et al.*, 2018), da profundidade em que as amostras foram coletadas (Nascimento *et al.*, 2018), da sazonalidade (Moldovan *et al.*, 2018; Azzouz & Ballesteros, 2013; Carballa *et al.*, 2004), da composição física e química dos cursos hídricos (Olatunji *et al.*, 2017), entre outras, demonstrando que a concentração desses poluentes nos ambientes aquáticos depende de outros fatores além da densidade demográfica. As concentrações podem depender ainda, da metodologia analítica utilizada para análise das amostras.

O rio Belém, principal rio que compõe a bacia hidrográfica do Rio Belém na cidade de Curitiba, foi o manancial que apresentou as concentrações mais altas do mundo já reportadas para E2 e EE2, isto nos traz dois questionamentos: 1) Caso houvessem mais trabalhos verificando a concentração de HE em águas naturais no mundo, Curitiba continuaria apresentando os valores mais expressivos? 2) Trazendo o questionamento feito por Zini & Gutterres (2021), até que ponto as Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) promovem a remoção destes compostos presentes nas águas residuárias ou atuam de modo a promover o acúmulo de contaminantes nos pontos de despejo de efluentes tratados?

De acordo com Zini & Gutterres (2021), as concentrações de poluentes emergentes são maiores em águas naturais brasileiras pois o tratamento de efluentes domésticos no Brasil só vai até a etapa secundária (tratamento biológico), sendo um processo limitado. Isto somado ao fato de que as ETEs são uma barreira importantíssima para evitar a contaminação de corpos hídricos naturais (Saravanan *et al.*, 2021; He *et al.*, 2018), demonstra a premência da modernização dos sistemas de tratamento de efluentes, focando também na remoção dos micropoluentes e não somente na remoção de matéria orgânica e nutrientes (Dotro *et al.*, 2017). A implementação de uma etapa terciária pode ser vantajosa para a degradação destes compostos (Starling *et al.*, 2019; Kanama *et al.*, 2018), e para o meio ambiente. Ainda, diversos autores afirmam que os processos convencionais de tratamento de efluentes pouco eficientes contribuem para o aumento das concentrações dos chamados poluentes emergentes em corpos hídricos (Damkjaer *et al.*, 2018; Kanama *et al.*, 2018;

Vymazal, 2009; Mes *et al.*, 2005; Ternes *et al.*, 1999), sendo imperativo submeter estes efluentes a processos de tratamento avançados para garantir a segurança ambiental, minimizando os impactos aos corpos receptores e possibilitando um uso seguro destes mananciais (Kanama *et al.*, 2018).

Ainda observando a Figura 7, comparando os cenários e) e f) com os cenários g) e h), nota-se que o HE com as maiores concentrações nos corpos hídricos do Brasil é o E2, enquanto no restante do mundo (excluindo a África do Sul) o HE de maior concentração em corpos hídricos é o E1. Além de poder haver uma certa variabilidade entre as taxas de excreção de cada população, essa diferença pode indicar que os processos aplicados nas ETEs fora do Brasil atingem uma maior taxa de remoção para E2, pois E1 é o principal metabólito de E2 (Wenzel *et al.*, 2003), justificando dessa forma as maiores concentrações de E1 no efluente final. Ainda, entre os anos de 1999 e 2019, os disruptores endócrinos mais comumente reportados em plantas de estação de tratamento de efluentes domésticos no mundo foram Bisfenol e E1 (Peña-Guzmán *et al.*, 2019), justificando então a concentração mais elevada de E1 refletida nas concentrações encontradas nos corpos hídricos.

De acordo com Ankley *et al.* (2017), a presença dos HE E2 e EE2 em cursos d'água é mais preocupante pois estes estrógenos possuem maior capacidade de causar efeitos adversos à organismos aquáticos devido ao seu caráter persistente no ambiente e seu alto potencial estrogênico. Contudo, apesar de E1 apresentar menor afinidade com os receptores de estrógenos dos organismos vertebrados, este hormônio pode ser convertido nos organismos em E2, ocasionando efeitos de feminilização em peixes, por exemplo.

Conforme o trabalho apresentado por Grill *et al.* (2018), qualquer corpo hídrico com concentrações de estradiol, iguais a  $1 \text{ ng.L}^{-1}$  deve ser considerado “em risco”, e qualquer corpo hídrico com concentrações acima de  $10 \text{ ng.L}^{-1}$  é considerado em estado de “alto risco”. Sob essa abordagem, aproximadamente 42% dos corpos hídricos apresentados na Tabela 5, se encontram em situação de “alto risco”, cerca de 31% se encontram em “risco” e menos de 8% estariam fora de risco com concentrações abaixo de  $1 \text{ ng.L}^{-1}$ , restando ainda 18% dos trabalhos que não possuem dados para E2 (não avaliaram ou não detectaram).

## 5.2. Concentração de HE em água de abastecimento

A Tabela 6 expõe os trabalhos utilizados para a composição da base de dados de HE em água de abastecimento. Foram encontrados ao todo 22 trabalhos quantificando pelo menos um dos HE alvo deste trabalho (E1, E2 e EE2) acima dos limites de detecção, uma quantia significativamente menor comparada com a seção anterior. Mesmo os trabalhos que apresentaram concentrações abaixo dos limites de quantificação do método foram escassos, isso pode se dar pelas mesmas razões apresentadas na seção 5.1, ou seja, além dos motivos intrínsecos de cada país, a escassez de dados pode ser em função: i) do caráter emergente deste tema; ii) do uso de metodologias analíticas pouco sensíveis (Tröger *et al.*, 2021); iii) do alto custo das técnicas analíticas (Baek *et al.*, 2021); e ou iv) das baixas concentrações em que estas substâncias se encontram (na faixa de ng e µg) (Xu *et al.*, 2017; Luo *et al.*, 2014).

Sendo assim, a Figura 8 ilustra a carência de dados sobre a presença de HE em águas tratadas no mundo, sendo o Brasil o país com a maior quantidade de trabalhos realizando essa quantificação, apresentando 36% das publicações, seguido pelos EUA com 13% e Espanha com 9%. Cerca de 64% dos trabalhos não divulgaram a ETA que forneceu a água potável analisada, e 50 % não informaram ao menos a técnica de tratamento aplicada. Ainda, no trabalho de Aherne & Briggs (1989), não há informações sobre os pontos de coleta da água analisada, nem o país onde o experimento foi conduzido. Esses dados levantam o questionamento dos motivos pelos quais estas informações são tão inópias. Seria, talvez, pelo caráter delicado do tema? Ou ainda, pelo pouco conhecimento sobre os efeitos que estes compostos podem causar à saúde humana?



Tabela 6. Concentrações dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17 $\beta$ -Estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol (EE2) em água de abastecimento no Brasil e no Mundo.

E1 (ng.L <sup>-1</sup> )	E2 (ng.L <sup>-1</sup> )	EE2 (ng.L <sup>-1</sup> )	Manancial de abastecimento	Cidade	País	Tratamento	Metodologia de detecção	Referências
3,38	0,03	0,01	–	Pretoria	África do Sul	–	UPLC-MS/MS	Van Zijl <i>et al.</i> (2017)
0,02	0,04	n.d.	–	Cape Town	África do Sul	–		
0,60	2,10	0,50	Rio Danube e Lago Constance	–	Alemanha	–	HRGC-NCI-MS	Kuch & Ballschmiter (2001)
5,35 $\pm$ 0,14	3,71 $\pm$ 0,08	4,47 $\pm$ 0,07	Lago Paranoá	Brasília (DF)	Brasil	ETA Lago Norte (CAESB) PC + UF (0,03 $\mu$ m) <sup>1</sup>	LC-ESI-MS/MS	Sampaio (2018)
n.d.	221,43	125,99	Rio Guandu	Região Metropolitana	Brasil	ETA Guandu Co + FI + Sd + Fi + DF + pH	LC-ESI-MS/MS	Fernandes (2018)
70,07	43,45	22,52	Sistema Rio das Velhas	Ouro Preto, Itabirito, Rio Acima, Nova Lima	Brasil	–		
58,35	17,28	622,99	Sistema Guandu	Região Metropolitana	Brasil	ETA Guandu Co + FI + Sd + Fi + DF + pH	BA (YES)	Dias (2014)
17,31	40,52	29,50	Sistema Guarapiranga	Região Metropolitana	Brasil	–		
n.a.	6,80	n.a.	Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu	Jaboticabal e Monte Alto	Brasil	Unidade de Gerenciamento de	LC-FLU-C18	Lopes <i>et al.</i> (2010)

								Recursos Hídricos Mogi Guaçu (UGRHI 9) Co + FI + Dc + Fi (Ar + P) + pH + DF + F <sup>2</sup>			
867	892 ± 0,201	n.d.	Rio Paraíba do Sul	Pindamonogaba, Tubaté, São José dos Campos e Guararema	Brasil			–	GC-MS	Otomo (2010)	
0,11	1,08	275	Rio Atibaia	Campinas	Brasil		ETA Campinas Pré-T (PAC + Cl + CaO) + Co + FI + Sd + CaO + Fi + Cl + pH (NH <sub>3</sub> ) + F		HPLC-MS/MS	Gerolin (2008)	
0,11	2,23	484	Rio Atibaia	Sumaré	Brasil		ETA Sumaré Pré-T (Al <sup>+3</sup> + Cl + CaOH) + Co + FI + Sd + Fi + CaOH + Cl + F				
1,50	7,00	n.a.	Entrada da ETA	São Carlos	Brasil		ETA Vila Puraeza São Carlos Co (Al <sup>+3</sup> + Fe <sup>+2</sup> ) + FI + Sd + Fi + DF + F + pH		E1: WIZARD E2: ADVIA Centaur	Guimarães (2008)	
3.300	2.600 ± 0,1	1.900 ± 0,1	Rio Atibaia	Campinas	Brasil		Reservatório das ETAs 3 e 4 da SANASA TC <sup>3</sup>		GC-MS-(DB-5ms)	Ghiselli (2006)	
90,40	n.a.	n.a.	Rio Detroit	Windsor	Canadá		A.H. Weeks Water Treatment Plant Pré-O <sup>3</sup> + Co (Al <sup>+3</sup> + Percol LT22) + FI + Sd + Fi + Cl		GC-MS-(DB-5ms)	Boyd et al. (2003)	

1,70	0,10	n.a.	–	China	Pré-Cl + FI + Sd + FI + DF	UPLC-ESI-MS/MS	Fan <i>et al.</i> (2013)
24,81	24,78	22,91	Río Bogotá	Colômbia	ETA Tibitoc (PTAP) Pré-Sd + Pré-Cl + Co + FI + Sd + FI + Cl	HPLC-DAD-C18	Jiménez & Susa (2020)
0,15	0,15	0,20	–	Espanha	Pé-OX (KmnO <sub>4</sub> ) + Co (PAC) + Sd + FI (Ar + Ant) + Cl + R (24h) + Pós-Cl + F	GC-MS-(DB-5ms)	Azzouz & Ballesteros (2013)
0,05	0,037	0,14	Río Tajuña	Espanha	ETAP de Colmenar de Oreja Pré-O <sub>3</sub> + Cl + DL + UF + OR + DF	LC-LC-MS/MS	García-Navas (2013)
0,0009	0,01	0,002	–	EUA	–	PhATE	Caldwell <i>et al.</i> (2010)
0,50	0,50	n.a.	–	EUA	Cl + O <sub>3</sub>	LC-MS/MS e GC-MS/MS	Benotti <i>et al.</i> (2009)
106,70	n.a.	n.a.	Río Mississippi	EUA	ETA Jefferson Parish East Bank Co (Al <sup>+3</sup> + PoliCat) + FI + Sd + Cl + FI (CA 2mg.L <sup>-1</sup> ) + Cl	GC-MS-(DB-5ms)	Boyd <i>et al.</i> (2003)
0,92	2,35	2,66	–	Itália	ETA Standiana (Romagna Acque-Società delle Fonti) PC + UF (0,04 µm)	LC-MS/MS	Valbonesi <i>et al.</i> (2021)
3,42	6,34	11,68	–	Malásia	–	LC-MS/MS	Wee <i>et al.</i> (2021)
0,022	0,034	n.a.	Bacia do Rio Danube e rios	Sérvia	–	HPLC-ESI-MS/MS	Čelić <i>et al.</i> (2020)

				tributários Sava e Tisa					
0,022	0,034	n.a.		Bacia do Rio Danube e rios tributários Sava e Tisa		Sérvia	-		
n.a.	n.a.	4,00	-	-	-	-	-	BA (YES)	Aherne & Briggs (1989)

n.a.: não avaliado pelo autor; n.d.: não detectado pelo método reportado na literatura;

Tratamento: Al<sup>+3</sup>: sais de alumínio; Ant: antracito; Ar: areia; CA: carvão ativado; CaO: óxido de cálcio; CaOH: Hidróxido de cálcio; Cl: cloração; Co: coagulação; Dc: decantação; Df: desinfecção (sem especificar a utilização do cloro); DL: decantação lamelar; F: fluoretação; Fe<sup>+2</sup>: sais de ferro; Fi: filtração; Fl: flocculação; KmnO<sub>4</sub>: permanganato de potássio; O<sub>3</sub>: ozonização; OR: osmose reversa; PAC: policloreto de alumínio; PC: processos convencionais de tratamento (sem especificar as etapas do processo); Pd: pedregulho; pH: correção do pH; PoliCat: Polímero catiônico; Pós-Cl: pós-cloração; Pré-O<sub>3</sub>: pré-ozonização; Pré-OX: pré-oxidação; Pré-Sd: pré-sedimentação; Pré-T: pré-tratamento; Rs: reservação; Sd: sedimentação; UF: ultrafiltração;

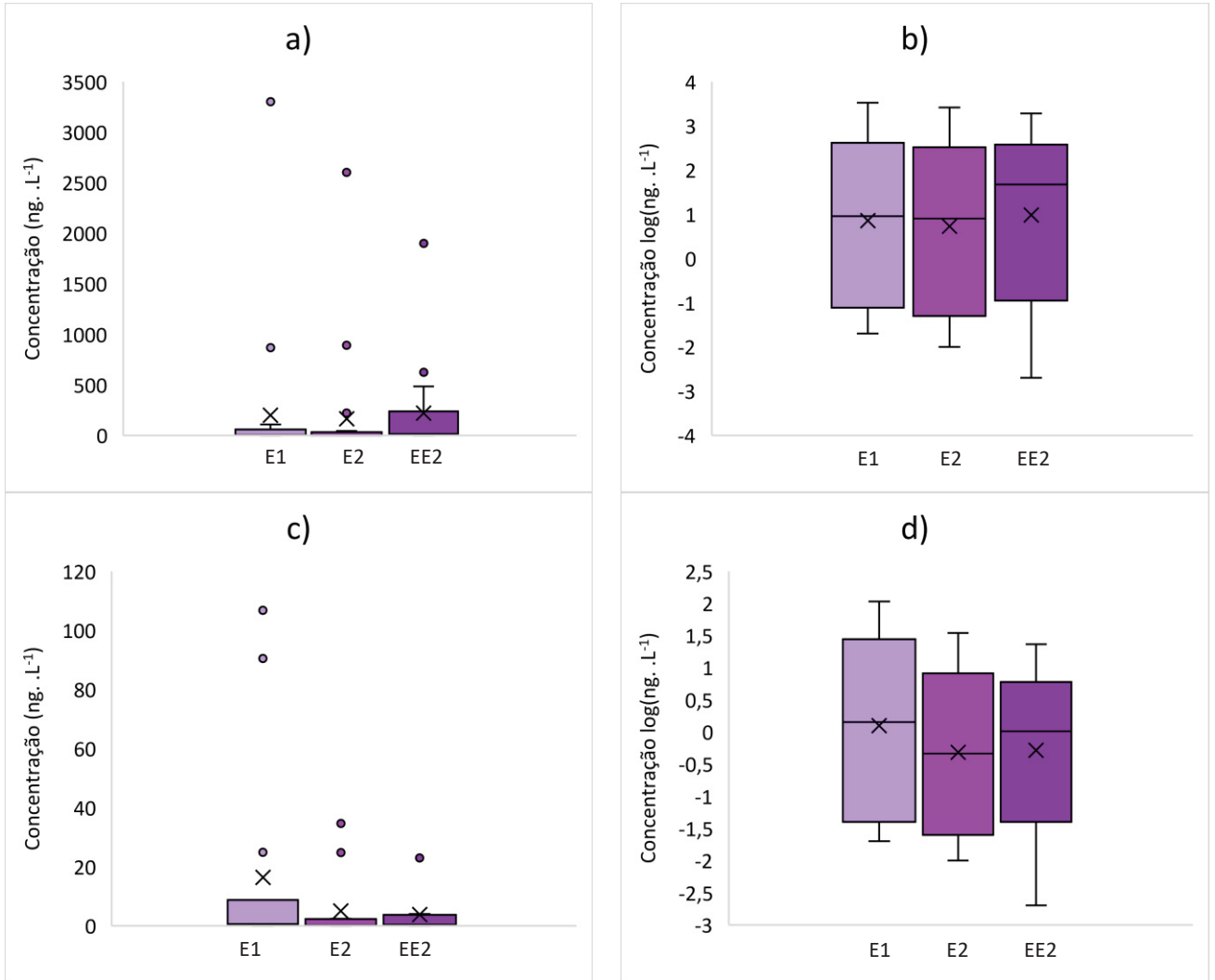
Metodologia de detecção: ADVIA Centaur: imunoensaio competitivo por quimioluminescente direta; BA: detecção por ensaio biológico; C18: coluna cromatográfica de sílica com 18 carbonos na estrutura da cadeia molecular; DAD: detector de díodos; DB-5ms: coluna cromatográfica de baixo fluxo; ESI: ionização de electrospray; FLU: detector de fluorescência; GC: Cromatografia gasosa; HRGC: Cromatografia gasosa de alta resolução; LC: Cromatografia líquida; LC-LC: cromatografia líquida com pré-concentração em linha; MS: espectroscopia de massa; MS/MS: espectroscopia de massa triplo quadrupolo; NCI: ionização química negativa; PhATE: modelo de avaliação farmacêutica e avaliação de transporte; UPLC: Cromatografia líquida de ultra performance; WIZARD: Radioimunoensaio com contador gama; YES: bioensaio *in vitro* utilizando leveduras para indicação da presença qualitativa e quantitativa de estrogénio;

<sup>1</sup> CAESB (2019)

<sup>2</sup> SAGEAM (2013)

<sup>3</sup> SANASA (2006)

A Figura 9 apresenta as concentrações de HE reportadas para águas de abastecimento no mundo, mostrando a disparidade entre as concentrações. Assim como foi apresentado na seção 5.1, cada cenário foi representado de duas formas gráficas: i) expressa em  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , evidenciando a discrepância dos picos mais altos de concentração; e ii) expressa em escala logarítmica, facilitando a visualização dos picos mais baixos de concentração.



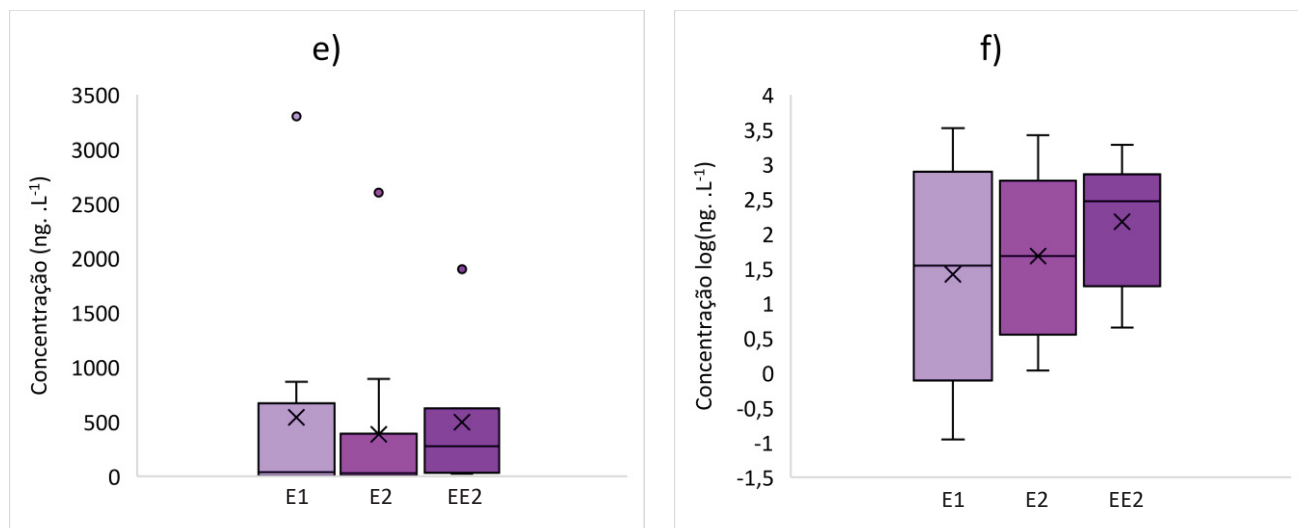


Figura 9. Concentração de Hormônios Esteroides em águas tratadas: a) no mundo, expresso em ng.L<sup>-1</sup>; b) no mundo, expresso em log(ng.L<sup>-1</sup>); c) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em ng.L<sup>-1</sup>; d) no mundo, excluindo os valores encontrados para o Brasil, expresso em log(ng.L<sup>-1</sup>); e) no Brasil, expresso em ng.L<sup>-1</sup>; f) no Brasil, expresso em log(ng.L<sup>-1</sup>).

Pode-se observar na Figura 9, cenário a) e b), a amplitude de variação das concentrações, sendo que para o mundo todo as concentrações mínimas e máximas foram de 0,02 a 3.300; 0,01 a 2.600 e 0,002 a 1.900 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente. Neste cenário, a média da concentração de HE foi de 198, 156 e 206 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente, e a mediana foi igual a 1,70; 2,35 e 1,20 ng.L<sup>-1</sup>, para E1, E2 e EE2 respectivamente.

Os maiores picos de concentrações para os HE foram reportados em corpos hídricos no Brasil, sendo assim, a Figura 9, cenário c) e d) apresenta as concentrações de HE em águas tratadas reportadas no mundo, excluindo os valores reportados para águas brasileiras. Desse modo, a média das concentrações de HE passa a ser 17, 5 e 4,7 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente, e a mediana é igual a 0,76; 0,12 e 0,50 ng.L<sup>-1</sup>, para E1, E2 e EE2 respectivamente. Pode-se verificar que excluindo os valores para o Brasil, a média sofre um decréscimo de aproximadamente 11,6 vezes para E1, 31,2 vezes para E2 e 43,8 vezes para EE2. A mediana sofre um decréscimo pouco significativo para E1 e EE2, mas para E2 o decréscimo é de 19,6 vezes. Desse modo, apesar de contribuir com altas concentrações de EE2, o Brasil contribui de forma mais significativa para os valores de E2 em águas tratadas no mundo.

Em concordância com o exposto na seção anterior, o Brasil foi o país que apresentou as maiores concentrações de HE em águas tratadas no mundo, mas

mesmo com valores bastante elevados, na Figura 9, cenários e) e f) pode-se observar uma grande variação entre as concentrações de HE em águas de abastecimento brasileiras, de 0,11 a 3.300; 1,08 a 2.600 e 4,50 a 1.900 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente. Neste cenário, a média da concentração de HE foi de 480, 350 e 433 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente, e a mediana foi igual a 17,3 e 200 ng.L<sup>-1</sup>, para E1, E2 e EE2, respectivamente. Esses valores mostram que o Brasil eleva enormemente a média das concentrações de HEs em águas de abastecimento no mundo, considerando os dados reportados pela literatura, apresentados no cenário a) e b).

Apesar de ser o país com o maior número de trabalhos reportando a concentração de HE em águas tratadas, até o momento, apenas 4 dos 26 estados brasileiros, apresentam trabalhos quantificando estas substâncias acima dos limites de detecção do método. Restando ainda, cerca de pelo menos 85% do território brasileiro sem informações. A cidade brasileira que apresentou os valores mais elevados para HE em águas tratadas foi São Paulo e RM, sendo também a cidade com a maior quantidade de trabalhos reportados, seguindo a tendência apresentada na seção anterior (5.1). A cidade do Rio de Janeiro ficou em segundo lugar para as concentrações mais elevadas de HE em água de abastecimento, o que pode estar relacionado ao fato de ser a segunda cidade mais populosa do Brasil (IBGE, 2020), gerando um grande aporte de esgotos domésticos, mas com baixo índice de cobertura de coleta e tratamento, podendo por esse motivo, ocasionar uma maior contaminação de seus mananciais (Toledo *et al.*, 2020).

Além das características inerentes e flutuantes de cada região, como faixa etária, taxa de produção e excreção de HE, cultura e costumes (Cunha *et al.*, 2020), regimes hídricos (Olatunji *et al.*, 2017; Nascimento *et al.*, 2018; Rimayi *et al.*, 2018), entre outros, o fato de o Brasil apresentar altas concentrações de HE tanto em águas superficiais quanto em águas tratadas, também pode ser atribuído à questão dos sistemas de coleta de esgoto deficientes ou inexistentes, citado anteriormente na seção 5.1.

Outro fator para esta concentração elevada de HE em águas de abastecimento pode ser justamente a alta concentração nos mananciais de abastecimento. Por exemplo, no trabalho de Sanches *et al.* (2012), os autores

avaliaram a remoção de HE pelo processo de nanofiltração (NF), tendo inicialmente uma matriz de concentração igual a 833 e 803 ng.L<sup>-1</sup> de HE para águas subterrâneas e superficiais, respectivamente. A técnica de NF obteve uma eficiência de remoção de 96 e 84% para águas subterrâneas e superficiais, respectivamente, restando ainda na matriz tratada, 33 e 127 ng.L<sup>-1</sup> de HE. Desse modo, cabe ressaltar que é muito importante avaliar, não apenas as eficiências de remoção dos processos, mas também, as concentrações residuais disponibilizadas pelo emprego de diferentes tecnologias de tratamento, e se estas concentrações são passíveis de provocar efeitos adversos à saúde humana.

Apesar de grande parte das concentrações de HE, ilustradas na Figura 9, serem relativamente baixas, se apresentando na faixa entre <1 e 10<sup>1</sup> ng.L<sup>-1</sup>, ainda há a necessidade de estudos mais aprofundados sobre eventuais efeitos à saúde humana (Wee *et al.*, 2020). Demeneix *et al.* (2019) e Van Zijl *et al.* (2017) afirmam que, mesmo estando em baixas concentrações na água de abastecimento, a presença dos HE deve ser vista como um sinal de alerta à sociedade e órgãos responsáveis, devendo haver também a avaliação de atividade androgênica e tireoidiana. Os autores recomendam ainda que haja a formulação de estratégias para: 1) limitar a contaminação de corpos hídricos por micropoluentes; e 2) remover efetivamente os compostos desreguladores endócrinos nas águas de abastecimento.

De acordo com Wee *et al.* (2020), concentrações a partir de 1 ng.L<sup>-1</sup> do HE EE2 já podem ter um efeito de gatilho (*trigger value* – TG), ou seja, a partir desta concentração, os autores compreendem que o EE2 se torna passível de causar efeitos adversos à saúde humana. Ainda, segundo Brand *et al.* (2013), o TG para os HE é de 3,8 ng.L<sup>-1</sup>, enquanto de acordo com Genthe *et al.* (2010), as concentrações de HE para provocar este efeito de gatilho são 1,5; 0,7 e 0,6 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente.

Outro fato que pode ser visto na Figura 9, é o de que a concentração de E1 se sobressai aos demais HE em todos os cenários, diferente do apresentado na Figura 7, para águas naturais. Isto pode ser em função de o E1 ser o metabolito principal de E2, sendo que à medida que há a degradação de E2 há um aumento na concentração de E1 (Genthe *et al.*, 2010).

A presença de HE em água de abastecimento é constantemente associada às limitações dos processos convencionais de tratamento das ETA (Wee *et al.*, 2021; Adeel *et al.*, 2017; Van Zijl *et al.*, 2017). De acordo com Carballa *et al.* (2004), os HE são apenas parcialmente eliminados nas ETAs convencionais. Huerta-Fontela *et al.* (2011) apontam que os processos de coagulação, floculação e filtração granular em areia apresentam em geral uma baixa remoção de poluentes emergentes, enquanto que a etapa de cloração e ozonização se apresentam responsáveis pelas maiores taxas de remoção. Os autores afirmam também, que o carvão ativado apresenta boas taxas de remoção para compostos hidrofóbicos. Segundo Benotti *et al.* (2009), o ozônio apresenta uma maior eficiência de remoção para uma maior gama de micropoluentes, incluindo os desreguladores endócrinos, em comparação com o cloro.

Uma conclusão interessante do trabalho apresentado por Huerta-Fontela *et al.* (2011) foi o fato de que, a mistura de águas superficiais com águas subterrâneas não facilitou a remoção dos micropoluentes. Esperava-se que este procedimento ocasionasse a diluição dos compostos, mas a água subterrânea avaliada apresentou altas concentrações de fármacos, atrapalhando os processos de degradação, aumentando a demanda da matriz aquosa por oxidantes.

No trabalho apresentado por Wee *et al.* (2021), as linhas de transmissão também foram apontadas como um fator potencialmente problemático, pois em residências localizadas em regiões de alta vulnerabilidade social, 56% dos micropoluentes avaliados apresentaram concentrações mais elevadas. Essa variação foi atribuída às diferentes demandas hídricas e aos sistemas de bombeamento e armazenamento nas casas, pois alguns materiais das tubulações e caixas d'água, quando expostos ao sol e outras intempéries, podem provocar o aumento da concentração de poluentes emergentes.

### **5.3. Valores de referência para HE**

A derivação de valores de referência para quaisquer substâncias deve ser feita por meio de ensaios biológicos, onde determinados organismos são expostos às substâncias alvo e a presença ou ausência de reações é avaliada de forma a

determinar limites de exposição (European Commission, 2003; Herrman & Younes, 1999). Conforme foi apresentado anteriormente na seção 3.9., existem diversos ensaios biológicos, bem como podem ser utilizados vários organismos indicadores, dependendo da disponibilidade e necessidade das pesquisas. Levando em consideração que os HE são potencialmente carcinogênicos a longo prazo (Adeel *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2018), agindo com intensidades diferentes para cada organismo (Wee *et al.*, 2020; Berne & Levy, 2009), não serão utilizados no cálculo do PNEC valores de doses letais, pois estes não consideram efeitos a longo prazo. Conforme descrito na seção 4.3., os valores de toxicidade fornecidos por ensaios biológicos utilizados para a derivação do PNEC foram NOAEL e/ou LOAEL.

A Tabela 7 apresenta os valores de toxicidade fornecidos por ensaios biológicos, assim como, valores de referência reportados na literatura, de onde foram derivados os valores de referência aplicados no presente trabalho. Os valores reportados pela literatura estão devidamente destacados na Tabela 7, e os demais valores foram derivados seguindo o fator de incerteza (FI) descrito no item 4.3. deste trabalho. Para fins de comparação, o cálculo inverso foi aplicado àqueles trabalhos que apontaram apenas os valores referência. Desse modo, pode-se observar que usando os valores de referência para derivar os valores de ensaios biológicos, estes apresentam concentrações muito mais altas em comparação aos trabalhos que realizaram de fato os ensaios biológicos. Isso se deve ao fato de que a maioria dos trabalhos apresentados na Tabela 7 utilizam FIs consideravelmente mais baixos do que os fatores aplicados no presente trabalho, ou derivam seus resultados com base em ensaios biológicos defasados, como é o caso dos valores propostos por FAO/WHO 1999, que serão discutidos a diante.

Para composição da Tabela 7 foram utilizados ao todo 22 trabalhos, sendo o E2 o HE de maior interesse nos estudos, em função de ser considerado por alguns autores como o HE de maior potencial estrogênico (Rajapakse *et al.*, 2001), contudo, outros trabalhos apontam que o EE2 é o HE de maior potencial estrogênico (Tran *et al.*, 2019; Ferreira, 2008; Christiansen, 2002), assim como, o de maior tempo de meia vida (Williams *et al.*, 2003; Jürgens *et al.*, 2002), podendo ser considerado o HE mais preocupante com relação à exposição acidental (Snyder *et al.*, 1999).

Tabela 7. Dados derivados de ensaios biológicos para indicação de toxicidade (NOAEL e LOAEL) e valores de referência (PNEC, ADI e MRL) para Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2).

NOAEL (ng.L <sup>-1</sup> )	LOAEL (ng.L <sup>-1</sup> )	PNEC (ng.L <sup>-1</sup> )	ADI (ng/kg/day)	MRL (ng.L <sup>-1</sup> )	Referência	Observações
<b>ESTRONA (E1)</b>						
25 *	1 x 10 <sup>2</sup> *	2,5 x 10 <sup>-2</sup>	2,5 x 10 <sup>-3</sup>	2,5 x 10 <sup>-3</sup>	Routledge <i>et al.</i> (1998)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )
10 *	1 x 10 <sup>2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	Metcalfe <i>et al.</i> (2001)	Organismo do ensaio biológico: leveduras ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )
1,66 *	15,6 *	1,66 x 10 <sup>-3</sup>	1,66 x 10 <sup>-4</sup>	1,66 x 10 <sup>-4</sup>	Ankley <i>et al.</i> (2017)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Cyprinodon arlegatus</i> ) Efeito observado: indução da produção de E2 no plasma sanguíneo
–	1 x 10 *	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	Dammann <i>et al.</i> (2011)	Organismo do ensaio biológico: peixe (espécie não informada)
–	2,9 x 10 <sup>2</sup> *	2,9 x 10 <sup>-2</sup>	2,9 x 10 <sup>-3</sup>	2,9 x 10 <sup>-3</sup>	Wu <i>et al.</i> (2021)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Danio rerio</i> ) A menor concentração utilizada neste trabalho foi 1 nmol.L <sup>-1</sup> (288,42 ng.L <sup>-1</sup> )
3 x 10 <sup>3</sup> a 5 x 10 <sup>3</sup>	3 x 10 <sup>4</sup> a 5 x 10 <sup>4</sup>	3 a 5 *	3 x 10 <sup>-1</sup> a 5 x 10 <sup>-1</sup>	3 x 10 <sup>-1</sup> a 5 x 10 <sup>-1</sup>	Young <i>et al.</i> (2002)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )
6 x 10 <sup>3</sup>	6 x 10 <sup>4</sup>	6 *	6 x 10 <sup>-1</sup>	6 x 10 <sup>-1</sup>	Caldwell <i>et al.</i> (2012)	Organismo do ensaio biológico: peixe (espécie não informada)
3,6 x 10 <sup>6</sup>	3,6 x 10 <sup>7</sup>	3,6 x 10 <sup>3</sup> *	3,6 x 10 <sup>2</sup>	3,6 x 10 <sup>2</sup>	Loos <i>et al.</i> (2018)	O trabalho adotou os valores impostos por EU (2012) para limites de detecção do método de quantificação
5 x 10 <sup>5</sup>	5 x 10 <sup>6</sup>	5 x 10 <sup>2</sup>	5 x 10 *	5 x 10	Song <i>et al.</i> (2018)	O trabalho derivou este valor, por meio de modelagem matemática, com base em valores de NOEC da literatura
8,6 x 10 <sup>6</sup>	8,6 x 10 <sup>7</sup>	8,6 x 10 <sup>3</sup>	8,6 x 10 <sup>2</sup> *	8,6 x 10 <sup>2</sup>	NWQMS (2008)	Neste documento o FI aplicado foi de 1.000, apesar de o próprio documento afirmar que para compostos disruptores endócrinos o FI deve ser superior a 10.000
9,8 x 10 <sup>2</sup>	9,8 x 10 <sup>3</sup>	9,8 x 10 <sup>-1</sup>	9,8 x 10 <sup>-2</sup> *	9,8 x 10 <sup>-2</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Valor de referência para ingestão de HE em água potável

5 x 10	5 x 10 <sup>2</sup>	5 x 10 <sup>-2</sup>	5 x 10 <sup>-3*</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura Valor de referência para ingestão de HE em água bruta Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura
1 x 10 <sup>4</sup>	1 x 10 <sup>5</sup>	1 x 10	1	1 *	Hedgespeth <i>et al.</i> (2012)	O trabalho não fez ensaios biológicos para justificar esse valor e também não apresentou a referência de onde o valor pode ter sido derivado
<b>17B-ESTRADIOL (E2)</b>						
3 x 10 <sup>4*</sup>	–	3 x 10 <sup>2</sup>	5 x 10 *	3 x 10	FAO/WHO (1999)	O FI adotado foi igual a 10 O valor de NOAEL está expresso em ng.dia <sup>-1</sup>
1 x 10 *	–	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	Routledge <i>et al.</i> (1998)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )
1 x 10 *	–	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	Metcalfe <i>et al.</i> (2001)	Organismo do ensaio biológico: leveduras ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )
–	1 x 10 <sup>2*</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	Folmar <i>et al.</i> (2000)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Cyprinodon ariegatus</i> )
–	5 x 10 *	5 x 10 <sup>-3</sup>	5 x 10 <sup>-4</sup>	5 x 10 <sup>-4</sup>	Martinovic <i>et al.</i> (2007)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Pimephales promelas</i> )
–	1 x 10 *	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	Dammann <i>et al.</i> (2011)	Organismo do ensaio biológico: peixe (espécie não informada)
–	5 x 10 <sup>2*</sup>	5 x 10 <sup>-2</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	Osachoff <i>et al.</i> (2014)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) Esta foi a menor concentração avaliada no trabalho
1 x 10	1 x 10 <sup>4</sup>	1	1 x 10 <sup>-1</sup>	1 x 10 <sup>-1</sup>	Young <i>et al.</i> (2002)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )
2 x 10	2 x 10 <sup>2</sup>	2 x 10 <sup>-2*</sup>	2 x 10 <sup>-3</sup>	2 x 10 <sup>-3</sup>	Carlsson <i>et al.</i> (2006)	O trabalho derivou este valor com base em valores de LOEL e NOEL da literatura
2 x 10 <sup>3</sup>	2 x 10 <sup>4</sup>	2 *	2 x 10 <sup>-1</sup>	2 x 10 <sup>-1</sup>	Caldwell <i>et al.</i> (2012)	Organismo do ensaio biológico: peixe (espécie não informada)
8 x 10	8 x 10 <sup>2</sup>	8 x 10 <sup>-2*</sup>	8 x 10 <sup>-3</sup>	8 x 10 <sup>-3</sup>	Tousova <i>et al.</i> (2017)	O trabalho não fez ensaios biológicos e também não apresentou a referência de onde o valor pode ter sido derivado

1,5 x 10 <sup>3</sup>	1,5 x 10 <sup>4</sup>	<b>1,5 *</b>	1,5 x 10 <sup>-1</sup>	1,5 x 10 <sup>-1</sup>	1,5 x 10 <sup>-1</sup>	Wang <i>et al.</i> (2018)	O valor foi derivado com base nos dados de ensaios biológicos apresentados por Zhao <i>et al.</i> (2011)
4 x 10 <sup>5</sup>	4 x 10 <sup>6</sup>	<b>4 x 10<sup>2</sup>*</b>	4 x 10	4 x 10	4 x 10	Loos <i>et al.</i> (2018)	O trabalho adotou os valores impostos por EU (2012) para limites de detecção do método de quantificação como PNEC.
4,9 x 10 <sup>6</sup>	4,9 x 10 <sup>7</sup>	<b>4,9 x 10<sup>3</sup>*</b>	4,9 x 10 <sup>2</sup>	4,9 x 10 <sup>2</sup>	4,9 x 10 <sup>2</sup>	Calderón-Moreno <i>et al.</i> (2019)	O trabalho adotou valores da literatura para ensaios biológicos que verificaram concentrações onde 95% das espécies podem ser protegidas
1,78 x 10 <sup>3</sup>	1,78 x 10 <sup>4</sup>	1,78	<b>1,78 x 10<sup>-1</sup>*</b>	1,78 x 10 <sup>-1</sup> *	1,78 x 10 <sup>-1</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Valor de referência para ingestão de HE em água potável Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura
6 x 10	6 x 10 <sup>2</sup>	6 x 10 <sup>-2</sup>	<b>6 x 10<sup>-3</sup>*</b>	6 x 10 <sup>-3</sup> *	6 x 10 <sup>-3</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Valor de referência para ingestão de HE em água bruta Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura
5 x 10 <sup>8</sup>	5 x 10 <sup>9</sup>	5 x 10 <sup>5</sup>	<b>5 x 10<sup>4</sup>*</b>	5 x 10 <sup>4</sup> *	5 x 10 <sup>4</sup>	NWQMS (2008)	O documento utilizou o valor de ADI proposto por FAO/WHO (1999) mas com um FI adicional, resultando em um FI final igual a 100, apesar de o próprio documento afirmar que para compostos disruptores endócrinos o FI deve ser superior a 10.000
1 x 10 <sup>4</sup>	1 x 10 <sup>5</sup>	1 x 10	1	1	1 *	Hedgespeth <i>et al.</i> (2012)	O trabalho não fez ensaios biológicos e também não apresentou a referência de onde o valor pode ter sido derivado
<b>17A-ETINILESTRADIOL (EE2)</b>							
—	<b>1 x 10<sup>2</sup>*</b>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-3</sup>	Folmar <i>et al.</i> (2000)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Cyprinodon ariegatus</i> )
—	<b>1 x 10 *</b>	1 x 10 <sup>-3</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	1 x 10 <sup>-4</sup>	Katsiadaki <i>et al.</i> (2010)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Gasterosteus aculeatus</i> )
—	<b>5 x 10<sup>2</sup>*</b>	5 x 10 <sup>-2</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	5 x 10 <sup>-3</sup>	Osachoff <i>et al.</i> (2014)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) Esta foi a menor concentração avaliada no trabalho

1 x 10 <sup>2</sup>	2 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>-1</sup> *	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	Young <i>et al.</i> (2002)	Organismo do ensaio biológico: peixe ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )
2 x 10	2 x 10 <sup>2</sup>	2 x 10 <sup>-2</sup> *	2 x 10 <sup>-3</sup>	2 x 10 <sup>-3</sup>	2 x 10 <sup>-3</sup>	Carlsson <i>et al.</i> (2006)	O trabalho derivou este valor com base em valores de NOEC, EC50 e LOEL da literatura
1 x 10 <sup>2</sup>	2 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>-1</sup> *	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	Caldwell <i>et al.</i> (2012)	Organismo do ensaio biológico: peixe (espécie não informada)
2 x 10 <sup>4</sup>	2 x 10 <sup>5</sup>	2 x 10 <sup>0</sup> *	2	2,5 *	2,5 *	Hedgespeth <i>et al.</i> (2012)	O trabalho não fez ensaios biológicos para justificar esse valor e também não apresentou a referência de onde o valor pode ter sido derivado
3,5 x 10 <sup>4</sup>	3,5 x 10 <sup>5</sup>	3,5 x 10 <sup>0</sup> *	3,5	3,5	3,5	Loos <i>et al.</i> (2018)	O trabalho utilizou os valores impostos por EU (2012) para limites de detecção do método de quantificação como PNEC.
1 x 10 <sup>2</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>-1</sup> *	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>	Calderón-Moreno <i>et al.</i> (2019)	O trabalho adotou valores da literatura para ensaios biológicos que verificaram concentrações onde 95% das espécies podem ser protegidas
4,3 x 10 <sup>5</sup>	4,3 x 10 <sup>6</sup>	4,3 x 10 <sup>2</sup>	4,3 x 10 <sup>0</sup> *	4,3 x 10	4,3 x 10	NWQMS (2008)	Neste documento o FI aplicado foi de 1.000, apesar de o próprio documento afirmar que para compostos disruptores endócrinos o FI deve ser superior a 10.000
5 x 10 <sup>2</sup>	5 x 10 <sup>3</sup>	5 x 10 <sup>-1</sup>	5 x 10 <sup>-2</sup> *	5 x 10 <sup>-2</sup>	5 x 10 <sup>-2</sup>	Esteban <i>et al.</i> (2014)	O trabalho aplicou o valor proposto por US EPA (2013) para o Bisfenol à todos os disruptores endócrinos avaliados
3,27 x 10 <sup>3</sup>	3,27 x 10 <sup>4</sup>	3,27	3,27 x 10 <sup>-1</sup> *	3,27 x 10 <sup>-1</sup>	3,27 x 10 <sup>-1</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Valor de referência para ingestão de HE em água potável Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura
2,5 x 10 <sup>2</sup>	2,5 x 10 <sup>3</sup>	2,5 x 10 <sup>-1</sup>	2,5 x 10 <sup>-2</sup> *	2,5 x 10 <sup>-2</sup>	2,5 x 10 <sup>-2</sup>	Wee <i>et al.</i> (2020)	Valor de referência para ingestão de HE em água bruta Este valor foi calculado com base em valores de ensaios biológicos reportados na literatura

\* Valores reportados pela literatura. Os demais valores foram calculados com a finalidade de comparação entre valores derivados de ensaios biológicos e valores de referência pré-estabelecidos por agências regulamentadoras.

Em FAO/WHO (1999), o NOAEL reportado foi de  $3 \times 10^4$  ng.dia<sup>-1</sup> para E2, consideravelmente maior em comparação com os demais trabalhos (Metcalf *et al.*, 2001; Routledge *et al.*, 1998), o que pode ser justificado pelo fato de ser o único estudo que utilizou seres humanos no experimento, podendo diminuir o FI. Contudo, o experimento foi conduzido com poucos indivíduos, 23 mulheres no período da pós-menopausa, que tomaram diferentes dosagens de E2 ao longo de três meses, e o FI adotado para o cálculo de ADI foi de 10. Para um ensaio biológico ser considerado confiável ele precisa: i) apresentar reprodutibilidade estatística, ou seja, o ensaio precisa ser conduzido com pelo menos três grupos sob as mesmas condições experimentais, e os resultados obtidos precisam ser comparados à um grupo de controle; ii) levar em consideração outros grupos mais ou menos afetados pela substância alvo; e iii) cada grupo experimental (em triplicata) deve ser submetido a apenas uma dosagem da substância alvo, para que não haja interferências nas respostas biológicas (Rai *et al.*, 2021; Xu & Mejia, 2021; Hayes *et al.*, 2020; Haldar, 2019; Kerns & Di, 2008). O experimento de FAO/WHO (1999) levou em consideração apenas o fato de haver uma parcela da população mais sensível, justificando assim o FI igual a 10. No entanto, é importante salientar que poderia ter sido considerado também no FI o fato de esta ser uma metodologia experimental com incertezas (i.e., poucos indivíduos e pouca representatividade), somado à questão de o E2 ser um HE com ação de desregulação endócrina e potencialmente carcinogênico.

No entanto, por ser um valor de referência recomendado por um órgão de regulamentação amplamente reconhecido, este ADI ainda é aplicado em alguns estudos e regulamentações (Jiménez & Susa, 2020; Adeel *et al.*, 2017; Caldwell *et al.*, 2010; NWQMS, 2008), podendo gerar diretrizes pouco conservadoras. As diretrizes australianas para gerenciamento de recursos hídricos, por exemplo, explicitam no documento “Estratégia Nacional de Gestão da Qualidade da Água” (*National Water Quality Management Strategy* – NWQMS, 2008), que o ADI utilizado para calcular a taxa de ingestão diária aceitável (DWEL) de E2 foi o mesmo proposto por FAO/WHO (1999), aplicando apenas um FI adicional igual a 10, contudo, o próprio documento é contraditório, pois o mesmo aponta que o FI para a composição do DWEL de HE naturais ou sintéticos deveria ser igual a 10.000, considerado que os HE possuem efeitos pouco conhecidos à longo prazo (NWQMS, 2008). Ainda, de acordo com o SciCom (2019), o FI de 10.000 deve ser aplicado em compostos carcinogênicos e genotóxicos, porque a dimensão do FI deve ser proporcional à magnitude da incerteza

(WHO,1994). Ainda, conforme o exposto por Aksglaede *et al.* (2006), este valor de ADI é errôneo, impreciso, e seu uso na derivação de valores de referência pode significar riscos à saúde de populações mais sensíveis, como as crianças.

WHO (2011) assume que os valores de referência impostos para compostos disruptores endócrinos possam estar inadequados para a qualidade da água potável, levando em consideração os níveis atuais de exposição à estas substâncias na água. A recomendação mais recente de WHO (2020) é de que este ADI seja de 10 ng.L<sup>-1</sup>, considerando os efeitos poucos conhecidos à sua exposição.

Ainda, o estudo apresentado por FAO/WHO (1999) teve a premissa de estabelecer valores de ingestão seguros para E2, considerando que este estrógeno é comumente utilizado no setor agrícola na indução do cio em bovinos, permanecendo presente e ativo na carne para consumo. Tendo conhecimento disto, em uma abordagem conservadora, os estudos de análise de risco podem se apresentar mais cautelosos na escolha de seus valores de referência, aplicando fatores de incerteza adicionais, considerando o fato de que pode haver diversas fontes difusas da substância alvo.

As diferenças entre os valores propostos na literatura também estão relacionadas às diferenças metodológicas dos ensaios biológicos, utilizando diferentes organismos, de diferentes níveis tróficos e avaliando diferentes respostas biológicas. Isso se deve ao fato de que não há consenso entre os pesquisadores com relação a escolha do melhor método de determinação de atividade estrogênica de desreguladores endócrinos presentes no ambiente aquático (S. D. Kim *et al.*, 2007; Nelson *et al.*, 2007). Conforme apresentado na seção 3.9., existe uma ampla faixa de ensaios biológicos que podem ser aplicados na verificação da estrogenicidade de um determinado meio, e para um cálculo mais fidedigno de concentrações de referência seguras para HEs, entre outros compostos, é essencial que haja mais trabalhos utilizando ensaios biológicos para este fim, comparando diferentes níveis tróficos, assim como, comparando um mesmo organismo em estágios de vida diferentes (Marlatt *et al.*, 2014). De qualquer modo, é um consenso entre os pesquisadores que a presença destes compostos no ambiente é preocupante (Wee *et al.*, 2020; Voisin *et al.*, 2019; Adeel *et al.*, 2017), principalmente pelo fato de estes serem constantemente introduzidos no ambiente (Kahl *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2017), sendo compostos persistentes e passíveis de bioacumulação e biomagnificação (Huang *et al.* 2013).

Contudo, alguns autores apontam que esses efeitos de acúmulo e magnificação dependem da concentração dos HEs no ambiente (Liu *et al.*, 2017; Xie *et al.*, 2015).

A escolha do FI é, de certa forma, arbitrária aos gestores e cientistas (SciCom, 2019; NWQMS, 2008; ATSDR, 2005; Herrman & Younes, 1999), e para evitar a imposição de valores equivocados, é muito importante a realização de ensaios biológicos que forneçam respostas completas com diferentes níveis tróficos, quantidade adequada de organismos, diferentes concentrações avaliadas mas sem haver a sobredosagem, e avaliação de possíveis sinergias. Mas na ausência destes dados, se torna fundamental a utilização desse fator de incerteza, entendendo que, assim como um FI pouco cauteloso pode ser prejudicial à saúde humana e ambiental, o uso de um FI muito cauteloso pode ser inatingível, tornando uma possível legislação inviável e inaplicável. Os principais órgãos reguladores do mundo, *Health Canada*, Organização Mundial da Saúde, Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos e Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália, estabelecem que o FI deve ser limitado em 10.000, evitando desse modo, que hajam valores demasiadamente protecionistas (NWQMS, 2008; Ritter *et al.*, 2007; Dourson *et al.*, 1996). Este FI está em concordância com o fator aplicado aos cálculos do presente trabalho, conforme apresentado nas seções 4.3. e 4.4., exceto para o estrógeno EE2, para o qual não foram encontrados valores de NOAEL na literatura, apenas de LOAEL, ensaio para o qual foi considerado sensato aplicar um FI adicional. Toda via, os valores derivados calculados para EE2 com base em um FI de 100.000, apresentaram a mesma magnitude em comparação aos valores derivados pra E1 e E2, aplicando à estes um FI de 10.000.

A Tabela 8 apresenta os FIs aplicados em alguns trabalhos da literatura que avaliaram o coeficiente de risco ambiental (RQ) para diversos poluentes emergentes.

Tabela 8. Fatores de Incerteza (FI) utilizados na literatura.

<b>Composto Alvo</b>	<b>Ensaio Biológico</b>	<b>FI</b>	<b>Referência</b>
EDCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Liu <i>et al.</i> (2021)
EDCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Jiang <i>et al.</i> (2020)
EDCs	NOEC <sup>1</sup>	100, 50 ou 10	Lu <i>et al.</i> (2020)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub> NOEC	1.000 100 <sup>2</sup> 50 <sup>3</sup>	Song <i>et al.</i> (2018)

EDCs	NOEC	Não informado	Wang <i>et al.</i> (2018)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Liu <i>et al.</i> (2017a)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	50 - 1.000	Liu <i>et al.</i> (2017b)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Molins-Delgado <i>et al.</i> (2016)
EDCs e PCPs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Li <i>et al.</i> (2015)
EDCs e PCs	Valores de referência reportados na literatura	1.000	Touraud <i>et al.</i> (2011)
DBPs	Ensaio de letalidade, verificação de anormalidades morfológicas e fisiológicas	1.000	Chaves <i>et al.</i> (2020)
PCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Pivetta <i>et al.</i> (2020)
PCs	NOAEL EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub> NOEC	10.000 1.000 10	Santos <i>et al.</i> (2020)
PCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Grill <i>et al.</i> (2018)
PCs	EC <sub>50</sub> NOEC	1.000 10 - 50	Lu <i>et al.</i> (2018)
PCs	NOEC	10	Pusceddu <i>et al.</i> (2018)
PCs	NOAEL EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub> NOEC	10.000 1.000 10	Santos (2018)
PCs	LC <sub>50</sub> e LOEC <sup>4</sup> NOEC	50 e 1.000 10	Pereira <i>et al.</i> , (2017)
PCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Li <i>et al.</i> (2015)
PCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Almeida <i>et al.</i> (2013)
PCs e EDCs	Valores de referência reportados na literatura	1.000	Touraud <i>et al.</i> (2011)
PCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Hernando <i>et al.</i> (2006)
EDCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Liu <i>et al.</i> (2020)
EDCs	Utilizou valores de PNEC da literatura	Não informado	Jiang <i>et al.</i> (2020)
EDCs	NOEC – dependendo do ensaio biológico	100, 50 ou 10	Lu <i>et al.</i> (2020)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub> NOEC	1.000 100 <sup>2</sup> 50 <sup>3</sup>	Song <i>et al.</i> (2018)
EDCs	NOEC	Não informado	Wang <i>et al.</i> (2018)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Liu <i>et al.</i> (2017a)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	50 - 1.000	Liu <i>et al.</i> (2017b)
EDCs	EC <sub>50</sub> ou LC <sub>50</sub>	1.000	Molins-Delgado <i>et al.</i> (2016)

EDCs – Compostos desreguladores endócrinos (*Endocrine-Disrupting Compounds*); PCPs – Produtos de cuidado pessoal (*Personal Care Products*) PCs – Compostos Farmacêuticos (*Pharmaceutical Compounds*); DBPs – Subprodutos de desinfecção (*Disinfection By-Products*);

<sup>1</sup> FI varia de acordo com o nível trófico e respostas do ensaio biológico;

<sup>2</sup> para ensaios de longo prazo;

<sup>3</sup> para ensaios de longo prazo usando duas espécies de dois níveis tróficos;

<sup>4</sup> ensaios com efeitos agudos;

Foram utilizados ao todo 30 trabalhos para composição da Tabela 8, dentre eles, cerca de 27% não esclarecem o FI aplicado nos cálculos, e ainda, 57% dos trabalhos utilizam ensaios biológicos com resposta de letalidade para avaliação de compostos alvo potencialmente carcinogênicos e mutagênicos (Chaves *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2020; Santos, 2018; Song *et al.*, 2018), ensaios estes que não avaliam efeitos à longo prazo (European Commission, 2003; U.S. EPA, 2002), podendo aumentar a margem de incerteza das respectivas avaliações de risco.

Conforme estabelecido por WHO (2011), os valores de referência devem ser derivados das menores concentrações reportadas por ensaios biológicos, contudo, no presente trabalho considerou-se adequado utilizar o valor mediano derivado dos ensaios biológicos reportados na Tabela 7, considerando a disparidade de informações. Desse modo, os valores que foram utilizados nos tópicos seguintes encontram-se sintetizados na Tabela 9.

Tabela 9. Valores de Referência para os para Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17 $\beta$ -Estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol (EE2).

<b>HEs</b>	<b>PNEC (ng.L<sup>-1</sup>)</b>	<b>ADI e MRL (ng/kg/dia)</b>
E1	2	2 x 10 <sup>-1</sup>
E2	5,4 x 10 <sup>-1</sup>	5,4 x 10 <sup>-2</sup>
EE2	1 x 10 <sup>-1</sup>	1 x 10 <sup>-2</sup>

Wee *et al.* (2020) estabeleceram que o ADI dos HEs para adultos em águas naturais é de 0,005; 0,006 e 0,025 ng/kg/dia para E1, E2 e EE2 respectivamente. Para água potável, o valor de ADI proposto foi maior, pois o trabalho considera que o risco de ingestão desses compostos é maior para águas potáveis, já que não é comum a ingestão de águas naturais, sendo de 0,096; 0,178 e 0,327 ng/kg/dia para E1, E2 e EE2 respectivamente. O trabalho também avaliou o ADI para crianças, verificando que este é cerca de 2,3 vezes maior para todos os HEs em ambas as matrizes aquosa. Contudo, os autores consideraram em sua base de cálculos o ADI proposto por FAO/WHO 1999, valor este que não deveria ser aplicado em avaliações de exposição e risco, conforme discutido na seção 5.3. As concentrações de HEs consideradas para avaliar a exposição foram de 0,18; 0,20 e 0,88 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente, em águas naturais, e de 3,42; 6,34 e 11,68 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2,

respectivamente, em água potável, valores baixos comparados aos valores expostos por este trabalho nas Tabelas 5 e 6. E mesmo assim, o risco calculado por Wee *et al.* (2020) foi maior do que 1 para todos os HE, demonstrando que estes apresentam um alto risco à exposição humana.

#### 5.4. Avaliação de risco ambiental (RQ)

Conforme apresentada no item 4.3., a Equação 1 foi aplicada na verificação do risco ambiental relacionado à presença de HEs em ambientes aquáticos. A Equação 1 consiste em calcular a razão entre a maior concentração deste agente, quantificada no ambiente, e a menor concentração sem efeitos previstos (PNEC) reportada na literatura para o composto alvo. A classificação do risco segue a seguinte premissa: i)  $RQ > 1$  um risco alto; ii)  $0,1 \leq RQ < 1$  um risco médio; iii)  $0,01 \leq RQ < 0,1$  um risco baixo; e iv)  $RQ < 0,01$  um risco virtualmente inexistente (WHO, 2011; ATSDR, 2005; European Commission, 1996).

Sendo assim, considerando os valores de PNEC expostos na Tabela 9, e variando os valores de RQ em 1; 0,1; 0,01 e  $<0,01$ , foram estimadas as concentrações dos HE associadas a um risco ambiental alto, médio, baixo e virtualmente inexistente, essas concentrações por sua vez, são expostas na Tabela 10.

Tabela 10. Concentração dos Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17 $\beta$ -Estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol (EE2) e seus Riscos Ambientais (RQs) associados.

RQ	[HE] (ng.L <sup>-1</sup> )		
	E1 > 2	E2 > 0,54	> 0,1
Alto	$E1 > 2$	$E2 > 0,54$	$> 0,1$
Médio	$0,2 \leq E1 < 2$	$0,054 \leq E2 < 0,54$	$0,01 \leq EE2 < 0,1$
Baixo	$0,02 \leq E1 < 0,2$	$0,0054 \leq E2 < 0,054$	$0,001 \leq EE2 < 0,01$
Virtualmente Inexistente	$E1 < 0,02$	$E2 < 0,0054$	$EE2 < 0,001$

[HE]: concentração dos Hormônios Estrógenos

Posto isso, avaliando as concentrações reportadas para águas superficiais apresentadas na Tabela 5, pode-se inferir que para o Brasil apenas a concentração reportada por Lopes (2007) na RM de SP para a E1, encontra-se em situação de risco médio, estando todas as outras concentrações reportadas na literatura para águas

superficiais brasileiras enquadradas como “alto risco”. Para os valores reportados no mundo, houveram ainda alguns corpos hídricos que puderam ser enquadrados como em baixo risco para os HEs, contudo a maioria massiva das concentrações também foram enquadradas de modo a representar um “alto risco” ambiental apresentando um RQ calculado maior do que 1. Na Tabela 11, estão expostos os RQs calculado para as concentrações de HE máximas, mínimas, médias e medianas reportadas para o Brasil e o mundo.

Tabela 11. Cálculo dos Riscos Ambientais (RQs) para as concentrações de Hormônios Estrógenos (HE) reportadas no Brasil e no mundo. As concentrações foram expressas em valores máximos, mínimos, médios e respectivos 1º, 2º e 3º quartis.

[HE]	RQ		
	E1	E2	EE2
<b>Brasil</b>			
Máx.	$2,51 \times 10^3$	$3,89 \times 10^4$	$5,80 \times 10^4$
Mín.	$2,91 \times 10^{-1}$	2,78	$7,00 \times 10^{-1}$
Méd.	$4,90 \times 10^2$	$4,51 \times 10^3$	$1,29 \times 10^4$
1º Quartil	8,04	$5,67 \times 10$	$1,20 \times 10^3$
2º Quartil	$3,92 \times 10$	$2,79 \times 10^2$	$5,76 \times 10^3$
3º Quartil	$7,14 \times 10^2$	$4,88 \times 10^3$	$1,83 \times 10^4$
<b>Mundo*</b>			
Máx.	$4,18 \times 10^2$	$1,17 \times 10^3$	$3,50 \times 10^3$
Mín.	$1,01 \times 10^{-3}$	$7,41 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-2}$
Méd.	$3,39 \times 10$	$5,33 \times 10$	$2,57 \times 10^2$
1º Quartil	1,32	3,22	$1,00 \times 10$
2º Quartil	3,72	$1,44 \times 10$	$5,34 \times 10$
3º Quartil	$2,76 \times 10$	$4,23 \times 10$	$2,44 \times 10^2$

\* Concentrações reportadas para HE no mundo, excluindo os valores reportados para o Brasil e África do Sul

[HE]: concentração de hormônios estrógenos

Para uma avaliação mais precisa, o RQ total deve ser composto pelo somatório das RQs de cada substância estrogênica no corpo hídrico (Santos, 2018), sendo que este cálculo desconsidera uma possível sinergia entre os compostos (Demeneix *et al.*, 2019; ATSDR, 2005), fato que evidencia a complexidade do tema. Os PNECs propostos pelo *Joint research Centre* (JRC) para E1, E2 e EE2 foram de  $3,6 \text{ ng.L}^{-1}$ ,  $0,4 \text{ ng.L}^{-1}$  e  $0,035 \text{ ng.L}^{-1}$ , respectivamente (Loos *et al.*, 2018). No entanto,

considerando os três HEs como igualmente preocupantes e comumente encontrados em conjunto no meio ambiente (ver Tabela 5), e ainda, levando em conta o fato de que estes compostos apresentam concentrações semelhantes passíveis de provocar efeitos tóxicos (ver Tabela 9), espera-se que estes devam apresentar valores de PNEC no mínimo semelhantes em ordem de magnitude. Corroborando, o PNEC proposto pelo presente trabalho se equipara em magnitude ao valor proposto por JRC para os HEs.

Os valores calculados de RQ foram relativamente elevados para as águas superficiais, e as concentrações de HEs estimadas para provocar riscos ao ambiente (Tabela 10) podem ser consideradas conservadoras se comparadas à literatura. De acordo com Grill *et al.*, (2018), para um ambiente aquático ser considerado em situação de “risco” este deve apresentar concentrações de HE acima de 1 ng.L<sup>-1</sup>, e para ser considerado em “alto risco” este deve apresentar concentrações a partir de 10 ng.L<sup>-1</sup>. Conforme Wee *et al.* (2020), concentrações a partir de 1 ng.L<sup>-1</sup> do EE2 já podem ocasionar um efeito de gatilho (TG) nos organismos expostos, e segundo Genthe *et al.* (2010) as concentrações dos HE para provocar um TG são 1,5; 0,7 e 0,6 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente. De acordo com o estudo conduzido por Christiansen (2002), concentrações de 0,1 ng.L<sup>-1</sup> de EE2 e 10 ng.L<sup>-1</sup> de E2 já são suficientes para ocasionar eventos de hermafroditismo na ictiofauna. Ainda, consoante com Tran *et al.* (2019), os HE podem começar a apresentar risco toxicológicos à biota nas concentrações de 0,1; 2 e 6 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente.

Contudo, Jarošová *et al.* (2014) apontam que uma concentração de 0,3 ng.L<sup>-1</sup> para qualquer composto de caráter estrogênico pode ser considerada segura aos organismos aquáticos, não apresentando efeito de gatilho, sendo considerada pelos autores como uma concentração limite adequada para o lançamento de efluentes tratados em corpos hídricos. Todavia, os autores indicam que sejam levadas em consideração as características dos corpos hídricos e que haja a verificação da necessidade da aplicação de um coeficiente de segurança adicional.

Essa discordância entre os autores pode estar relacionada à alguns fatores como: i) não haver consenso e padronização sobre os ensaios biológicos e organismos alvo utilizados para derivação de valores de referência; ii) não haver

consenso e padronização dos fatores de segurança e ou incerteza aplicados nos cálculos.

Estes pontos de divergência evidenciam o caráter complexo e heterogêneo da avaliação de risco ambiental à compostos poluentes emergentes, cuja dimensão dos efeitos ainda é pouco conhecida. Isso demonstra a carência de maiores pesquisas com este foco, bem como, a necessidade da padronização dos ensaios biológicos utilizados para este fim. E ainda, reforça a importância de maiores discussões por parte de cientistas e gestores sobre os fatores de incerteza mais adequados, pois conforme apontado por Demeneix *et al.* (2019) e Wee & Aris (2017), a duplicidade de informações pode ser prejudicial para a tomada de decisão quanto a formulação de diretrizes técnicas e de políticas públicas.

## **5.5. Avaliação de risco à saúde humana**

### **5.5.1. Nível equivalente de água potável (DWEL)**

Conforme descrito na seção 4.4., o DWEL (Nível equivalente de água potável) também chamado de “Valor de Referência” (GV – *Guideline Value*), é definido como uma dose segura para ser ingerida ao longo de toda a vida de um indivíduo, considerando a presença desse composto na água potável, não causando nenhum tipo de efeito adverso à saúde (U.S. EPA, 2018; WHO, 1999 e 2017).

O DWEL pode ser obtido pela Equação 2, detalhada na seção 4.4., aplicando os valores de ADI, massa corporal média, fração da substância alvo alocada à água potável e taxa de consumo diário. A Tabela 12 apresenta os valores de DWEL calculados para mulheres e homens, utilizando os valores de ADI apresentados anteriormente na Tabela 9.

Tabela 12. Nível Equivalente de Água Potável (DWEL) (ng.L<sup>-1</sup>) para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17β-Estradiol (E2) e 17α-Etinilestradiol (EE2).

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>EE2</b>
Mulheres	6,07	1,65	3,05 x 10 <sup>-1</sup>
Homens*	6,97	1,89	3,50 x 10 <sup>-1</sup>

\*O cálculo de extrapolação para o mundo considera um peso médio entre homens e mulheres de 70kg, tendo o mesmo valor calculado para os homens no Brasil.

Os valores de DWEL expostos na Tabela 12 apresentam uma variação muito pequena na concentração para mulheres e homens, por esse motivo, considera-se no presente trabalho, desnecessário haver esta diferenciação. Nos próximos tópicos serão aplicados para todos os cenários os menores valores calculados para DWEL, continuando em uma abordagem conservadora.

A U.S. EPA (2018) apresenta uma extensa lista de valores de DWEL para diversos compostos, não incluindo os HE. Mas a magnitude do DWEL calculado no presente trabalho para os HE se iguala ao DWEL apresentado por U.S. EPA (2018) para compostos como os trihalometanos e pesticidas, compostos conhecidos como carcinogênicos, mutagênicos, biologicamente ativos e de caráter persistente no ambiente, assim como os HE. Essa mesma magnitude foi apresentada por Santos *et al.*, 2020, mas desta vez para compostos farmacêuticos. Couto *et al.* (2019) utilizaram em sua avaliação de risco um DWEL igual a 150 ng.L<sup>-1</sup> para EE2, contudo, este valor foi derivado de um trabalho que adotou o ADI proposto por FAO/WHO (1999), valor este que não deveria ser aplicado em avaliações de risco por apresentar incoerências em sua composição, conforme apresentado na seção 5.3.. Poucos estudos propõem valores de DWEL para os HEs, apresentando a justificativa de que estes compostos não devem causar preocupação à saúde humana por serem encontrados abaixo dos limites de detecção do método em águas naturais e de abastecimento (Loos *et al.*, 2018; Benson *et al.*, 2017). No entanto, os dados mostrados nas Tabelas 5 e 6 refutam essa argumentação, realçando a necessidade da proposição de valores de referência e diretrizes para avaliação dos riscos provocados por estes compostos.

### 5.5.2. Margem de Exposição (ME)

Conforme descrito na seção 4.4., a Margem de Exposição (ME) representa a probabilidade de risco à saúde humana provocada por uma determinada substância e ou composto, no meio avaliado. A ME pode ser avaliada em meio aquoso, no ar, na comida e no solo (ATSDR, 2005). A ME para a ingestão de água contaminada é dada pela razão entre o nível de exposição seguro a seres humanos (DWEL) e a maior concentração do composto alvo na água (Santos *et al.*, 2020; SciCom, 2019; Santos, 2018; Benson *et al.*, 2017).

Desse modo, os valores de ME na Tabela 13 foram calculados considerando o valor de DWEL estabelecido na seção anterior, com a concentração mínima e máxima reportada para os HE no Brasil e no mundo, em águas naturais e de abastecimento (Tabelas 5 e 6) com a finalidade de avaliar os cenários extremos de exposição. Os valores para águas naturais foram utilizados considerando a parcela da população que não tem acesso à água potável, estando vulnerável à estas concentrações mais elevadas.

Tabela 13. Margem de Exposição (ME) para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1), 17 $\beta$ -Estradiol (E2) e 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol (EE2) em águas naturais (CA<sub>N</sub>) e potáveis (CA<sub>P</sub>) no Brasil e no mundo.

	E1	E2	EE2
	<b>Brasil</b>		
CA <sub>N</sub> Mín.	1,0 x 10	1,1	4,3
CA <sub>N</sub> Máx.	1,2 x 10 <sup>-3</sup>	7,8 x 10 <sup>-5</sup>	5,3 x 10 <sup>-5</sup>
CA <sub>P</sub> Mín.	5,5 x 10	1,5	6,8 x 10 <sup>-2</sup>
CA <sub>P</sub> Máx.	1,8 x 10 <sup>-3</sup>	6,3 x 10 <sup>-4</sup>	1,6 x 10 <sup>-4</sup>
	<b>Mundo*</b>		
CA <sub>N</sub> Mín.	3,5 x 10 <sup>3</sup>	4,7 x 10 <sup>2</sup>	7,0 x 10
CA <sub>N</sub> Máx.	8,4 x 10 <sup>-3</sup>	1,2 x 10 <sup>-4</sup>	1,0 x 10 <sup>-3</sup>
CA <sub>P</sub> Mín.	3,5 x 10 <sup>3</sup>	4,7 x 10 <sup>2</sup>	7,0 x 10
CA <sub>P</sub> Máx.	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	9,0 x 10 <sup>-5</sup>	6,0 x 10 <sup>-5</sup>

\* excluindo os valores reportados para o Brasil

De acordo com U.S. EPA (2012), para ser considerada segura a ME, cujo DWEL foi derivado de um ensaio biológico do tipo NOAEL, deve estar acima de 100, sendo assim, observado os valores da Tabela 13 pode-se verificar que a ME

calculada, tanto para águas naturais, como para água de abastecimento, está muito abaixo do considerado seguro para os HEs no Brasil. Para o mundo, os valores mais baixos de ME, tanto em águas naturais quanto de abastecimento, para E1 e E2 foram considerados seguros. Contudo, os valores mais altos se apresentaram bem abaixo da ME tolerável.

Utilizando o DWEL apresentado na Tabela 12 e fixando o valor da ME em 100, foi possível calcular a concentração de HEs que proporciona uma margem de exposição segura, resultando em  $6 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  e  $3 \times 10^{-3} \text{ ng.L}^{-1}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente.

### **5.5.3. Taxa de Ingestão (TI)**

Conforme descrito na seção 4.4., a TI é apontada na literatura como outra forma de avaliar a concentração de um determinado composto que está sendo ingerido pela população por meio da água potável U.S. EPA (1993 e 2018). A principal diferença deste método de avaliação para o método da margem de exposição é que o cálculo da TI leva em consideração não apenas o consumo de água da população, o peso corporal médio e a concentração da substância alvo no meio, mas também utiliza os dados de frequência de exposição, duração da exposição e tempo médio de exposição ao poluente alvo, não necessitando a utilização de valores de referência para o seu cálculo. O valor adotado para cada uma destas variáveis, bem como a Equação 4 estão expostas na seção 4.4. do presente trabalho. A Tabela 14 apresenta os valores da TI calculados para as concentrações máximas e mínimas de água natural e de abastecimento, verificando os dois cenários extremos de exposição. Para avaliar se o nível de compostos ingeridos é seguro à saúde humana, o valor de TI deve ser comparado ao nível mínimo de risco (MRL). Conforme apresentado anteriormente na Tabela 9, os valores de MRL aplicados para os HEs no presente trabalho foram de  $2 \times 10^{-1}$ ,  $5,4 \times 10^{-2}$  e  $1 \times 10^{-2} \text{ ng/kg/dia}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente.

Tabela 14. Valores de Taxa de Ingestão (TI) ( $\text{ng.L}^{-1}$ ) calculados para os Hormônios Estrógenos (HE) Estrona (E1),  $17\beta$ -Estradiol (E2) e  $17\alpha$ -Ethinilestradiol (EE2) em águas naturais ( $\text{CA}_N$ ) e potáveis ( $\text{CA}_P$ ) no Brasil e no mundo comparados aos valores de nível mínimo de risco (MRL).

	<b>E1</b>	<b>E2</b>	<b>EE2</b>
<b>MRL</b>	$2 \times 10^{-1}$	$5,4 \times 10^{-2}$	$1 \times 10^{-2}$
<b>Brasil</b>			
$\text{CA}_N$ Mín.	$1,9 \times 10^{-2}$	$4,9 \times 10^{-2}$	$2,3 \times 10^{-3}$
$\text{CA}_N$ Máx.	$1,6 \times 10^2$	$6,9 \times 10^2$	$1,9 \times 10^2$
<b>Mundo*</b>			
$\text{CA}_N$ Mín.	$5,7 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$
$\text{CA}_N$ Máx.	$2,4 \times 10^1$	$4,5 \times 10^2$	$1,0 \times 10^1$
$\text{CA}_P$ Mín.	$5,7 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-5}$
$\text{CA}_P$ Máx.	$3,0 \times 10$	$9,9 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^{-1}$

\* excluindo os valores reportados para o Brasil

Para os valores de TI calculados para Brasil e mundo, a variação da TI para mulheres e homens foi muito baixa, não alterando a magnitude dos valores, sendo por esse motivo, considerada desnecessária haver esta diferenciação.

No Brasil, apenas as TIs calculadas para as concentrações mínimas de E1 reportadas em águas naturais e de abastecimento ficaram abaixo do valor de MRL. Todas as outras concentrações se apresentaram acima do MRL. As concentrações de E2 e EE2 em águas naturais ficaram muito acima do MRL, evidenciando o risco ao qual a população em situação de vulnerabilidade social, sem acesso à água tratada, está exposta. Para os demais países, quando utilizadas as concentrações mínimas dos HEs, tanto em águas naturais quanto de abastecimento, a TI manteve-se abaixo do MRL. Contudo, para as concentrações máximas as TIs se mantiveram acima do MRL.

Fixando o valor de MRL como a TI limite para seres humanos, foram calculadas as concentrações dos HEs em águas superficiais que não causariam preocupação, de acordo com a presente abordagem; sendo elas 6,1; 1,6 e 0,3  $\text{ng.L}^{-1}$  para E1, E2 e EE2 respectivamente. Traçando um paralelo com os resultados obtidos para a ME, expostos na seção anterior (5.5.2.), o cálculo da taxa de ingestão apresenta resultados menos restritivos, apesar de levar em consideração mais variáveis de exposição, como a frequência, o tempo e a duração. As concentrações

seguras para ingestão derivadas da metodologia de cálculo da ME foram mais conservadoras, resultando em concentrações seguras para o consumo humano iguais a  $6 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  e  $3 \times 10^{-3}$  ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente, apresentando duas a três ordens de magnitude menores. O caráter mais conservador desta abordagem pode estar relacionado à aplicação dos fatores de incerteza nos valores obtidos por ensaios biológicos.

Ambas as abordagens resultaram em um alto risco estimado à saúde humana para águas superficiais. Porém, para águas de abastecimento, utilizando a abordagem da ME, somente 18% das águas de abastecimento expostas na Tabela 6 se apresentaram adequadas para o consumo com relação à concentração de E1, e apenas 3,7% se apresentaram próprias para o consumo com relação às concentrações de E2 e EE2. Para a abordagem da TI, cerca de 59% das águas de abastecimento se apresentaram adequadas para o consumo com relação à concentração de E1, 37% para E2 e 14,8% para EE2.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados do presente trabalho demonstraram que as concentrações dos HEs em águas naturais podem representar um risco elevado para os respectivos ambientes e organismos interdependentes. A margem de exposição humana aos HEs, tanto na ingestão de água não tratada como para água tratada, foi enquadrada como preocupante. Por esse motivo, sugere-se que as vias de contaminação dos mananciais por HEs sejam investigadas a fundo, visando a obtenção de dados e embasamento técnico para uma melhor gestão de recursos hídricos integrada com o saneamento básico.

É amplamente reconhecido na literatura que os processos convencionais de tratamento de água e esgoto são capazes de remover apenas uma fração dos HEs presentes em matrizes aquosas. Este trabalho propiciou um maior entendimento acerca do risco ambiental e à saúde humana relacionado às concentrações reportadas de HEs em águas naturais e de abastecimento. Nesse contexto, a introdução de processos avançados de tratamento às ETEs parece ser de fundamental importância para assegurar a qualidade dos mananciais, proporcionando um uso seguro dessas águas superficiais. Assim como também se faz necessária a

aplicação destes processos não convencionais em ETAs, de modo a minimizar eventuais riscos relacionados à água de abastecimento, considerando que existem diversas fontes de poluição difusas para os HEs e outros poluentes emergentes de igual ou semelhante preocupação.

A divergência dentre os valores de referência propostos pela literatura reforça a importância de haver maiores esforços científicos e discussões sobre o tema por parte da comunidade técnica e científica, visando a escolha da melhor abordagem de avaliação e gestão de riscos. É bastante importante também, aplicar maiores esforços na detecção e quantificação destes compostos em águas naturais e de abastecimento, com a finalidade de formular e ampliar um banco de dados, e auxiliar a elaboração de políticas públicas e planos de recursos hídricos e saneamento.

Este é um tema complexo com diversas nuances e variáveis, e de acordo com Schwarzenbach *et al.* (2006), solucionar esta problemática depende da existência de uma colaboração interdisciplinar entre as áreas de engenharia, química, ciências e toxicologia, com o intuito de desenvolver soluções mais sustentáveis. Acrescenta-se ainda, que uma abordagem transdisciplinar pode ser mais vantajosa, envolvendo outras áreas de conhecimento como por exemplo: i) a sociologia, para compreensão de populações mais vulneráveis; ii) a geologia e hidrodinâmica, para melhor compreender o comportamento dos HEs em ambientes naturais; iii) o saneamento ambiental, para desenvolver e aplicar tecnologias de tratamento de efluentes mais eficazes diminuindo a contaminação dos corpos hídricos por HEs, assim como desenvolver e aplicar tecnologias de mitigação e revitalização de cursos hídricos; iv) a educação ambiental, com a finalidade de transmitir o conhecimento sobre esta temática à comunidade não acadêmica, para que estas possam agir de modo à cobrar ações voltadas a esta e outras problemáticas.

## **7. CONCLUSÕES**

Os resultados do presente trabalho permitiram estabelecer as seguintes conclusões:

- Existe uma grande variação nas concentrações de HEs reportadas na literatura para águas superficiais, sendo o Brasil o país com as maiores concentrações reportadas no mundo para HEs tanto em águas superficiais quanto de abastecimento. A quantidade de trabalhos quantificando a concentração de HEs em água de abastecimento foi significativamente menor com relação àqueles que fizeram a avaliação em águas superficiais, o que demonstrou que o principal foco dos esforços científicos até o presente se relaciona aos possíveis riscos ambientais destes compostos.
- Não há um consenso na literatura com relação aos ensaios biológicos utilizados para derivação de valores de referência, não havendo consenso também na estipulação dos mesmos valores. Esse fato incorre em avaliações de risco ambiental e à saúde humana com abordagens pouco conservadoras;
- A maioria das concentrações de HE em águas superficiais reportadas na literatura resultaram em um risco ambiental alto para os HEs. A abordagem do presente trabalho foi considerada conservadora, em virtude dos valores adotados de PNEC frente àqueles reportados em outros estudos. As concentrações de HEs a partir das quais o RQ calculado é classificado como alto são de 2,00; 0,54 e 0,10 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente. Para um corpo hídrico ser classificado como fora de risco, este deve apresentar concentrações abaixo de 0,02; 0,0054 e 0,001 para ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2, respectivamente;
- As concentrações dos HEs reportadas na literatura em águas superficiais foram enquadradas como preocupantes, utilizando as abordagens de verificação da ME e TI. Foi demonstrado que as concentrações consideradas seguras para ingestão humana derivada do valor da ME foram de  $6 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-2}$  e  $3 \times 10^{-3}$  ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente. Utilizando esta abordagem, cerca de 82% das concentrações reportadas em águas de abastecimento são classificadas como preocupantes à saúde humana. Foi demonstrado também, que as concentrações consideradas seguras para ingestão humana derivada por meio do valor da TI foram de 6,1; 1,6 e 0,3 ng.L<sup>-1</sup> para E1, E2 e EE2 respectivamente. Utilizando como referência essas concentrações, a percentagem dos dados reportados de águas de abastecimento classificadas como risco preocupante à saúde humana foi de 41% para E1, 63% para E2 e 85% para EE2.

## 8. TRABALHOS FUTUROS

Tendo em vista os apontamentos realizados no presente trabalho, sugere-se a realização dos seguintes trabalhos futuros:

- Monitoramento sistêmico de mananciais, sobretudo daqueles utilizados para abastecimento público, verificando a presença qualitativa e quantitativa de HEs;
- Monitoramento sistêmico das águas de abastecimento, verificando a presença qualitativa e quantitativa de HEs;
- Realização de ensaios biológicos mais complexos, comparando diferentes níveis tróficos, assim como, comparando um mesmo organismo em estágios de vida diferentes, com a finalidade de estabelecer concentrações de toxicidade para derivação de valores de referência mais precisos;
- Desenvolvimento, aprimoramento e avaliação de técnicas de degradação de HEs de diferentes matrizes aquosas;
- Verificar, por meio de ensaios biológicos, a estrogenicidade residual da água após os processos de potabilização.

## 9. REFERÊNCIAS

- ABES - Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (2021). Ranking do Saneamento 2021. Disponível em [https://abes-dn.org.br/?page\\_id=41939](https://abes-dn.org.br/?page_id=41939). Acessado em: <11 de novembro de 2021>
- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., & Yang, Y. (2017). Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*, 99, 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>
- Aherne, G. W., & Briggs, R. (1989). The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41(10), 735–736. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1989.tb06355.x>
- Aksglaede, L., Juul, A., Leffers, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. M. (2006). The sensitivity of the child to sex steroids: Possible impact of exogenous estrogens. *Human Reproduction Update*, 12(4), 341–349. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml018>
- Ali, M. F. B., Uejo, Y., Kishikawa, N., Ohyama, K., & Kuroda, N. (2020). A selective and highly sensitive high performance liquid chromatography with fluorescence derivatization approach based on Sonogashira coupling reaction for determination of ethinyl estradiol in river water samples. *Journal of Chromatography A*, 1628, 461440. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461440>
- Alvarez, D. A., & Jones-lepp, T. L. (2011). Sampling and Analysis of Emerging Pollutants. In CRC Press Taylor and Francis Group (Ed.), *Water Quality Concepts, Sampling, and Analyses* (pp. 199–226). Boca Raton.
- Ameta, R., Chohadia, A. K., Jain, A., & Punjabi, P. B. (2018). Fenton and Photo-Fenton Processes. In *Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: Emerging Green Chemical Technology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810499-6.00003-6>
- Ana, K. M. S., & Espino, M. P. (2020). Occurrence and distribution of hormones and bisphenol A in Laguna Lake, Philippines. *Chemosphere*, 256, 127122. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127122>
- Andersen, H. R., Andersson, A. M., Arnold, S. F., Autrup, H., Barfoed, M., Beresford, N. A., Bjerregaard, P., Christiansen, L. B., Gissel, B., Hummel, R., Jørgensen, E. B., Korsgaard,

- B., Le Guevel, R., Leffers, H., McLachlan, J., Møller, A., Nielsen, J. B., Olea, N., Oleskarasko, A., ... Grandjean, P. (1999). Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 107(SUPPL. 1), 89–108. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s189>
- Andrew, M. N., O'Connor, W. A., Dunstan, R. H., & MacFarlane, G. R. (2010). Exposure to 17 $\alpha$ -ethynylestradiol causes dose and temporally dependent changes in intersex, females and vitellogenin production in the sydney rock oyster. *Ecotoxicology*, 19(8), 1440–1451. <https://doi.org/10.1007/s10646-010-0529-5>
- Ankley, G. T., Feifarek, D., Blackwell, B., Cavallin, J. E., Jensen, K. M., Kahl, M. D., Poole, S., Randolph, E., Saari, T., & Villeneuve, D. L. (2017). Re-evaluating the Significance of Estrone as an Environmental Estrogen. *Environmental Science and Technology*, 51(8), 4705–4713. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00606>
- Apte, U. (2014). Margin of Exposure (MOE). In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00328-6>
- Araújo, S. de A. M. (2014). Desenvolvimento e validação de um método analítico (SPE-HPLC) para determinação de compostos emergentes em águas superficiais. *Universidade Federal Do Ceará, Curso de Pós-Graduação Em Engenharia Civil, Tese (Doutorado)*, 1–169. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/11380>
- ATSDR. (2005). Public Health Assessment Guidance Manual. *Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, Georgia, January*, 1–357.
- Aydin, E., & Talinli, I. (2013). Analysis, occurrence and fate of commonly used pharmaceuticals and hormones in the Buyukcekmece Watershed, Turkey. *Chemosphere*, 90(6), 2004–2012. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.074>
- Azzouz, A., Souhail, B., & Ballesteros, E. (2010). Continuous solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry determination of pharmaceuticals and hormones in water samples. *Journal of Chromatography A*, 1217(17), 2956–2963. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.02.069>
- Azzouz, Abdelmonaim, & Ballesteros, E. (2013). Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant. *Chemosphere*, 93(9), 2046–2054. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.037>

- Bae, Y. J., Zeidler, R., Baber, R., Vogel, M., Wirkner, K., Loeffler, M., Ceglarek, U., Kiess, W., Körner, A., Thiery, J., & Kratzsch, J. (2019). Reference intervals of nine steroid hormones over the life-span analyzed by LC-MS/MS: Effect of age, gender, puberty, and oral contraceptives. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *193*, 105409. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2019.105409>
- Baek, S. S., Choi, Y., Jeon, J., Pyo, J. C., Park, J., & Cho, K. H. (2021). Replacing the internal standard to estimate micropollutants using deep and machine learning. *Water Research*, *188*, 116535. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116535>
- Baker, V. A. (2001). Endocrine disrupters — testing strategies to assess human hazard. *Toxicology in Vitro*, *15*(4–5), 413–419. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(01\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(01)00045-5)
- Barcellos, D. da S., Bollmann, H. A., & Azevedo, J. C. R. (2019). Prioritization of pharmaceuticals in urban rivers: the case of oral contraceptives in the Belém River basin, Curitiba / PR, Brazil. *Revista Ambiente e Agua*, *14*(3), 445–458. <https://doi.org/10.4136/1980-993X>
- Barcellos, Demian da Silveira, & Bollmann, H. A. (2020). Micropollutants management in urban hydrographic basins: the Belém River case, Curitiba, Paraná. *Brazilian Journal of Development*, *6*(3), 13191–13212. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n3-256>
- Barel-Cohen, K., Shore, L. S., Shemesh, M., Wenzel, A., Mueller, J., & Kronfeld-Schor, N. (2006). Monitoring of natural and synthetic hormones in a polluted river. *Journal of Environmental Management*, *78*(1), 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2005.04.006>
- Barra Caracciolo, A., Topp, E., & Grenni, P. (2015). Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *106*, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.040>
- Beani, J.-C. (2019). Prodotti di protezione solare. *EMC - Cosmetologia Medica e Medicina Degli Inestetismi Cutanei*, *17*(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1776-0313\(20\)43316-7](https://doi.org/10.1016/S1776-0313(20)43316-7)
- Beitel, S. C., Flahr, L. M., Hoppe-Jones, C., Burgess, J. L., Littau, S. R., Gulotta, J., Moore, P., Wallentine, D., & Snyder, S. A. (2020). Assessment of the toxicity of firefighter exposures using the PAH CALUX bioassay. *Environment International*, *135*(August 2019), 105207. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105207>

- Belfroid, A. C., Van Der Horst, A., Vethaak, A. D., Schäfer, A. J., Rijs, G. B. J., Wegener, J., & Cofino, W. P. (1999). Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. *Science of the Total Environment*, 225(1–2), 101–108. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(98\)00336-2](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00336-2)
- Ben Fredj, S., Nobbs, J., Tizaoui, C., & Monser, L. (2015). Removal of estrone (E1), 17 $\beta$ -estradiol (E2), and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2) from wastewater by liquid–liquid extraction. *Chemical Engineering Journal*, 262, 417–426. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2014.10.007>
- Bennett, J. L., Mackie, A. L., Park, Y., & Gagnon, G. A. (2018). Advanced oxidation processes for treatment of 17 $\beta$ -Estradiol and its metabolites in aquaculture wastewater. *Aquacultural Engineering Journal*, 83, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.aquaeng.2018.08.003>
- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology*, 43(3), 597–603. <https://doi.org/10.1021/es801845a>
- Benson, R., Conerly, O. D., Sander, W., Batt, A. L., Boone, J. S., Furlong, E. T., Glassmeyer, S. T., Kolpin, D. W., Mash, H. E., Schenck, K. M., & Simmons, J. E. (2017). Human health screening and public health significance of contaminants of emerging concern detected in public water supplies. *Science of the Total Environment*, 579, 1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.146>
- Berne & Levy. (2009). *Physiology* (Elsevier (ed.)).
- Bila, D. M. (2005). *Degradação e remoção da atividade estrogênica do desregulador endócrino 17 $\beta$ -estradiol pelos processo de ozonização* (p. 303). Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia (COPPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Engenharia Química.
- Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Química Nova*, 30(3), 651–666. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422007000300027>
- Bilal, M., & Iqbal, H. M. N. (2019). Persistence and impact of steroidal estrogens on the environment and their laccase-assisted removal. *Science of the Total Environment*, 690, 447–459. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.025>

- Bixby, H., Bentham, J., Zhou, B., Di Cesare, M., Paciorek, C. J., Bennett, J. E., Taddei, C., Stevens, G. A., Rodriguez-Martinez, A., Carrillo-Larco, R. M., Khang, Y. H., Sorić, M., Gregg, E. W., Miranda, J. J., Bhutta, Z. A., Savin, S., Sophiea, M. K., Iurilli, M. L. C., Solomon, B. D., ... Ezzati, M. (2019). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*, *569*(7755), 260–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>
- Blair, B. D., Crago, J. P., Hedman, C. J., & Klaper, R. D. (2013). Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere*, *93*(9), 2116–2123. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.057>
- Bögi, C., Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Steineck, C., Sinowatz, F., Kalbfus, W., Negele, R. D., Lutz, I., & Kloas, W. (2003). Endocrine effects of environmental pollution on *Xenopus laevis* and *Rana temporaria*. *Environmental Research*, *93*(2), 195–201. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(03\)00082-3](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(03)00082-3)
- Bonet, M. L., Ribot, J., Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2020). Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1865*(11), 158676. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2020.158676>
- Boyd, G. R., Reemtsma, H., Grimm, D. A., & Mitra, S. (2003). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *Science of the Total Environment*, *311*(1–3), 135–149. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(03\)00138-4](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00138-4)
- Brand, W., de Jongh, C. M., van der Linden, S. C., Mennes, W., Puijker, L. M., van Leeuwen, C. J., van Wezel, A. P., Schriks, M., & Heringa, M. B. (2013). Trigger values for investigation of hormonal activity in drinking water and its sources using CALUX bioassays. *Environment International*, *55*, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.02.003>
- Brix, R., Postigo, C., González, S., Villagrasa, M., Navarro, A., Kuster, M., De Alda, M. J. L., & Barceló, D. (2010). Analysis and occurrence of alkylphenolic compounds and estrogens in a European river basin and an evaluation of their importance as priority pollutants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *396*(3), 1301–1309. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3358-8>

- Bukalasa, J. S., Brunekreef, B., Koppelman, G. H., Vonk, J. M., & Gehring, U. (2019). Use of cleaning agents at home and respiratory and allergic symptoms in adolescents: The PIAMA birth cohort study. *Environment International*, *128*(March), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.049>
- Cai, M. Q., Wang, R., Feng, L., & Zhang, L. Q. (2015). Determination of selected pharmaceuticals in tap water and drinking water treatment plant by high-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometer in Beijing, China. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*(3), 1854–1867. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3473-8>
- Calderón-Moreno, G. M., Vergara-Sánchez, J., Saldarriaga-Noreña, H., García-Betancourt, M. L., Domínguez-Patiño, M. L., Moeller-Chávez, G. E., Ronderos-Lara, J. G., Arias-Montoya, M. I., Montoya-Balbas, I. J., & Murillo-Tovar, M. A. (2019). Occurrence and risk assessment of steroidal hormones and phenolic endocrine disrupting compounds in surface water in Cuautla River, Mexico. *Water (Switzerland)*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/W11122628>
- Caldwell, D. J., Mastrocco, F., Anderson, P. D., Länge, R., & Sumpter, J. P. (2012). Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 $\beta$ -estradiol, estriol, and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *31*(6), 1396–1406. <https://doi.org/10.1002/etc.1825>
- Caldwell, D. J., Mastrocco, F., Nowak, E., Johnston, J., Yekel, H., Pfeiffer, D., Hoyt, M., DuPlessie, B. M., & Anderson, P. D. (2010). An assessment of potential exposure and risk from estrogens in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, *118*(3), 338–344. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900654>
- Campanha, M. B., Awan, A. T., de Sousa, D. N. R., Grosseli, G. M., Mozeto, A. A., & Fadini, P. S. (2015). A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*(10), 7936–7947. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3929-x>
- Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., & Xia, X. (2020). Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends in Food Science and Technology*, *99*(November 2019), 295–310. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.006>
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M., Llompарт, M., García-Jares, C., Rodríguez, I., Gómez, M.,

- & Ternes, T. (2004). Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research*, 38(12), 2918–2926. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.03.029>
- Cargouët, M., Perdiz, D., Mouatassim-Souali, A., Tamisier-Karolak, S., & Levi, Y. (2004). Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area (France). *Science of the Total Environment*, 324(1–3), 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2003.10.035>
- Carlsson, C., Johansson, A. K., Alvan, G., Bergman, K., & Kühler, T. (2006). Are pharmaceuticals potent environmental pollutants?. Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, 364(1–3), 67–87. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.035>
- Caserta, D., Maranghi, L., Mantovani, A., Marci, R., Maranghi, F., & Moscarini, M. (2008). *Caserta2007.Pdf*. 14(1), 59–72.
- Čelić, M., Škrbić, B. D., Insa, S., Živančev, J., Gros, M., & Petrović, M. (2020). Occurrence and assessment of environmental risks of endocrine disrupting compounds in drinking, surface and wastewaters in Serbia. *Environmental Pollution*, 262. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114344>
- Chaves, K. S. (2016). Determinação dos desreguladores endócrinos bisfenol-A ,  $\beta$  - estradiol,  $17\alpha$  - etinilestradiol e estrona no Rio Paraíba do Sul. *Universidade De São Paulo, Escola de Engenharia de Lorena*, 1–134. <https://doi.org/10.11606/D.97.2016.tde-24032016-090046>
- Chaves, M. de J. S., Barbosa, S. C., Malinowski, M. de M., Volpato, D., Castro, Í. B., Franco, T. C. R. dos S., & Primel, E. G. (2020). Pharmaceuticals and personal care products in a Brazilian wetland of international importance: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 734, 139374. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139374>
- Chaves, R. S., Guerreiro, C. S., Cardoso, V. V., Benoliel, M. J., & Santos, M. M. (2020). Toxicological assessment of seven unregulated drinking water Disinfection By-products (DBPs) using the zebrafish embryo bioassay. *Science of The Total Environment*, 742, 140522. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.140522>
- Chen, C. Y., Wen, T. Y., Wang, G. S., Cheng, H. W., Lin, Y. H., & Lien, G. W. (2007).

- Determining estrogenic steroids in Taipei waters and removal in drinking water treatment using high-flow solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Science of the Total Environment*, 378(3), 352–365. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.038>
- Chen, T. S., Chen, T. C., Yeh, K. J. C., Chao, H. R., Liaw, E. T., Hsieh, C. Y., Chen, K. C., Hsieh, L. Te, & Yeh, Y. L. (2010). High estrogen concentrations in receiving river discharge from a concentrated livestock feedlot. *Science of the Total Environment*, 408(16), 3223–3230. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.03.054>
- Cheng, D., Ngo, H. H., Guo, W., Chang, S. W., Nguyen, D. D., Liu, Y., Wei, Q., & Wei, D. (2020). A critical review on antibiotics and hormones in swine wastewater: Water pollution problems and control approaches. *Journal of Hazardous Materials*, 387(November), 121682. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121682>
- Chowdhury, R. R., Charpentier, P., & Ray, M. B. (2010). Photodegradation of estrone in solar irradiation. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 49(15), 6923–6930. <https://doi.org/10.1021/ie901796x>
- Christiansen, L. B. (2002). Feminisation of fish: The effect of estrogenic compounds and their fate in sewage treatment plants and nature. *Danish Environmental Project Agency, Danish Ministry of the Environment*, 729.
- Ciofi, L., Fibbi, D., Chiuminatto, U., Coppini, E., Checchini, L., & Del Bubba, M. (2013). Fully-automated on-line solid phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric analysis at sub-ng/L levels of selected estrogens in surface water and wastewater. *Journal of Chromatography A*, 1283, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.01.084>
- Coelho, L. H. G., de Jesus, T. A., Kohatsu, M. Y., Poccia, G. T., Chicarolli, V., Helwig, K., Hunter, C., Roberts, J., Teedon, P., & Pahl, O. (2020). Estrogenic Hormones in São Paulo Waters (Brazil) and Their Relationship with Environmental Variables and *Sinapis alba* Phytotoxicity. *Water, Air, and Soil Pollution*, 231(4). <https://doi.org/10.1007/s11270-020-04477-2>
- Couto, C. F., Lange, L. C., & Amaral, M. C. S. (2019). Occurrence, fate and removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) in water and wastewater treatment plants—A review. *Journal of Water Process Engineering*, 32(September), 100927.

<https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100927>

- Cunha, Danieli Lima, Camargo da Silva, S. M., Bila, D. M., da Mota Oliveira, J. L., de Novaes Sarcinelli, P., & Larentis, A. L. (2016). Regulation of the synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in water bodies in Europe, the United States, and Brazil. In *Cadernos de saude publica* (Vol. 32, Issue 3, p. e00056715). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00056715>
- da Cunha, D.L., Muylaert, S., do Nascimento, M. T. L., Bila, D. M., Sarcinelli, P. N., & Larentis, A. L. (2020). Patterns of oral contraceptives consumption and estimated concentrations of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in water bodies from the municipality of Santa Maria Madalena, Southeastern Brazil. *Ecotoxicology and Environmental Contamination*, 15, 15–24. <https://doi.org/10.5132/eec.2020.01.03>
- Daglioglu, N., Guzel, E. Y., & Kilercioglu, S. (2019). Assessment of illicit drugs in wastewater and estimation of drugs of abuse in Adana Province, Turkey. *Forensic Science International*, 294, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.11.012>
- Damkjaer, K., Weisser, J. J., Msigala, S. C., Mdegela, R., & Styrihave, B. (2018). Occurrence, removal and risk assessment of steroid hormones in two wastewater stabilization pond systems in Morogoro, Tanzania. *Chemosphere*, 212, 1142–1154. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.08.053>
- Dammann, A. A., Shappell, N. W., Bartell, S. E., & Schoenfuss, H. L. (2011). Comparing biological effects and potencies of estrone and 17 $\beta$ -estradiol in mature fathead minnows, *Pimephales promelas*. *Aquatic Toxicology*, 105(3–4), 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.08.011>
- Dan Liu, Wu, S., Xu, H., Zhang, Q., Zhang, S., Shi, L., Yao, C., Liu, Y., & Cheng, J. (2017). Distribution and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in water, sediment and fishes in a shallow Chinese freshwater lake: Implications for ecological and human health risks. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 140(March), 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.02.045>
- Darbre, P. D. (2015). What Are Endocrine Disrupters and Where Are They Found? *Endocrine Disruption and Human Health*, 3–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00001-6>
- De Almeida, C. A. A., Brenner, C. G. B., Minetto, L., Mallmann, C. A., & Martins, A. F. (2013).

- Determination of anti-anxiety and anti-epileptic drugs in hospital effluent and a preliminary risk assessment. *Chemosphere*, 93(10), 2349–2355. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.08.032>
- De Mes, T., Zeeman, G., & Lettinga, G. (2005). Occurrence and fate of estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ - ethynylestradiol in STPs for domestic wastewater. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, 4(4), 275–311. <https://doi.org/10.1007/s11157-005-3216-x>
- Demeneix, B., Slama, R., & Research Center. (2019). Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. *Study Requested by the PETI Committee, European Parliament, March*, 1–130. <https://doi.org/10.2861/802173> | QA-01-19-272-EN-N
- Dias, R. V. A. (2014). Avaliação da ocorrência de microcontaminantes emergentes em sistemas de abastecimento de água e da atividade estrogênica do estinilestradiol. *Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação Em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos*, 1–158. <http://www.smarh.eng.ufmg.br/defesas/1089M.PDF>
- Ding, Z. M., Hua, L. P., Ahmad, M. J., Safdar, M., Chen, F., Wang, Y. S., Zhang, S. X., Miao, Y. L., Xiong, J. J., & Huo, L. J. (2020). Diethylstilbestrol exposure disrupts mouse oocyte meiotic maturation in vitro through affecting spindle assembly and chromosome alignment. *Chemosphere*, 249, 126182. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2020.126182>
- do Nascimento, M. T. L., Santos, A. D. de O., Felix, L. C., Gomes, G., de Oliveira e Sá, M., da Cunha, D. L., Vieira, N., Hauser-Davis, R. A., Baptista Neto, J. A., & Bila, D. M. (2018). Determination of water quality, toxicity and estrogenic activity in a nearshore marine environment in Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 149(November 2017), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.11.045>
- Dorabawila, N., & Gupta, G. (2005). Endocrine disrupter - Estradiol - In Chesapeake Bay tributaries. *Journal of Hazardous Materials*, 120(1–3), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2004.12.031>
- Dotan, P., Tal, A., & Arnon, S. (2017). A simple model for estimating the concentrations of natural estrogens in raw wastewater. *Science of the Total Environment*, 575, 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.015>
- Dotro, G., Molle, P., Nivala, J., Puigagut, J., & Stein, O. (2017). Treatment Wetlands. In *Biological Wastewater Treatment* (Vol. 7, p. 154). IWA.

<http://www.iwapublishing.com/open-access-ebooks/3567>

- DuTeaux, S. B. (2014). Acute Health Exposure Guidelines. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 79–83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00802-2>
- Earl Gray, L., Kelce, W. R., Wiese, T., Tyl, R., Gaido, K., Cook, J., Klinefelter, G., Desaulniers, D., Wilson, E., Zacharewski, T., Waller, C., Foster, P., Laskey, J., Reel, J., Giesy, J., Laws, S., McLachlan, J., Breslin, W., Cooper, R., ... Colborn, T. (1997). Endocrine screening methods workshop report: Detection of estrogenic and androgenic hormonal and antihormonal activity for chemicals that act via receptor or steroidogenic enzyme mechanisms. *Reproductive Toxicology*, 11(5), 719–750. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(97\)00025-7](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(97)00025-7)
- Esteban, S., Gorga, M., Petrovic, M., González-Alonso, S., Barceló, D., & Valcárcel, Y. (2014). Analysis and occurrence of endocrine-disrupting compounds and estrogenic activity in the surface waters of Central Spain. *Science of the Total Environment*, 466–467, 939–951. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.101>
- European Commission. (2003). Technical Guidance Document on Risk Assessment. In *Technical Guidance Document on Risk Assessment Part II*. [https://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdpart2\\_2ed\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdpart2_2ed_en.pdf)
- Fan, Z., Hu, J., An, W., & Yang, M. (2013). Detection and occurrence of chlorinated byproducts of bisphenol a, nonylphenol, and estrogens in drinking water of China: Comparison to the parent compounds. *Environmental Science and Technology*, 47(19), 10841–10850. <https://doi.org/10.1021/es401504a>
- FAO/WHO. (1999). Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *World Health Organization Technical Report Series*, 893, 954, 1–102.
- Fawell, J. K., Sheahan, D., James, H. A., Hurst, M., & Scott, S. (2001). Oestrogens and oestrogenic activity in raw and treated water in Severn Trent Water. *Water Research*, 35(5), 1240–1244. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00367-5](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00367-5)
- Felippe, T. C. (2018). Cafeína , Fármacos , Hormônios e Produtos de Cuidados Pessoais no Rio Palmital – PR. *Universidade Tecnológica Federal Do Paraná, Programa de Pós-Graduação Em Ciências e Tecnologia Ambiental*, 1–103. <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/3146>

- Ferguson, E. M., Allinson, M., Allinson, G., Swearer, S. E., & Hassell, K. L. (2013). Fluctuations in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia. *Water Research*, 47(4), 1604–1615. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.12.020>
- Fernandes, J. G. (2018). Ocorrência de poluentes emergentes nos rios Piraí, Paraíba do Sul, Guandu e na água de abastecimento da Região Metropolitana do Rio de Janeiro. *Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de Lorena, Tese (Doutorado)*, 1–106. <https://doi.org/https://doi.org/10.11606/T.97.2019.tde-28052019-142211>
- Ferreira, M. G. M. (2008). Remoção Da Atividade Estrogênica De 17 $\beta$ -Estradiol E De 17 $\alpha$ -Etinilestradiol Pelos Processos De Ozonização E O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. In *Antimicrobial agents and chemotherapy* (pp. 1–192).
- Finizio, A., & Vighi, M. (2014). Predicted No Effect Concentration (PNEC). In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (pp. 1061–1065). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00572-8>
- Folmar, L. C., Hemmer, M., Hemmer, R., Bowman, C., Kroll, K., & Denslow, N. D. (2000). Comparative estrogenicity of estradiol, ethynyl estradiol and diethylstilbestrol in an in vivo, male sheephead minnow (*Cyprinodon variegatus*), vitellogenin bioassay. *Aquatic Toxicology*, 49(1–2), 77–88. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(99\)00076-4](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(99)00076-4)
- Folmar, Leroy C., Hemmer, M. J., Denslow, N. D., Kroll, K., Chen, J., Cheek, A., Richman, H., Meredith, H., & Grau, E. G. (2002). A comparison of the estrogenic potencies of estradiol, ethynylestradiol, diethylstilbestrol, nonylphenol and methoxychlor in vivo and in vitro. *Aquatic Toxicology*, 60(1–2), 101–110. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(01\)00276-4](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(01)00276-4)
- Furtado, C., & von Mühlen, C. (2015). Endocrine disruptors in water filters used in the Rio dos Sinos Basin region, Southern Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 75(2 suppl), 85–90. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.0613>
- Ganiyu, S. O., Van Hullebusch, E. D., Cretin, M., Esposito, G., & Oturan, M. A. (2015). Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. *Separation and Purification Technology*, 156, 891–914. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.09.059>
- García-Navas, S. E. (2013). Niveles de fármacos y disruptores endocrinos en aguas fluviales y

- potables españolas. Riesgos ecotoxicológicos y para la salud pública. *Universidad Rey Juan Carlos, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica, Tese (Doutorado)*, 149-.  
[http://www.ccom.urjc.es/informacion/estatutos/archivos/estatutos\\_urjc.pdf](http://www.ccom.urjc.es/informacion/estatutos/archivos/estatutos_urjc.pdf)
- Garnett, E., Bruno-Gaston, J., Cao, J., Zarutskie, P., & Devaraj, S. (2020). The importance of estradiol measurement in patients undergoing in vitro fertilization. *Clinica Chimica Acta*, 501(June 2019), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.09.021>
- Geissen, V., Mol, H., Klumpp, E., Umlauf, G., Nadal, M., van der Ploeg, M., van de Zee, S. E. A. T. M., & Ritsema, C. J. (2015). Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *International Soil and Water Conservation Research*, 3(1), 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.iswcr.2015.03.002>
- Genthe, B., Steyn, M., Aneck-hahn, N. H., Van Zijl, C., & De Jager, C. (2010). *THE FEASIBILITY OF A HEALTH RISK ASSESSMENT FRAMEWORK TO DERIVE GUIDELINES FOR OESTROGEN ACTIVITY IN University of Pretoria* (Issue 1749).
- Gerli, S., Gholami, H., Manna, A., Scotto Di Frega, A., Vitiello, C., & Unfer, V. (2000). Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: A comparative, randomized study. *Fertility and Sterility*, 73(1), 85–89. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00447-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00447-1)
- Gerolin, E. R. R. (2008). Ocorrência e remoção de disruptores endócrinos em águas utilizadas para abastecimento público de Campinas e Sumaré - São paulo. *Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo*, 1–185.  
<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/257939>
- Ghiselli, G. (2006). Avaliação das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP). *Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Tese (Doutorado)*, 1–181.  
<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000398476.pdf>
- Goeury, K., Vo Duy, S., Munoz, G., Prévost, M., & Sauvé, S. (2019). Analysis of Environmental Protection Agency priority endocrine disruptor hormones and bisphenol A in tap, surface and wastewater by online concentration liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1591, 87–98.

<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.01.016>

- Goldman, J. M., Laws, S. C., Balchak, S. K., Cooper, R. L., & Kavlock, R. J. (2000). Endocrine-disrupting chemicals: Prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Critical Reviews in Toxicology*, *30*(2), 135–196. <https://doi.org/10.1080/10408440091159185>
- Gomes, J., Costa, R., Quinta-Ferreira, R. M., & Martins, R. C. (2017). Application of ozonation for pharmaceuticals and personal care products removal from water. *Science of the Total Environment*, *586*, 265–283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.216>
- Gomes, J. P. (2018). Análise da ocorrência do hormônio estrogênico  $17\alpha$ -etinilestradiol no lago Paranoá. In *Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz* (Vol. 2, Issue 1, pp. 1–91). <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76887-8%0Ahttp://link.springer.com/10.1007/978-3-319-93594-2%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409517-5.00007-3%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.018%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41559-019-0877-3%0Aht>
- Gong, J., Duan, D., Yang, Y., Ran, Y., & Chen, D. (2016). Seasonal variation and partitioning of endocrine disrupting chemicals in waters and sediments of the Pearl River system, South China. *Environmental Pollution*, *219*, 735–741. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.015>
- González, A., Kroll, K. J., Silva-Sanchez, C., Carriquiriborde, P., Fernandino, J. I., Denslow, N. D., & Somoza, G. M. (2020). Steroid hormones and estrogenic activity in the wastewater outfall and receiving waters of the Chascomús chained shallow lakes system (Argentina). *Science of the Total Environment*, *743*, 140401. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140401>
- Gorga, M., Insa, S., Petrovic, M., & Barceló, D. (2015). Occurrence and spatial distribution of EDCs and related compounds in waters and sediments of Iberian rivers. *Science of the Total Environment*, *503–504*, 69–86. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.037>
- Gorga, M., Petrovic, M., & Barceló, D. (2013). Multi-residue analytical method for the determination of endocrine disruptors and related compounds in river and waste water using dual column liquid chromatography switching system coupled to mass spectrometry.

*Journal of Chromatography A*, 1295, 57–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.04.028>

- Grill, G., Li, J., Khan, U., Zhong, Y., Lehner, B., Nicell, J., & Ariwi, J. (2018). Estimating the eco-toxicological risk of estrogens in China's rivers using a high-resolution contaminant fate model. *Water Research*, 145, 707–720. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.053>
- Guimarães, T. S. (2008). Detecção e quantificação dos hormônios sexuais 17β-estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1) e 17α-etinilestradiol (EE2) em água de abastecimento: Estudo de caso da cidade de São Carlos, com vistas ao saneamento ambiental. *Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação e Área de Concentração Em Hidráulica de Saneamento*, 1–83. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18138/tde-26022009-100015/>
- Gutendorf, B., & Westendorf, J. (2001). Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens. *Toxicology*, 166(1–2), 79–89. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00437-1](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00437-1)
- Gwenzi, W. (2021). Leaving no stone unturned in light of the COVID-19 faecal-oral hypothesis? A water, sanitation and hygiene (WASH) perspective targeting low-income countries. *Science of the Total Environment*, 753, 141751. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141751>
- Häder, D. P., & Erzinger, G. S. (2018). Introduction. In *Bioassays: Advanced Methods and Applications* (pp. 1–20). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811861-0.00001-2>
- Haldar, S. (2019). Bioinformatics methods: Application toward analyses and interpretation of experimental data. In *Advances in Biological Science Research: A Practical Approach* (pp. 1–19). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817497-5.00001-X>
- Hallgren, P., Nicolle, A., Hansson, L. A., Brönmark, C., Nikoleris, L., Hyder, M., & Persson, A. (2014). Synthetic estrogen directly affects fish biomass and may indirectly disrupt aquatic food webs. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(4), 930–936. <https://doi.org/10.1002/etc.2528>
- Hampel, M., Blasco, J., & Martín Díaz, M. L. (2016). Biomarkers and Effects. *Marine Ecotoxicology*, 121–165. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803371-5.00005-9>

- Hanselman, T. A., Graetz, D. A., & Wilkie, A. C. (2003). Manure-Borne Estrogens as Potential Environmental Contaminants: A Review. *Environmental Science and Technology*, 37(24), 5471–5478. <https://doi.org/10.1021/es034410+>
- Harring, N., Jagers, S. C., & Matti, S. (2017). Public support for pro-environmental policy measures: Examining the impact of personal values and ideology. *Sustainability (Switzerland)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/su9050679>
- Hayes, A. W., Wang, T., & Dixon, D. (2020). Principles of biological tests for toxicity. In *Loomis's Essentials of Toxicology* (Fifth, pp. 153–187). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815921-7.00012-0>
- He, K., Hain, E., Timm, A., Tarnowski, M., & Blaney, L. (2019). Occurrence of antibiotics, estrogenic hormones, and UV-filters in water, sediment, and oyster tissue from the Chesapeake Bay. *Science of the Total Environment*, 650, 3101–3109. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.021>
- He, Y., Nurul, S., Schmitt, H., Sutton, N. B., Murk, T. A. J., Blokland, M. H., Rijnaarts, H. H. M., & Langenhoff, A. A. M. (2018). Evaluation of attenuation of pharmaceuticals, toxic potency, and antibiotic resistance genes in constructed wetlands treating wastewater effluents. *Science of the Total Environment*, 631–632, 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.083>
- Hedgespeth, M. L., Sapozhnikova, Y., Pennington, P., Clum, A., Fairey, A., & Wirth, E. (2012). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in treated wastewater discharges into Charleston Harbor, South Carolina. *Science of the Total Environment*, 437, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.076>
- Hernando, M. D., Mezcua, M., Fernández-Alba, A. R., & Barceló, D. (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69(2 SPEC. ISS.), 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.09.037>
- Herrman, J. L., & Younes, M. (1999). Background to the ADI / TDI / PTWI. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 113, 109–113.
- Hibberd, A., Maskaoui, K., Zhang, Z., & Zhou, J. L. (2009). An improved method for the simultaneous analysis of phenolic and steroidal estrogens in water and sediment. *Talanta*, 77(4), 1315–1321. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.09.006>

- Hintemann, T., Schneider, C., Schöler, H. F., & Schneider, R. J. (2006). Field study using two immunoassays for the determination of estradiol and ethinylestradiol in the aquatic environment. *Water Research*, 40(12), 2287–2294. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.04.028>
- Hitchcock, J. N. (2020). Storm events as key moments of microplastic contamination in aquatic ecosystems. *Science of the Total Environment*, 734, 139436. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139436>
- Hohenblum, P., Gans, O., Moche, W., Scharf, S., & Lorbeer, G. (2004). Monitoring of selected estrogenic hormones and industrial chemicals in groundwaters and surface waters in Austria. *Science of the Total Environment*, 333(1–3), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.05.009>
- Hu, X., Liang, Y., Zhao, H., & Zhao, M. (2019). Effects of AT-RvD1 on paraquat-induced acute renal injury in mice. *International Immunopharmacology*, 67(36), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.029>
- Hu, Y., Cheng, H., & Tao, S. (2017). Environmental and human health challenges of industrial livestock and poultry farming in China and their mitigation. In *Environment International* (Vol. 107, pp. 111–130). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.003>
- Huang, B., Tang, J., He, H., Gu, L., & Pan, X. (2019). Ecotoxicological effects and removal of 17 $\beta$ -estradiol in chlorella algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 174, 377–383. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.129>
- Huang, B., Wang, B., Ren, D., Jin, W., Liu, J., Peng, J., & Pan, X. (2013). Occurrence, removal and bioaccumulation of steroid estrogens in Dianchi Lake catchment, China. *Environment International*, 59, 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.018>
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, 45(3), 1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.10.036>
- Huq, F., Obida, M., Bornman, R., Di Lenardo, T., & Chevrier, J. (2020). Associations between prenatal exposure to DDT and DDE and allergy symptoms and diagnoses in the Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment (VHEMBE), South Africa. *Environmental Research*, 185(March), 109366. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109366>

- Ide, A. H., Osawa, R. A., Marcante, L. O., da Costa Pereira, J., & de Azevedo, J. C. R. (2017). Occurrence of Pharmaceutical Products, Female Sex Hormones and Caffeine in a Subtropical Region in Brazil. *Clean - Soil, Air, Water*, 45(9). <https://doi.org/10.1002/clen.201700334>
- Ingold, K., Fischer, M., de Boer, C., & Mollinga, P. P. (2016). Water Management Across Borders, Scales and Sectors: Recent developments and future challenges in water policy analysis. *Environmental Policy and Governance*, 26(4), 223–228. <https://doi.org/10.1002/eet.1713>
- Isobe, T., Shiraishi, H., Yasuda, M., Shinoda, A., Suzuki, H., & Morita, M. (2003). Determination of estrogens and their conjugates in water using solid-phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 984(2), 195–202. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)01851-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01851-4)
- Jackson, L. M., Felgenhauer, B. E., & Klerks, P. L. (2019). Feminization, altered gonadal development, and liver damage in least killifish (*Heterandria formosa*) exposed to sublethal concentrations of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 170(June 2018), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.094>
- Jafari, A. J., Pourkabir Abasabad, R., & Salehzadeh, A. (2009). Endocrine disrupting contaminants in water resources and sewage in Hamadan city OF Iran. *Iranian Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 6(2), 89–96.
- Jarošová, B., Bláha, L., Giesy, J. P., & Hilscherová, K. (2014). What level of estrogenic activity determined by in vitro assays in municipal waste waters can be considered as safe? *Environment International*, 64, 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.009>
- Jeswani, H. K., & Azapagic, A. (2020). Environmental impacts of healthcare and pharmaceutical products: Influence of product design and consumer behaviour. *Journal of Cleaner Production*, 253, 119860. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119860>
- Jiang, R., Liu, J., Huang, B., Wang, X., Luan, T., & Yuan, K. (2020). Assessment of the potential ecological risk of residual endocrine-disrupting chemicals from wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 714, 136689. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136689>
- Jiang, W., Yan, Y., Ma, M., Wang, D., Luo, Q., Wang, Z., & Satyanarayanan, S. K. (2012). Assessment of source water contamination by estrogenic disrupting compounds in China.

*Journal of Environmental Sciences*, 24(2), 320–328. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(11\)60746-8](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(11)60746-8)

Jiménez, V., & Susa, M. S. . R. (2020). Monitoreo de disruptores edocrins hormonales en grifos de agua potable en Bogotá. In *Universidad de los Andes, Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental Bogotá*. <http://hdl.handle.net/1992/44739>

Jin, S., Yang, F., Xu, Y., Dai, H., & Liu, W. (2013). Risk assessment of xenoestrogens in a typical domestic sewage-holding lake in China. *Chemosphere*, 93(6), 892–898. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.05.037>

Johnson, A. C., & Sumpter, J. P. (2001). Removal of endocrine-disrupting chemicals in activated sludge treatment works. *Environmental Science and Technology*, 35(24), 4697–4703. <https://doi.org/10.1021/es010171j>

Jürgens, M. D., Holthaus, K. I. E., Johnson, A. C., Smith, J. J. L., Hetheridge, M., & Williams, R. J. (2002). the Potential for Estradiol and Ethinylestradiol Degradation in English Rivers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(3), 480. [https://doi.org/10.1897/1551-5028\(2002\)021<0480:tpfeae>2.0.co;2](https://doi.org/10.1897/1551-5028(2002)021<0480:tpfeae>2.0.co;2)

Kahl, S., Nivala, J., van Afferden, M., Müller, R. A., & Reemtsma, T. (2017). Effect of design and operational conditions on the performance of subsurface flow treatment wetlands: Emerging organic contaminants as indicators. *Water Research*, 125, 490–500. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.004>

Kanama, K. M., Daso, A. P., Mpenyana-Monyatsi, L., & Coetzee, M. A. A. (2018). Assessment of pharmaceuticals, personal care products, and hormones in wastewater treatment plants receiving inflows from health facilities in North West Province, South Africa. *Journal of Toxicology*, 2018(Table 1). <https://doi.org/10.1155/2018/3751930>

Katsiadaki, I., Williams, T. D., Ball, J. S., Bean, T. P., Sanders, M. B., Wu, H., Santos, E. M., Brown, M. M., Baker, P., Ortega, F., Falciani, F., Craft, J. A., Tyler, C. R., Viant, M. R., & Chipman, J. K. (2010). Hepatic transcriptomic and metabolomic responses in the Stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) exposed to ethinyl-estradiol. *Aquatic Toxicology*, 97(3), 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.07.005>

Kerns, E. H., & Di, L. (2008). Effects of Properties on Biological Assays. *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, 439–452. <https://doi.org/10.1016/B978-012369520-8.50041-3>

- Kim, J. K., Khan, A., Cho, S., Na, J., Lee, Y., Bang, G., Yu, W. J., Jeong, J. S., Jee, S. H., & Park, Y. H. (2019). Effect of developmental exposure to bisphenol A on steroid hormone and vitamin D3 metabolism. *Chemosphere*, 237, 124469. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124469>
- Kim, S. D., Cho, J., Kim, I. S., Vanderford, B. J., & Snyder, S. A. (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Research*, 41(5), 1013–1021. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.06.034>
- Kolodziej, E. P., Harter, T., & Sedlak, D. L. (2004). Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment. *Environmental Science and Technology*, 38(23), 6377–6384. <https://doi.org/10.1021/es049585d>
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*, 36(6), 1202–1211. <https://doi.org/10.1021/es011055j>
- Körner, W., Hanf, V., Schuler, W., Bartsch, H., Zwirner, M., & Hagenmaier, H. (1998). Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere*, 37(9–12), 2395–2407. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00297-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00297-5)
- Kramer, K. (2011). Bioassays for Estrogenic and Androgenic Effects of Water Constituents. *Treatise on Water Science*, 3, 191–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53199-5.00057-9>
- Kramer, V. J., Miles-Richardson, S., Pierens, S. L., & Giesy, J. P. (1998). Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to waterborne 17 $\beta$ -estradiol. *Aquatic Toxicology*, 40(4), 335–360. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(97\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(97)00060-X)
- Kuch, H. M., & Ballschmiter, K. (2001). Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environmental Science and Technology*, 35(15), 3201–3206. <https://doi.org/10.1021/es010034m>
- Kuster, M., López de Alda, M. J., Hernando, M. D., Petrovic, M., Martín-Alonso, J., & Barceló,

- D. (2008). Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *Journal of Hydrology*, 358(1–2), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2008.05.030>
- Laganà, A., Bacaloni, A., De Leva, I., Faberi, A., Fago, G., & Marino, A. (2004). Analytical methodologies for determining the occurrence of endocrine disrupting chemicals in sewage treatment plants and natural waters. *Analytica Chimica Acta*, 501(1), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.09.020>
- Lai, K. M., Johnson, K. L., Scrimshaw, M. D., & Lester, J. N. (2000). Binding of waterborne steroid estrogens to solid phases in river and estuarine systems. *Environmental Science and Technology*, 34(18), 3890–3894. <https://doi.org/10.1021/es9912729>
- Lei, B., Huang, S., Zhou, Y., Wang, D., & Wang, Z. (2009). Levels of six estrogens in water and sediment from three rivers in Tianjin area, China. *Chemosphere*, 76(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.02.035>
- Lewis, K. M., & Archer, R. D. (1979). pKa values of estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 2-methoxyestrone. *Steroids*, 34(5), 485–499. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(79\)80011-2](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(79)80011-2)
- Li, C., Li, Y., Li, X., Ma, X., Ru, S., Qiu, T., & Lu, A. (2021). Veterinary antibiotics and estrogen hormones in manures from concentrated animal feedlots and their potential ecological risks. *Environmental Research*, 198, 110463. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110463>
- Li, Y., Luo, J., & Wan, Y. (2020). Biofouling in sugarcane juice refining by nanofiltration membrane: Fouling mechanism and cleaning. *Journal of Membrane Science*, 612, 118432. <https://doi.org/10.1016/J.MEMSCI.2020.118432>
- Li, Z., Xiang, X., Li, M., Ma, Y., Wang, J., & Liu, X. (2015). Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products and endocrine disrupting chemicals in reclaimed water and receiving groundwater in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 119, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.04.031>
- Lima, D. R. S., Tonucci, M. C., Libânio, M., & de Aquino, S. F. (2017). Fármacos e desreguladores endócrinos em águas Brasileiras: Ocorrência e técnicas de remoção. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, 22(6), 1043–1054.

41522017165207

- Lin, X., Xu, J., Keller, A. A., He, L., Gu, Y., Zheng, W., Sun, D., Lu, Z., Huang, J., Huang, X., & Li, G. (2020). Occurrence and risk assessment of emerging contaminants in a water reclamation and ecological reuse project. *Science of the Total Environment*, 744. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140977>
- Liu, H., Zhang, X., Fang, Y., Fu, C., & Chen, Z. (2021). Trade-off control of organic matter and disinfection by-products in the drinking water treatment chain: Role of pre-ozonation. *Science of The Total Environment*, 770, 144767. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.144767>
- Liu, Y. H., Zhang, S. H., Ji, G. X., Wu, S. M., Guo, R. X., Cheng, J., Yan, Z. Y., & Chen, J. Q. (2017). Occurrence, distribution and risk assessment of suspected endocrine-disrupting chemicals in surface water and suspended particulate matter of Yangtze River (Nanjing section). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 135, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.09.035>
- Liu, Y., Su, W., Zhu, Y., Xiao, L., & Hu, T. (2020). Endocrine disrupting compounds in the middle and lower reaches of the Lhasa River Basin: Occurrence, distribution, and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 727, 138694. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138694>
- Liu, Z. hua, Kanjo, Y., & Mizutani, S. (2009). Removal mechanisms for endocrine disrupting compounds (EDCs) in wastewater treatment — physical means, biodegradation, and chemical advanced oxidation: A review. *Science of The Total Environment*, 407(2), 731–748. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2008.08.039>
- Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D., & Lettieri, T. (2018). Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. In *Joint Research Center* (Issue April). <https://doi.org/10.2760/614367>
- Lopes, L. G. (2007). Estudo sobre a ocorrência de estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal - SP. *Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química*, 1–121. <http://hdl.handle.net/11449/105747>
- Lopes, Laudicéia G., Marchi, M. R. R., Souza, J. B. G., Moura, J. A., Lorenzon, C. S., Cruz, C., & Amaral, L. A. (2010). Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de jaboticabal - São Paulo. *Quimica Nova*, 33(3), 639–643. <https://doi.org/10.1590/S0100->

40422010000300029

- Lu, G., Yan, Z., Wang, Y., & Chen, W. (2011). Assessment of estrogenic contamination and biological effects in Lake Taihu. *Ecotoxicology*, 20(5), 974–981. <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0660-y>
- Lu, J., Wu, J., Zhang, C., & Zhang, Y. (2020). Possible effect of submarine groundwater discharge on the pollution of coastal water: Occurrence, source, and risks of endocrine disrupting chemicals in coastal groundwater and adjacent seawater influenced by reclaimed water irrigation. *Chemosphere*, 250, 126323. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126323>
- Lu, J., Wu, J., Zhang, C., Zhang, Y., Lin, Y., & Luo, Y. (2018). Occurrence, distribution, and ecological-health risks of selected antibiotics in coastal waters along the coastline of China. *Science of the Total Environment*, 644, 1469–1476. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.096>
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. D., Hai, F. I., Zhang, J., Liang, S., & Wang, X. C. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. In *Science of the Total Environment* (Vols. 473–474, pp. 619–641). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>
- Luo, Z., Tu, Y., Li, H., Qiu, B., Liu, Y., & Yang, Z. (2019). Endocrine-disrupting compounds in the Xiangjiang River of China: Spatio-temporal distribution, source apportionment, and risk assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 167(April 2018), 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.053>
- Machado, K. S., Cardoso, F. D., Azevedo, J. C. R., & Braga, C. B. (2014). Ocorrência de hormônios sexuais femininos na bacia do Rio Iguaçu, Curitiba, Estado do Paraná, Brasil. *Acta Scientiarum - Technology*, 36(3), 421–427. <https://doi.org/10.4025/actascitechnol.v36i3.18477>
- Marlatt, V. L., Sun, J., Curran, C. A., Bailey, H. C., Kennedy, C. K., Elphick, J. R., & Martyniuk, C. J. (2014). Molecular responses to 17 $\beta$ -estradiol in early life stage salmonids. *General and Comparative Endocrinology*, 203, 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.03.023>
- Martinovic, D., Hogarth, W. T., Jones, R. E., & Sorensen, P. W. (2007). Environmental

- estrogens suppress hormones, behavior, and reproductive fitness in male fathead minnows. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(2), 271–278. <https://doi.org/10.2307/2402427>
- McKenna, S. T., Birtles, R., Dickens, K., Walker, R. G., Spearpoint, M. J., Stec, A. A., & Hull, T. R. (2018). Flame retardants in UK furniture increase smoke toxicity more than they reduce fire growth rate. *Chemosphere*, 196, 429–439. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.017>
- Metcalfe, C. D., Metcalfe, T. L., Kiparissis, Y., Koenig, B. G., Khan, C., Hughes, R. J., Croley, T. R., March, R. E., & Potter, T. (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(2), 297–308. <https://doi.org/10.1002/etc.5620200210>
- Mnguni, S. B., Schoeman, C., Marais, S. S., Cukrowska, E., & Chimuka, L. (2018). Determination of oestrogen hormones in raw and treated water samples by reverse phase ultra-fast liquid chromatography mass spectrometry – A case study in Johannesburg south, South Africa. *Water SA*, 44(1), 111–117. <https://doi.org/10.4314/wsa.v44i1.13>
- Mohamed, A.-M. O., & Paleologos, E. K. (2018). Emerging Pollutants: Fate, Pathways, and Bioavailability. In *Fundamentals of Geoenvironmental Engineering* (Issue 2010). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804830-6.00010-7>
- Moldovan, Z., Marincas, O., Povar, I., Lupascu, T., Longree, P., Rota, J. S., Singer, H., & Alder, A. C. (2018). Environmental exposure of anthropogenic micropollutants in the Prut River at the Romanian-Moldavian border: a snapshot in the lower Danube river basin. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(31), 31040–31050. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3025-8>
- Molins-Delgado, D., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2016). Ecological risk assessment associated to the removal of endocrine-disrupting parabens and benzophenone-4 in wastewater treatment. *Journal of Hazardous Materials*, 310, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.02.030>
- Moloney, M., Tuck, S., Ramkumar, A., Furey, A., & Danaher, M. (2018). Determination of pyrethrin and pyrethroid residues in animal fat using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the*

*Biomedical and Life Sciences*, 1077–1078, 60–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.022>

Montagner, C. C., & Jardim, W. F. (2011). Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22(8), 1452–1462. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532011000800008>

Moreira, D. S., Aquino, S. F., Afonso, R. J. C. F., Santos, E. P. P. C., & De Pádua, V. L. (2009). Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environmental Technology*, 30(10), 1041–1049. <https://doi.org/10.1080/09593330903052830>

Moreira, E. D. T. (2015). Desenvolvimento e validação de metodologias SPE/HPLC para a determinação de estrógenos e fitoestrogenos em águas superficiais. *Universidade Federal Da Paraíba, Programa de Pós-Graduação Em Química*, 1–110.

Moreira, M., Aquino, S., Coutrim, M., Silva, J., & Afonso, R. (2011). Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESI-LC-IT-TOF/MS). *Environmental Technology*, 32(12), 1409–1417. <https://doi.org/10.1080/09593330.2010.537829>

Mowery, A., Conlin, M., & Clayburgh, D. (2020). Increased risk of head and neck cancer in Agent Orange exposed Vietnam Era veterans. *Oral Oncology*, 100(November 2019), 104483. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104483>

Msigala, S. C., Mabiki, F. P., Styryshave, B., & Mdegela, R. H. (2017). Pollution by endocrine disrupting estrogens in aquatic ecosystems in Morogoro urban and peri-urban areas in Tanzania. *African Journal of Environmental Science and Technology*, 11(2), 122–131. <https://doi.org/10.5897/ajest2016.2234>

Murray, A., Örmeci, B., & Lai, E. P. C. (2017). Use of sub-micron sized resin particles for removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals from water and wastewater. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 51, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.05.033>

Nazari, E., & Suja, F. (2016). Effects of 17 $\beta$ -estradiol (E2) on aqueous organisms and its treatment problem: a review. *Rev Environ Health*, 31(4), 465–491.

- Nelles, J. L., Hu, W. Y., & Prins, G. S. (2011). Estrogen action and prostate cancer. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 6(3), 437–451. <https://doi.org/10.1586/eem.11.20>
- Nelson, J., Bishay, F., van Roodselaar, A., Ikonomou, M., & Law, F. C. P. (2007). The use of in vitro bioassays to quantify endocrine disrupting chemicals in municipal wastewater treatment plant effluents. *Science of The Total Environment*, 374(1), 80–90. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2006.11.031>
- Ng, B., Quinete, N., Maldonado, S., Lugo, K., Purrinos, J., Briceño, H., & Gardinali, P. (2021). Understanding the occurrence and distribution of emerging pollutants and endocrine disruptors in sensitive coastal South Florida Ecosystems. *Science of the Total Environment*, 757, 143720. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143720>
- Nie, M., Yang, Y., Liu, M., Yan, C., Shi, H., Dong, W., & Zhou, J. L. (2014). Environmental estrogens in a drinking water reservoir area in Shanghai: Occurrence, colloidal contribution and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 487(1), 785–791. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.010>
- Nishihama, Y., Tatsuta, N., Iwai-Shimada, M., Nakai, K., Arima, T., Fujiwara, I., Yaegashi, N., Takeuchi, A., & Nakayama, S. F. (2020). The association between gestational use of personal care products and neonatal urological abnormality at birth: The Japan Environment and Children's Study. *Reproductive Toxicology*, 93(April 2019), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.01.005>
- NWQMS. (2008). National Water Quality Management Strategy. *Water*, 37(20), 1–202.
- Olatunji, O. S., Fatoki, O. S., Opeolu, B. O., Ximba, B. J., & Chitongo, R. (2017). Determination of selected steroid hormones in some surface water around animal farms in Cape Town using HPLC-DAD. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(7). <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6070-8>
- Osachoff, H. L., Osachoff, K. N., Wickramaratne, A. E., Gunawardane, E. K., Venturini, F. P., & Kennedy, C. J. (2014). Altered burst swimming in rainbow trout *oncorhynchus mykiss* exposed to natural and synthetic oestrogens. *Journal of Fish Biology*, 85(2), 210–227. <https://doi.org/10.1111/jfb.12403>
- Otomo, J. I. (2010). Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de hormônios, considerados disruptores endócrinos, nas águas destinadas ao

abastecimento público na região do rio Paraíba do Sul, SP. *Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares*, 1–198.  
file:///C:/Users/comum/Downloads/2010OtomoDesenvolvimento.pdf

- Oudejans, L., Mysz, A., Gibb Snyder, E., Wyrzykowska-Ceradini, B., Nardin, J., Tabor, D., Starr, J., Stout, D., & Lemieux, P. (2020). Remediating Indoor Pesticide Contamination from Improper Pest Control Treatments: Persistence and Decontamination Studies. *Journal of Hazardous Materials*, 397(October 2019), 122743. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122743>
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408(24), 6062–6069. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2010.09.026>
- Paraso, M. G. V., Morales, J. K. C., Clavecillas, A. A., & Lola, M. S. E. G. (2017). Estrogenic Effects in Feral Male Common Carp (*Cyprinus carpio*) from Laguna de Bay, Philippines. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 98(5), 638–642. <https://doi.org/10.1007/s00128-017-2060-3>
- Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodriguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management*, 237(February), 408–423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Peng, X., Yu, Y., Tang, C., Tan, J., Huang, Q., & Wang, Z. (2008). Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. *Science of the Total Environment*, 397(1–3), 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.02.059>
- Pereira, A. M. P. T., Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A. (2017). A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 603–604, 226–236. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.022>
- Peterson, E. W., Wicks, C. M., & Kelley, C. A. (2005). Persistence of 17  $\beta$ -estradiol in water and sediment-pore water from cave streams in central Missouri. *Environmental and Engineering Geoscience*, 11(3), 221–228. <https://doi.org/10.2113/11.3.221>

- Pignotti, E., & Dinelli, E. (2018). Distribution and partition of endocrine disrupting compounds in water and sediment: Case study of the Romagna area (North Italy). *Journal of Geochemical Exploration*, 195(February), 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.gexplo.2018.02.008>
- Pivetta, R. C., Rodrigues-Silva, C., Ribeiro, A. R., & Rath, S. (2020). Tracking the occurrence of psychotropic pharmaceuticals in Brazilian wastewater treatment plants and surface water, with assessment of environmental risks. *Science of the Total Environment*, 727, 138661. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138661>
- Pojana, G., Gomiero, A., Jonkers, N., & Marcomini, A. (2007). Natural and synthetic endocrine disrupting compounds (EDCs) in water, sediment and biota of a coastal lagoon. *Environment International*, 33(7), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.003>
- Pollard, A. T., & Morra, M. J. (2017). Estrogens: Properties, Behaviors, and Fate in Dairy Manure-Amended Soils. *Environmental Reviews*, 25(4), 1–45. <https://doi.org/10.1139/er-2017-0005>
- Pontelli, R. C. N., Souza, M. C. O., Fantucci, M. Z., de Andrade, M., & Rocha, E. M. (2019). The role of endocrine disruptors in ocular surface diseases. *Medical Hypotheses*, 122, 157–164. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2018.11.009>
- Praveena, S. M., Lui, T. S., Hamin, N. A., Razak, S. Q. N. A., & Aris, A. Z. (2016). Occurrence of selected estrogenic compounds and estrogenic activity in surface water and sediment of Langat River (Malaysia). *Environmental Monitoring and Assessment*, 188(7). <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5438-5>
- Pusceddu, F. H., Choueri, R. B., Pereira, C. D. S., Cortez, F. S., Santos, D. R. A., Moreno, B. B., Santos, A. R., Rogero, J. R., & Cesar, A. (2018). Environmental risk assessment of triclosan and ibuprofen in marine sediments using individual and sub-individual endpoints. *Environmental Pollution*, 232, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.046>
- Quaas, A. M., & Hansen, K. R. (2016). The role of steroid hormone supplementation in non-assisted reproductive technology treatments for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 106(7), 1600–1607. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.012>
- Rai, P., Singh, S., & Nimesh, S. (2021). Biological assay. *The Design & Development of Novel Drugs and Vaccines*, 203–210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821471-8.00014-3>

- Raimundo, C. C. M. (2011). Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica. *Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química*, 1–172. <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/249643>
- Rajapakse, N., Ong, D., & Kortenkamp, A. (2001). Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal estrogens. *Toxicological Sciences*, 60(2), 296–304. <https://doi.org/10.1093/toxsci/60.2.296>
- Rao, K., Lei, B., Li, N., Ma, M., & Wang, Z. (2013). Determination of estrogens and estrogenic activities in water from three rivers in Tianjin, China. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 25(6), 1164–1171. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(12\)60149-1](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(12)60149-1)
- Reichert, G., Hilgert, S., Fuchs, S., & Azevedo, J. C. R. (2019). Emerging contaminants and antibiotic resistance in the different environmental matrices of Latin America. *Environmental Pollution*, 255. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113140>
- Renwick, A. G. (1995). The Use of an Additional Safety or Uncertainty Factor for Nature of Toxicity in the Estimation of Acceptable Daily Intake and Tolerable Daily Intake Values. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 22(3), 250–261. <https://doi.org/10.1006/rtp.1995.0007>
- Ribeiro, C., Tiritan, M. E., Rocha, E., & Rocha, M. J. (2009). Seasonal and spatial distribution of several endocrine-disrupting compounds in the Douro River estuary, Portugal. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 56(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00244-008-9158-x>
- Rimayi, C., Odusanya, D., Weiss, J. M., de Boer, J., & Chimuka, L. (2018). Contaminants of emerging concern in the Hartbeespoort Dam catchment and the uMngeni River estuary 2016 pollution incident, South Africa. *Science of the Total Environment*, 627, 1008–1017. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.263>
- Rocha, M. J., Cruzeiro, C., Reis, M., Pardal, M. Â., & Rocha, E. (2014). Spatial and seasonal distribution of 17 endocrine disruptor compounds in an urban estuary (Mondego River, Portugal): Evaluation of the estrogenic load of the area. *Environmental Monitoring and Assessment*, 186(6), 3337–3350. <https://doi.org/10.1007/s10661-014-3621-0>
- Rocha, M. J., Cruzeiro, C., & Rocha, E. (2013a). Quantification of 17 endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in the Iberian Ave River and its coastline. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 95(3), 386–399.

<https://doi.org/10.1080/02772248.2013.773002>

- Rocha, M. J., Cruzeiro, C., & Rocha, E. (2013b). Development and validation of a GC-MS method for the evaluation of 17 endocrine disruptor compounds, including phytoestrogens and sitosterol, in coastal waters - Their spatial and seasonal levels in Porto costal region (Portugal). *Journal of Water and Health*, *11*(2), 281–296. <https://doi.org/10.2166/wh.2013.021>
- Rocha, M. J., Cruzeiro, C., Reis, M., Rocha, E., & Pardal, M. (2013c). Determination of seventeen endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in Ria Formosa Lagoon (Portugal). *Environmental Monitoring and Assessment*, *185*(10), 8215–8226. <https://doi.org/10.1007/s10661-013-3168-5>
- Rocha, M. J., Cruzeiro, C., Reis, M., Rocha, E., & Pardal, M. A. (2013d). Determination of 17 endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in the Sado River Estuary (Portugal). *Toxicological and Environmental Chemistry*, *95*(2), 237–253. <https://doi.org/10.1080/02772248.2012.758730>
- Rocha, M. J., Ribeiro, M., Ribeiro, C., Couto, C., Cruzeiro, C., & Rocha, E. (2012). Endocrine disruptors in the Leça River and nearby Porto Coast (NW Portugal): Presence of estrogenic compounds and hypoxic conditions. *Toxicological and Environmental Chemistry*, *94*(2), 262–274. <https://doi.org/10.1080/02772248.2011.644291>
- Rodriguez-Mozaz, S., López De Alda, M. J., & Barceló, D. (2004). Monitoring of estrogens, pesticides and bisphenol A in natural waters and drinking water treatment plants by solid-phase extraction-liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, *1045*(1–2), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.06.040>
- Rodríguez, A., Rosal, R., Perdigón-Melón, J. A., Mezcua, M., Agüera, A., Hernando, M. D., P.Letón, Fernández-Alba, A. R., & García-Calvo, E. (2008). Ozone-Based Technologies in Water.pdf. *Hdb Env Chem*, *5*, 127–175.
- Routledge, E. J., Sheahan, D., Desbrow, C., Brighty, G. C., Waldock, M., & Sumpter, J. P. (1998). Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environmental Science and Technology*, *32*(11), 1559–1565. <https://doi.org/10.1021/es970796a>
- Roy, J. R., Chakraborty, S., & Chakraborty, T. R. (2009). Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans - A review. *Medical Science Monitor*, *15*(6), 137–

- Salla, R. F., Gamero, F. U., Rissoli, R. Z., Dal-Medico, S. E., Castanho, L. M., Carvalho, C. dos S., Silva-Zacarin, E. C. M., Kalinin, A. L., Abdalla, F. C., & Costa, M. J. (2016). Impact of an environmental relevant concentration of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol on the cardiac function of bullfrog tadpoles. In *Chemosphere* (Vol. 144, pp. 1862–1868). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.042>
- Samavat, H., & Kurzer, M. S. (2014). Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Letters*, 356(2), 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.018>
- Sampaio, T. R. (2018). Micropoluentes emergentes em águas de abastecimento público: estratégia analítica para priorização de mananciais e diagnóstico preliminar no DF. *Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação Em Química*, 1–193. <http://repositorio.unb.br/handle/10482/32934>
- Sanches, S., Penetra, A., Rodrigues, A., Ferreira, E., Cardoso, V. V., Benoliel, M. J., Barreto Crespo, M. T., Pereira, V. J., & Crespo, J. G. (2012). Nanofiltration of hormones and pesticides in different real drinking water sources. *Separation and Purification Technology*, 94, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2012.04.003>
- Santos, A. V., Couto, C. F., Lebron, Y. A. R., Moreira, V. R., Foureaux, A. F. S., Reis, E. O., Santos, L. V. de S., de Andrade, L. H., Amaral, M. C. S., & Lange, L. C. (2020). Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in water supply systems in Brazil. *Science of the Total Environment*, 746, 141011. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141011>
- Santos, V. A. (2018). Environmental and human health risk assessment of pharmaceuticals in surface and drinking water treated by conventional and membrane separation processes. *Universidade de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação Em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Dissertação*, 1–128. <http://hdl.handle.net/1843/RAOA-BD2HAC>
- Saqib, M., Vinckier, C., & van der Bruggen, B. (2010). The effect of UF on the efficiency of O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for the removal of organics from surface water. *Desalination*, 260(1–3), 39–42. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.05.003>
- Saravanan, A., Senthil Kumar, P., Jeevanantham, S., Karishma, S., Tajsabreen, B., Yaashikaa, P. R., & Reshma, B. (2021). Effective water/wastewater treatment methodologies for toxic

- pollutants removal: Processes and applications towards sustainable development. *Chemosphere*, 280, 130595. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130595>
- Sarkar, M., Akulwad, A., & Kshirsagar, R. (2018). A novel non-contact bioassay method for quantitative evaluation of vapour phase toxicity of insecticides against mosquitoes. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 21(4), 1315–1320. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2018.10.006>
- Scala-Benuzzi, M. L., Takara, E. A., Alderete, M., Soler-Illia, G. J. A. A., Schneider, R. J., Raba, J., & Messina, G. A. (2018). Ethinylestradiol quantification in drinking water sources using a fluorescent paper based immunosensor. *Microchemical Journal*, 141(March), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.05.038>
- Schwarzenbach, R., Escher, B., Fenner, K., Hofstetter, T., Johnson, A., Gunten, U., & Wehrli, B. (2006). El desafío de los microcontaminantes en los sistemas acuáticos. *Science*, 313(August), 1072–1077. <https://doi.org/10.1126/science.1127291>
- SciCom, S. C. (2019). *Use of the ‘margin of exposure’ (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food* (Issue June). [https://www.favv-afsca.be/scientificcommittee/opinions/2019/\\_documents/Opinion15-2019\\_SciCom2018-12\\_MOEactionlimits.pdf](https://www.favv-afsca.be/scientificcommittee/opinions/2019/_documents/Opinion15-2019_SciCom2018-12_MOEactionlimits.pdf)
- Seki, M., Yokota, H., Matsubara, H., Maeda, M., Tadokoro, H., & Kobayashi, K. (2004). Fish full life-cycle testing for androgen methyltestosterone on medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(3), 774–781. <https://doi.org/10.1897/03-26>
- Shareef, A., Angove, M. J., Wells, J. D., & Johnson, B. B. (2006). Aqueous solubilities of estrone, 17 $\beta$ -estradiol, 17 $\alpha$ - ethinylestradiol, and bisphenol A. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 51(3), 879–881. <https://doi.org/10.1021/je050318c>
- Shepherd, B. O., Erler, D. V., Tait, D. R., van Zwieten, L., Kimber, S., & Eyre, B. D. (2015). Behaviour of estrogenic endocrine-disrupting chemicals in permeable carbonate sands. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(15), 11340–11348. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4238-8>
- Shi, J., Liu, X., Chen, Q., & Zhang, H. (2014). Spatial and seasonal distributions of estrogens and bisphenol A in the Yangtze River Estuary and the adjacent East China Sea. *Chemosphere*, 111, 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.04.046>

- Silva, D. D., Chaves, J. R., Batista, F. B., Teixeira, L. C. G. M., & Mendinca, N. M. (2019). I-221 - Ocorrência de micropoluentes em manancial de captação Reservatório Bolonha Belém/PA. *30º Congresso ABES 2019, Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, 1*, 1–10.
- Singh, S. P., Azua, A., Chaudhary, A., Khan, S., Willett, K. L., & Gardinali, P. R. (2010). Occurrence and distribution of steroids, hormones and selected pharmaceuticals in South Florida coastal environments. *Ecotoxicology, 19*(2), 338–350. <https://doi.org/10.1007/s10646-009-0416-0>
- Snyder, S. A., Keith, T. L., Verbrugge, D. A., Snyder, E. M., Gross, T. S., Kannan, K., & Giesy, J. P. (1999). Analytical methods for detection of selected estrogenic compounds in aqueous mixtures. *Environmental Science and Technology, 33*(16), 2814–2820. <https://doi.org/10.1021/es981294f>
- Sodré, F.F., Montagner, C. C., Locatelli, M. A. F., & Jardim, W. F. (2007). Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology, 2*(2), 187–196. <https://doi.org/10.5132/jbse.2007.02.012>
- Sodré, Fernando F., Pescara, I. C., Montagner, C. C., & Jardim, W. F. (2010). Assessing selected estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal, 96*(1), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2010.02.012>
- Sohrabi, H., Hemmati, A., Majidi, M. R., Eyvazi, S., Jahanban-Esfahlan, A., Baradaran, B., Adlpour-Azar, R., Mokhtarzadeh, A., & de la Guardia, M. (2021). Recent advances on portable sensing and biosensing assays applied for detection of main chemical and biological pollutant agents in water samples: A critical review. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry, 143*, 116344. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116344>
- Song, X., Wen, Y., Wang, Y., Adeel, M., & Yang, Y. (2018). Environmental risk assessment of the emerging EDCs contaminants from rural soil and aqueous sources: Analytical and modelling approaches. *Chemosphere, 198*, 546–555. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.060>
- Stachel, B., Ehrhorn, U., Heemken, O. P., Lepom, P., Reincke, H., Sawal, G., & Theobald, N. (2003). Xenoestrogens in the River Elbe and its tributaries. *Environmental Pollution*,

124(3), 497–507. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(02\)00483-9](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(02)00483-9)

- Stamm, C., Räsänen, K., Burdon, F. J., Altermatt, F., Jokela, J., Joss, A., Ackermann, M., & Eggen, R. I. L. (2016). Unravelling the Impacts of Micropollutants in Aquatic Ecosystems: Interdisciplinary Studies at the Interface of Large-Scale Ecology. *Advances in Ecological Research*, 55, 183–223. <https://doi.org/10.1016/bs.aecr.2016.07.002>
- Starling, M. C. V. M., Amorim, C. C., & Leão, M. M. D. (2019). Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. *Journal of Hazardous Materials*, 372(October 2017), 17–36. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.04.043>
- Sugawara, T. (2011). Screening Systems for Endocrine Disruptors. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 893–902). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382032-7.10068-2>
- Sumpter, J. P. (1995). Feminized responses in fish to environmental estrogens. *Toxicology Letters*, 82–83(C), 737–742. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03517-6](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03517-6)
- Suuronen, J., Sjöblom, S., Tuppurainen, M., Honkanen, R., Rikkonen, T., Kröger, H., & Sirola, J. (2019). Effects of ethinyl estradiol-containing oral contraception and other factors on body composition and muscle strength among young healthy females in Finland—A cross-sectional study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 232, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.015>
- Ternes, T. A., Stumpf, M., Mueller, J., Haberer, K., Wilken, R. D., & Servos, M. (1999). Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment*, 225(1–2), 81–90. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(98\)00334-9](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00334-9)
- Thorpe, K. L., Cummings, R. I., Hutchinson, T. H., Scholze, M., Brighty, G., Sumpter, J. P., & Tyler, C. R. (2003). Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environmental Science and Technology*, 37(6), 1142–1149. <https://doi.org/10.1021/es0201348>
- Toledo, G. de A., Cohen, S. C., Kligerman, D. C., & Saggiaro, E. M. (2020). Cidade do Rio de Janeiro (RJ) sustentável? Análise da evolução do planejamento para o Esgotamento Sanitário. *Saúde Em Debate*, 44(124), 234–250. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012417>

- Torres, N. H., Aguiar, M. M., Ferreira, L. F. R., Américo, J. H. P., Machado, Â. M., Cavalcanti, E. B., & Tornisielo, V. L. (2015). Detection of hormones in surface and drinking water in Brazil by LC-ESI-MS/MS and ecotoxicological assessment with *Daphnia magna*. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187(6). <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4626-z>
- Tosun, J., Schaub, S., & Fleig, A. (2020). What determines regulatory preferences? Insights from micropollutants in surface waters. *Environmental Science and Policy*, 106(February), 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2020.02.001>
- Touraud, E., Roig, B., Sumpter, J. P., & Coetsier, C. (2011). Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(6), 437–441. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.003>
- Tousova, Z., Oswald, P., Slobodnik, J., Blaha, L., Muz, M., Hu, M., Brack, W., Krauss, M., Di Paolo, C., Tarcai, Z., Seiler, T. B., Hollert, H., Koprivica, S., Ahel, M., Schollée, J. E., Hollender, J., Suter, M. J. F., Hidas, A. O., Schirmer, K., ... Schulze, T. (2017). European demonstration program on the effect-based and chemical identification and monitoring of organic pollutants in European surface waters. *Science of the Total Environment*, 601–602, 1849–1868. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.032>
- Tran, T. K. A., Yu, R. M. K., Islam, R., Nguyen, T. H. T., Bui, T. L. H., Kong, R. Y. C., O'Connor, W. A., Leusch, F. D. L., Andrew-Priestley, M., & MacFarlane, G. R. (2019). The utility of vitellogenin as a biomarker of estrogenic endocrine disrupting chemicals in molluscs. *Environmental Pollution*, 248, 1067–1078. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.02.056>
- Tröger, R., Klöckner, P., Ahrens, L., & Wiberg, K. (2018). Micropollutants in drinking water from source to tap - Method development and application of a multiresidue screening method. *Science of The Total Environment*, 627, 1404–1432. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2018.01.277>
- Tröger, R., Ren, H., Yin, D., Postigo, C., Nguyen, P. D., Baduel, C., Golovko, O., Been, F., Joerss, H., Boleda, M. R., Polesello, S., Roncoroni, M., Taniyasu, S., Menger, F., Ahrens, L., Yin Lai, F., & Wiberg, K. (2021). What's in the water? – Target and suspect screening of contaminants of emerging concern in raw water and drinking water from Europe and Asia. *Water Research*, 198, 117099. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117099>

- U.S. EPA. (2011). *EPA-600-R-090-052F, Exposure Factors Handbook, 2011 Edition*. (Issue September). [www.epa.gov](http://www.epa.gov)
- U.S. EPA, U. S. E. P. A. (2018). *2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables* (Issues 822-F-18-001 Office). <https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>
- United States Environmental Protection Agency. (2002). Methods for Measuring the Acute Toxicity of Effluents and Receiving Waters to Freshwater and Marine Organisms Fifth Edition October 2002. *Environmental Protection, October*, 266.
- US EPA. (2012). Quantitative Risk Assessment Calculations. *EPA Sustainable Futures - P2 Framework Manual 2012 EPA-748-B12-001*, 1–11.
- Valbonesi, P., Profita, M., Vasumini, I., & Fabbri, E. (2021). Contaminants of emerging concern in drinking water: Quality assessment by combining chemical and biological analysis. *Science of the Total Environment*, 758, 143624. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143624>
- Van Zijl, M. C., Aneck-Hahn, N. H., Swart, P., Hayward, S., Genthe, B., & De Jager, C. (2017a). Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. *Chemosphere*, 186, 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.130>
- Van Zijl, M. C., Aneck-Hahn, N. H., Swart, P., Hayward, S., Genthe, B., & De Jager, C. (2017b). Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. *Chemosphere*, 186, 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.130>
- Vanderford, B. J., Pearson, R. A., Rexing, D. J., & Snyder, S. A. (2003). Analysis of Endocrine Disruptors, Pharmaceuticals, and Personal Care Products in Water Using Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 75(22), 6265–6274. <https://doi.org/10.1021/ac034210g>
- Vethaak, A. D., Lahr, J., Schrap, S. M., Belfroid, A. C., Rijs, G. B. J., Gerritsen, A., De Boer, J., Bulder, A. S., Grinwis, G. C. M., Kuiper, R. V., Legler, J., Murk, T. A. J., Peijnenburg, W., Verhaar, H. J. M., & De Voogt, P. (2005). An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands. *Chemosphere*, 59(4), 511–524. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.12.053>

- Viganò, L., Mandich, A., Benfenati, E., Bertolotti, R., Bottero, S., Porazzi, E., & Agradi, E. (2006). Investigating the estrogenic risk along the River Po and its intermediate section. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, *51*(4), 641–651. <https://doi.org/10.1007/s00244-005-0129-1>
- Vilela, C. L. S., Bassin, J. P., & Peixoto, R. S. (2018). Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environmental Pollution*, *235*, 546–559. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098>
- Voisin, A. S., Kültz, D., & Silvestre, F. (2019). Early-life exposure to the endocrine disruptor 17- $\alpha$ -ethinylestradiol induces delayed effects in adult brain, liver and ovotestis proteomes of a self-fertilizing fish. *Journal of Proteomics*, *194*(June), 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.12.008>
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C., & Grenier-Loustalot, M. F. (2011). Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Letters*, *9*(1), 103–114. <https://doi.org/10.1007/s10311-009-0253-7>
- Vymazal, J. (2009). The use constructed wetlands with horizontal sub-surface flow for various types of wastewater. In *Ecological Engineering* (Vol. 35, Issue 1, pp. 1–17). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2008.08.016>
- Wang, J., & Zhu, Y. (2017). Occurrence and risk assessment of estrogenic compounds in the East Lake, China. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *52*(March), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.03.018>
- Wang, Lei, Yang, J., Wang, J., Raza, W., Liu, G., Lu, J., & Zhang, Y. (2020). Microwave synthesis of NaA zeolite membranes on coarse macroporous  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> tubes for desalination. *Microporous and Mesoporous Materials*, *306*, 110360. <https://doi.org/10.1016/J.MICROMESO.2020.110360>
- Wang, Li, Ying, G. G., Chen, F., Zhang, L. J., Zhao, J. L., Lai, H. J., Chen, Z. F., & Tao, R. (2012). Monitoring of selected estrogenic compounds and estrogenic activity in surface water and sediment of the Yellow River in China using combined chemical and biological tools. *Environmental Pollution*, *165*, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.10.005>
- Wang, P., Wang, F., Jiang, H., Zhang, Y., Zhao, M., Xiong, R., & Ma, J. (2020). Strong improvement of nanofiltration performance on micropollutant removal and reduction of

- membrane fouling by hydrolyzed-aluminum nanoparticles. *Water Research*, 175, 115649. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2020.115649>
- Wang, S., Zhu, Z., He, J., Yue, X., Pan, J., & Wang, Z. (2018). Steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) in surface water of Bahe River, China: Distribution, bioaccumulation, risk assessment and estrogenic effect on *Hemiculter leucisculus*. *Environmental Pollution*, 243, 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.08.063>
- Wee, S. Y., & Aris, A. Z. (2017). Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. In *Environment International* (Vol. 106, pp. 207–233). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.004>
- Wee, S. Y., Aris, A. Z., Yusoff, F. M., & Praveena, S. M. (2019). Occurrence and risk assessment of multiclass endocrine disrupting compounds in an urban tropical river and a proposed risk management and monitoring framework. *Science of the Total Environment*, 671, 431–442. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.243>
- Wee, S. Y., Aris, A. Z., Yusoff, F. M., & Praveena, S. M. (2020). Occurrence of multiclass endocrine disrupting compounds in a drinking water supply system and associated risks. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74061-5>
- Wee, S. Y., Aris, A. Z., Yusoff, F. M., & Praveena, S. M. (2021). Tap water contamination: Multiclass endocrine disrupting compounds in different housing types in an urban settlement. *Chemosphere*, 264, 128488. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128488>
- Wenzel, A., Müller, J., & Ternes, T. (2003). *Study on endocrine disruptors in drinking water* (Issue Final Report (ENV.D.1/ETU/2000/0083)).
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., & Wert, E. (2005). Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science and Technology*, 39(17), 6649–6663. <https://doi.org/10.1021/es0484799>
- WHO, W. H. O. (2011). Pharmaceuticals in Drinking Water. In *Encyclopedia of Environmental Health*.
- WHO, W. H. O. (2012). Endocrine Disrupting Chemicals. What? Where? In *Analysis of Endocrine Disrupting Compounds in Food*. © United Nations Environment Programme

- and the World Health Organization, 2013. <https://doi.org/10.1002/9781118346747.ch1>
- WHO, W. H. O. (2017). *Guidelines for Drinking-water Quality FOURTH*.
- Williams, R. J., Johnson, A. C., Smith, J. J. L., & Kanda, R. (2003). Steroid estrogens profiles along river stretches arising from sewage treatment works discharges. *Environmental Science and Technology*, 37(9), 1744–1750. <https://doi.org/10.1021/es0202107>
- Wocławek-Potocka, I., Mannelli, C., Boruszewska, D., Kowalczyk-Zieba, I., Waśniewski, T., & Skarzyński, D. J. (2013). Diverse effects of phytoestrogens on the reproductive performance: Cow as a model. *International Journal of Endocrinology*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/650984>
- Woods, M., & Kumar, A. (2011). Vitellogenin induction by 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol in male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*). In *Environmental Toxicology and Chemistry* (Vol. 30, Issue 11, pp. 2620–2627). <https://doi.org/10.1002/etc.660>
- Wu, C. C., Shields, J. N., Akemann, C., Meyer, D. N., Connell, M., Baker, B. B., Pitts, D. K., & Baker, T. R. (2021). The phenotypic and transcriptomic effects of developmental exposure to nanomolar levels of estrone and bisphenol A in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 757, 143736. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143736>
- WWAP. (2021). O valor da água. *World Water Assessment Programme UNESCO, Relatório Mundial Das Nações Unidas Sobre Desenvolvimento Dos Recursos Hídricos*, 1–11. [www.unesco.org/water/wwap](http://www.unesco.org/water/wwap)
- WWAP, U. N. W. W. A. P. (2017). The United Nations World Water Development Report 2017. Wastewater: The Untapped Resource. Paris, UNESCO. In *The United Nations World Water Development Report 2017. Wastewater: The Untapped Resource. Paris, UNESCO* (Vol. 53, Issue 9).
- Xie, Z., Lu, G., Liu, J., Yan, Z., Ma, B., Zhang, Z., & Chen, W. (2015). Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere*, 138, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.05.086>
- Xu, Fei, Chen, J., Kalytchuk, S., Chu, L., Shao, Y., Kong, D., Chu, K. H., Sit, P. H. L., & Teoh, W. Y. (2017). Supported gold clusters as effective and reusable photocatalysts for the

- abatement of endocrine-disrupting chemicals under visible light. *Journal of Catalysis*, 354, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2017.07.027>
- Xu, Feiran, & Gonzalez de Mejia, E. (2021). Methodologies for bioactivity assay: animal study. In *Biologically Active Peptides* (pp. 191–220). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821389-6.00022-4>
- Xu, Y., Luo, F., Pal, A., Gin, K. Y. H., & Reinhard, M. (2011). Occurrence of emerging organic contaminants in a tropical urban catchment in Singapore. *Chemosphere*, 83(7), 963–969. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.029>
- Yan, Z., Lu, G., Liu, J., & Jin, S. (2012). An integrated assessment of estrogenic contamination and feminization risk in fish in Taihu Lake, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 84, 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.08.010>
- Yan, Z., Yang, X., Lu, G., Liu, J., Xie, Z., & Wu, D. (2014). Potential environmental implications of emerging organic contaminants in Taihu Lake, China: Comparison of two ecotoxicological assessment approaches. *Science of the Total Environment*, 470–471, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.092>
- Yang, J., Li, H., Ran, Y., & Chan, K. (2014). Distribution and bioconcentration of endocrine disrupting chemicals in surface water and fish bile of the Pearl River Delta, South China. *Chemosphere*, 107, 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.048>
- Yang, Y., Cao, X., Zhang, M., & Wang, J. (2015). Occurrence and distribution of endocrine-disrupting compounds in the Honghu Lake and East Dongting Lake along the Central Yangtze River, China. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(22), 17644–17652. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4980-y>
- Yi, G., Xu, X., Abraham, S., Petersen, S., Guo, H., Ortega, N., Shankar, P., & Manjunath, N. (2017). A DNA Vaccine Protects Human Immune Cells against Zika Virus Infection in Humanized Mice. *EBioMedicine*, 25, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.006>
- Ying, G. G., Kookana, R. S., Kumar, A., & Mortimer, M. (2009). Occurrence and implications of estrogens and xenoestrogens in sewage effluents and receiving waters from South East Queensland. *Science of the Total Environment*, 407(18), 5147–5155. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.002>
- Ying, G. G., Kookana, R. S., & Ru, Y. J. (2002). Occurrence and fate of hormone steroids in

- the environment. *Environment International*, 28(6), 545–551.  
[https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(02\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(02)00075-2)
- Yoon, Y., Ryu, J., Oh, J., Choi, B. G., & Snyder, S. A. (2010). Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). *Science of the Total Environment*, 408(3), 636–643.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.049>
- You, Q., Zhang, X., Wu, F. G., & Chen, Y. (2019). Colorimetric and test stripe-based assay of bacteria by using vancomycin-modified gold nanoparticles. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 281(July 2018), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.103>
- Yu, H., & Cao, W. (2016). Assessment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) of Dalong Lake in Xuzhou by concentration monitoring and bio-effects monitoring process. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 43, 209–215.  
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.03.015>
- Yuan, X., Li, T., Zhou, L., & Zhao, X. (2014). Characteristics and Risk Assessment of Estrogenic Compounds in Rivers of Southern Jiangsu Province, China. *IERI Procedia*, 9, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.ieri.2014.09.059>
- Yunes, J. S. (2018). Cyanobacterial Toxins. In *Cyanobacteria: From Basic Science to Applications* (pp. 443–458). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814667-5.00022-2>
- Zacharewski, T. (1997). In vitro bioassays for assessing estrogenic substances. *Environmental Science and Technology*, 31(3), 613–623. <https://doi.org/10.1021/es960530o>
- Zannoni, R., Fantini, F., Haruni, M., Abu Ihweig, T., & Boari, G. (1985). Reverse osmosis desulphation pretreatment: new prototype application. *Desalination*, 54(C), 333–342.  
[https://doi.org/10.1016/0011-9164\(85\)80028-X](https://doi.org/10.1016/0011-9164(85)80028-X)
- Zhang, S., Zhang, Q., Darisaw, S., Ehie, O., & Wang, G. (2007). Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA. *Chemosphere*, 66(6), 1057–1069.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.06.067>
- Zhang, X., Gao, Y., Li, Q., Li, G., Guo, Q., & Yan, C. (2011). Estrogenic compounds and

- estrogenicity in surface water, sediments, and organisms from Yundang Lagoon in Xiamen, China. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61(1), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9588-0>
- Zhang, X., Zhang, D., Zhang, H., Luo, Z., & Yan, C. (2012). Occurrence, distribution, and seasonal variation of estrogenic compounds and antibiotic residues in Jiulongjiang River, South China. *Environmental Science and Pollution Research*, 19(5), 1392–1404. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-0818-z>
- Zhang, Y., & Zhou, J. L. (2005). Removal of estrone and 17 $\beta$ -estradiol from water by adsorption. *Water Research*, 39(16), 3991–4003. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.07.019>
- Zhang, Y., & Zhou, J. L. (2008). Occurrence and removal of endocrine disrupting chemicals in wastewater. *Chemosphere*, 73(5), 848–853. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.001>
- Zhao, L., Li, R., Xu, R., Si, D., Shang, Y., Ye, H., Zhang, Y., Ye, H., & Xin, Q. (2020). Antifouling slippery liquid-infused membrane for separation of water-in-oil emulsions. *Journal of Membrane Science*, 611, 118289. <https://doi.org/10.1016/J.MEMSCI.2020.118289>
- Zhao, Y., Li, D., Zhang, Z., & Pan, L. (2019). In vitro recombinant yeast assay reveals the binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and aryl hydrocarbon receptor (AhR) from scallop *Chlamys farreri*. *Toxicology in Vitro*, 59, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.003>
- Zheng, G., Li, Z., Duan, Q., Cheng, K., He, Y., Huang, S., Zhang, H., Jiang, Y., Jia, Y., & Sun, H. (2020). Two quenching groups are better than one: A robust strategy for constructing HOCl fluorescent probe with minimized background fluorescence and ultra-high sensitivity and its application of HOCl imaging in living cells and tissues. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 310, 127890. <https://doi.org/10.1016/J.SNB.2020.127890>
- Zhong, R., Zou, H., Gao, J., Wang, T., Bu, Q., Wang, Z. L., Hu, M., & Wang, Z. (2021). A critical review on the distribution and ecological risk assessment of steroid hormones in the environment in China. *Science of the Total Environment*, 786, 147452. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147452>
- Zhou, L. J., Zhang, B. B., Zhao, Y. G., & Wu, Q. L. (2016). Occurrence, spatiotemporal

- distribution, and ecological risks of steroids in a large shallow Chinese lake, Lake Taihu. *Science of the Total Environment*, 557–558, 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.059>
- Zhou, X., Lian, Z., Wang, J., Tan, L., & Zhao, Z. (2011). Distribution of estrogens along Licun River in Qingdao, China. *Procedia Environmental Sciences*, 10(PART C), 1876–1880. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2011.09.293>
- Zimmermann, J., Halloran, L. J. S., & Hunkeler, D. (2020). Tracking chlorinated contaminants in the subsurface using compound-specific chlorine isotope analysis: A review of principles, current challenges and applications. *Chemosphere*, 244, 125476. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.125476>
- Zini, L. B., & Gutterres, M. (2021). Chemical contaminants in Brazilian drinking water: a systematic review. *Journal of Water and Health*. <https://doi.org/10.2166/wh.2021.264>
- Zou, E. (2019). Aquatic Invertebrate Endocrine Disruption. *Encyclopedia of Animal Behavior*, 470–482. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.01045-1>
- Zou, E. (2020). Invisible endocrine disruption and its mechanisms: A current review. *General and Comparative Endocrinology*, 293(March), 113470. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113470>
- Zuo, Y., Zhang, K., & Deng, Y. (2006). Occurrence and photochemical degradation of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in Acushnet River Estuary. In *Chemosphere* (Vol. 63, Issue 9, pp. 1583–1590). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.08.063>
- Zyoud, A. H., Zubi, A., Hejjawi, S., Zyoud, S. H., Helal, M. H., Zyoud, S. H., Qamhieh, N., Hajamohideen, A. R., & Hilal, H. S. (2020). Removal of acetaminophen from water by simulated solar light photodegradation with ZnO and TiO<sub>2</sub> nanoparticles: Catalytic efficiency assessment for future prospects. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(4), 104038. <https://doi.org/10.1016/J.JECE.2020.104038>

