

VI - 647 - COMPOSTOS ESTROGÊNICOS EM ÁGUA PARA ABASTECIMENTO HUMANO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE RISCO PARA BPA E NP

Gemima Santos Arcanjo⁽¹⁾

Engenheira Ambiental, Mestre e Doutora em Engenharia Civil pela Universidade Federal de Viçosa, Professora Adjunta no Departamento de Engenharia Ambiental da Universidade Federal da Bahia.

Deisi Nunes de Souza⁽²⁾

Engenheira Ambiental e Sanitarista pela Universidade Federal de Sergipe. Mestranda do Programa de Mestrado em Meio Ambiente, Águas e Saneamento da Universidade Federal da Bahia.

Endereço⁽¹⁾: Rua Professor Aristides Novis, Número 02, Escola Politécnica da Universidade Federal da Bahia, Federação - Salvador – Bahia – Brasil - CEP: 40210-613 - País - Tel: +55 (71) 3283-9452 - e-mail: gemima.arcanjo@ufba.br.

RESUMO

A degradação ambiental oriunda dos contaminantes de preocupação emergente, sobretudo dos desreguladores endócrinos, refere-se a um problema de segurança e sustentabilidade dos sistemas de tratamento e distribuição de água para abastecimento humano. Um dos efeitos de maior preocupação dos desreguladores endócrinos é a atividade estrogênica, provocada por compostos capazes de imitar a atividade do hormônio natural feminino 17 β -estradiol (E2). O objetivo deste trabalho foi realizar a análise de risco à saúde humana (não-carcinogênico e carcinogênico) e da atividade estrogênica provenientes da contaminação pelos compostos estrogênicos bisfenol A (BPA) e nonilfenol (NP), via água de abastecimento humano. Para isso foi construído um banco de dados das concentrações dos compostos quantificados em amostras ambientais reais de água de abastecimento humano por todo o mundo, através de uma revisão sistemática da literatura. No que diz respeito ao BPA as concentrações variaram entre 0,7 e 23504 ng/L, enquanto para o NP variaram entre 1,2 e 355,89 ng/L. O risco à saúde humana não carcinogênico e o risco da atividade estrogênica de ambos os compostos foi classificado como insignificante e baixo. O risco carcinogênico para todos os estudos avaliados não apresentou risco carcinogênico inaceitável. A análise de risco indicou que as baixas concentrações do BPA e NP não apresentam risco considerável à saúde humana, devido ao fato da potência relativa desses compostos serem baixas. No entanto, é importante destacar que, para as amostras como mais de um composto, deve-se calcular o risco da atividade estrogênica da mistura, uma vez que a presença de mais de um composto na amostra pode alterar o risco da atividade estrogênica.

PALAVRAS-CHAVE: Atividade Estrogênica, Água Potável, Compostos Estrogênicos, Revisão Sistemática e Análise de Risco.

INTRODUÇÃO

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

Os DE são responsáveis por alterações nos sistemas endócrinos de animais e seres humanos, afetando diversos mecanismos essenciais de desenvolvimento, reprodução e sobrevivência (LINTELMANN *et al.* 2003). Uma das principais vias de condução desses contaminantes no meio ambiente é através dos sistemas convencionais de tratamento de efluentes e de água, onde não são devidamente monitorados e/ou eficientemente removidos,

devido ao fato, principalmente, de serem substâncias pouco regulamentadas na maioria dos países (SILVA, 2015).

O efeito de maior preocupação dos DE é a atividade estrogênica, provocada por compostos capazes de imitar a atividade do hormônio natural feminino 17β -estradiol (E2), o que pode provocar o aumento de doenças cardiovasculares e do risco de câncer de mama e próstata em seres humanos e a alteração de características reprodutivas em espécies de animais aquáticos (SOUZA, *et al.*, 2012). Alguns dos compostos com potencial de atividade estrogênica mais conhecidos são os hormônios naturais E2, estrona e estriol, o hormônio sintético 17α -etinilestradiol, e substâncias como genisteína, nonilfenol (NP) e bisfenol A (BPA) (RUTISHAUSER *et al.*, 2004).

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

Portanto, o presente trabalho está inserido no cerne da problemática dos compostos estrogênicos biodisponíveis na água destinada ao consumo humano, em especial do BPA e NP, assumindo que: a identificação desses compostos no ambiente obteve um recente diagnóstico quanto à magnitude dos efeitos adversos da atividade estrogênica aos diferentes organismos; esses contaminantes de preocupação emergente ainda não são regulamentados por instrumentos legais de qualidade da água no Brasil e na maioria dos países; os compostos estrogênicos são pouco monitorados e não são removidos eficientemente nos sistemas convencionais de tratamento de efluente e de água; a documentação sobre a classificação do risco à saúde humana dos contaminantes BPA e NP é escassa.

OBJETIVO(S)

O objetivo geral deste trabalho foi realizar a avaliação quantitativa de risco à saúde humana (não carcinogênico e carcinogênico) e da atividade estrogênica proveniente da contaminação pelos compostos estrogênicos BPA e NP, via água de abastecimento humano.

Os objetivos específicos foram:

- Realizar levantamento sobre a ocorrência dos compostos estrogênicos BPA e NP em água para abastecimento humano por todo o mundo, através de uma revisão sistemática da literatura;
- Identificar a concentração ambiental real dos compostos estrogênicos BPA e NP em amostras de água de abastecimento humano, por país;
- Determinar o risco à saúde humana (não carcinogênico e carcinogênico) em água de abastecimento humano;
- Determinar o risco da atividade estrogênica de BPA e NP à saúde humana.

METODOLOGIA

A primeira etapa consistiu em uma revisão sistemática para extração de informações e construção de um banco de dados das concentrações dos compostos BPA e NP. Na segunda etapa, foram realizados os cálculos e classificações dos riscos para cada composto.

A revisão sistemática foi conduzida com apoio da ferramenta *StArt* (*State of the Art through Systematic Review*), desenvolvida pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) (MONTEBELO *et al.*, 2010) e dividida em três etapas: planejamento, execução e sumarização. A fase de planejamento consistiu no preenchimento de protocolo com informações detalhadas da revisão sistemática, como objetivo, bases de dados, palavras-chave, método de pesquisa e critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos selecionados para a revisão sistemática consistiram, exclusivamente, em artigos científicos disponíveis nas bases de dados *Web of Science*, *SCOPUS* e *PubMED*, que realizaram a quantificação dos compostos BPA e NP em amostras reais de água de abastecimento humano, no período entre os anos 2012 e 2022. Na etapa de execução, após a importação dos artigos científicos para a ferramenta *StArt*,

foi feita a análise parcial e integral dos trabalhos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Já na de sumarização, viabilizou-se a sintetização das informações dos estudos e dos dados extraídos, bem como a geração de gráficos da relação entre as bases de dados utilizadas e os artigos científicos incluídos, excluídos e duplicados, nas diferentes fases da execução.

A partir das concentrações extraídas foram calculados para os compostos estrogênicos BPA e NP o risco não carcinogênico e carcinogênico à saúde humana e o risco da atividade estrogênica, determinada através da concentração equivalente de E2 (EEQ) dos compostos selecionados, como apresentado pela Figura 1. Entretanto, como não há na literatura dados do risco carcinogênico do BPA e do NP, esse risco foi calculado a partir da EEQ de cada um dos compostos. Os riscos dos compostos foram obtidos através da avaliação quantitativa de risco.

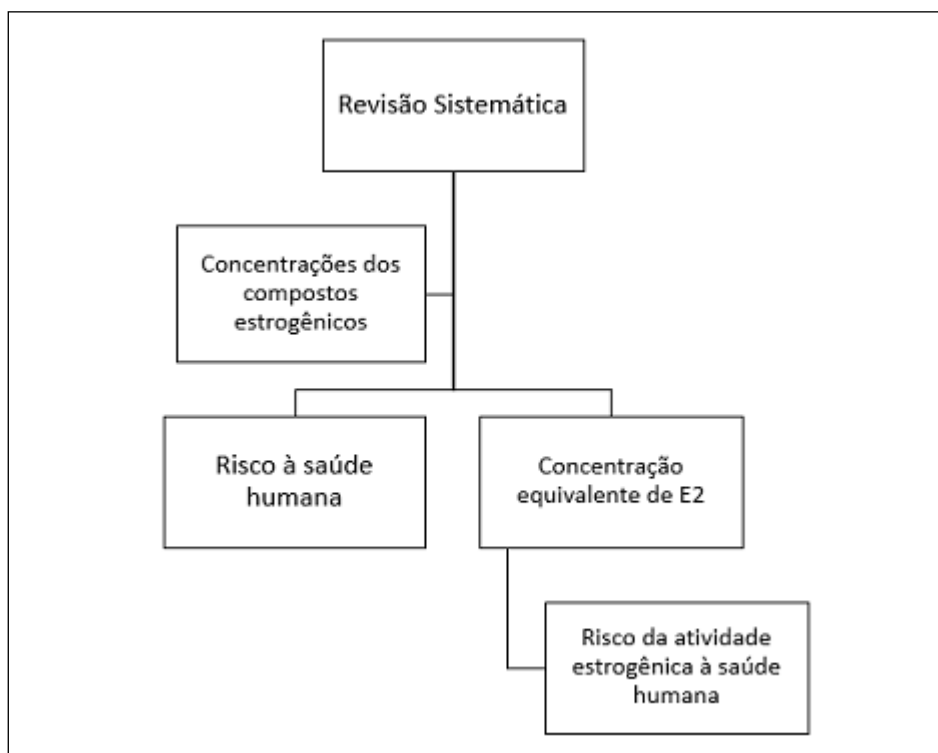


Figura 1: Fluxograma da metodologia utilizada.

Para o risco à saúde humana não carcinogênico foi estimado o quociente de perigo (HQ), através da relação entre a concentração ambiental medida do composto (MEC), com base na revisão sistemática, e o nível de referência de água potável (DWGL), através da equação 1 (USEPA, 1997).

$$HQ = \frac{MEC}{DWGL} \quad \text{equação (1)}$$

A equação 2 mostra como foi obtido o DWGL, a partir de variáveis como ingestão diária tolerável de cada composto (TDI), peso corporal (BW), fator de contribuição relativa da exposição à água (f) e entrada diária (DI) (WHO, 2017). A Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) (2017) adota os seguintes valores para adultos: BW = 60 kg; f = 0,2 e DI = 2 L d⁻¹.

$$DWGL = \frac{TDI \cdot BW \cdot f}{DI} \quad \text{equação (2)}$$

Considerando que os compostos estrogênicos em questão não possuem, na maioria dos países, valor máximo permitido de ingestão na água potável, o TDI foi obtido através da equação 3, isto é, a razão entre o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) e o fator de incerteza (UF), correspondente ao valor de 100 (WHO, 2017). Os valores de NOAEL utilizados para o BPA e NP foram de 5 mg/kg/dia e 15 mg/kg/dia,

respectivamente (TYL *et al.*, 2002; TYL *et al.*, 2006). O HQ foi classificado como insignificante ($HQ < 10^{-2}$), baixo ($10^{-2} \leq HQ < 10^{-1}$), médio ($10^{-1} \leq HQ \leq 10^0$), ou alto ($HQ > 10^0$) (USEPA, 2001).

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

Para o risco da atividade estrogênica foi calculada a EEQ para BPA e NP, a partir da MEC e da potência relativa (PR) de ambos os compostos, através da equação 4. Os valores utilizados de PR para BPA e NP foram, respectivamente, $1,1 \cdot 10^{-4}$ e $1,8 \cdot 10^{-5}$ (BECK; BRUHN; GANDRASS, 2006; RUTISHAUSER *et al.*, 2004).

$$EEQ = MEC \cdot PR \quad \text{equação (4)}$$

Posteriormente, o risco da atividade estrogênica (HQ_{EEQ}) foi calculado a partir da EEQ, conforme equação 5.

$$HQ_{EEQ} = \frac{EEQ_i}{DWGL} \quad \text{equação (5)}$$

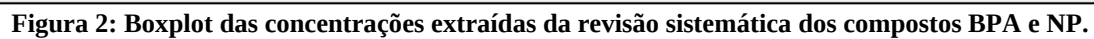
Para o risco à saúde humana carcinogênico foi calculado o risco carcinogênico incremental ao longo da vida (ILCR), considerando a EEQ. A equação 6 mostra como foi obtido o ILCR a partir dos parâmetros de entrada diária (DI), frequência de exposição (EF), duração da exposição ao longo da vida (ED), fator de inclinação do câncer (CSF) e tempo médio (AT) (USEPA, 2001). A USEPA (2001) adota os seguintes valores: BW = 60 kg; EF = 365 dias ano⁻¹; ED = 70 anos e AT = 25500 dias. Para o E2 o CSF corresponde a $39 \cdot 10^{-6}$ kg*dia/ng (CALIFORNIA EPA, 1992). O ILCR foi classificado como insignificante, se $ILCR < 10^{-6}$, aceitável, se $10^{-6} \leq ILCR \leq 10^{-4}$, ou inaceitável, se $ILCR > 10^{-4}$ (USEPA, 2001).

$$ILCR = \frac{MEC \cdot DI \cdot EF \cdot ED \cdot CSF}{BW \cdot AT} \quad \text{equação (6)}$$

RESULTADOS OBTIDOS

Com a busca nas bases de dados foram importados à ferramenta *StArt* o total de 398 artigos científicos, correspondentes a 321 da base de dados *Web of Science*, 61 da *SCOPUS* e 16 da *PubMED*. Na fase de seleção, isto é, leitura do resumo e aplicação dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), os artigos científicos foram classificados como aceitos, rejeitados e duplicados, correspondendo nessa fase a 130, 256 e 12 artigos, respectivamente. Na fase de extração, os trabalhos selecionados como aceitos (130) foram submetidos à avaliação na íntegra e classificados com base nos critérios de inclusão (utilizar amostra ambiental real, descrever a faixa de concentração quantificada de cada composto estrogênico e descrever o método analítico de quantificação utilizado) e nos critérios de exclusão (utilizar amostra de água enriquecida com compostos estrogênicos, não apresentar a concentração quantificada de cada composto estrogênico, não ter acesso ao texto completo do artigo e não ser amostra de água de abastecimento/potável/tratada), totalizando assim 25 trabalhos aptos para extração dos dados, 88 rejeitados e 17 duplicados.

Para avaliação do composto BPA as concentrações variaram entre 0,7 e 23504 ng/L, enquanto para o composto NP variaram entre 1,2 e 355,89 ng/L, como mostra a Figura 2. Os artigos científicos aptos para a extração das concentrações do BPA e NP foram de estudos realizados nos seguintes países: África do Sul, China, Espanha, Finlândia, França, Hungria, Índia, Itália, Malásia e Sérvia, destacados na Figura 3.



ABES - Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental

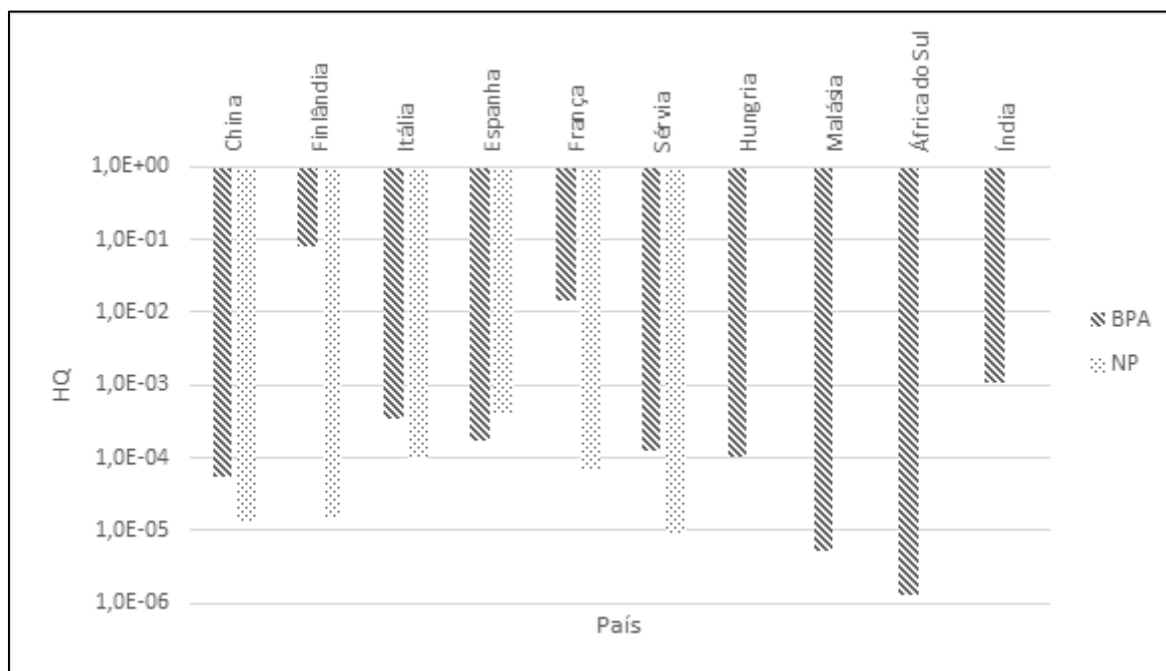


Figura 4: Risco à saúde humana dos compostos BPA e NP em água para abastecimento humano, por país.

A análise de risco aplicada à atividade estrogênica para os compostos BPA, como mostra a Figura 5, variou entre $6,2 \cdot 10^{-8}$ e $8,6 \cdot 10^{-3}$, e para o NP entre $7,2 \cdot 10^{-8}$ e $2,1 \cdot 10^{-5}$. Para ambos os compostos, em todos os estudos analisados, os riscos da atividade estrogênica foram classificados como risco insignificante.

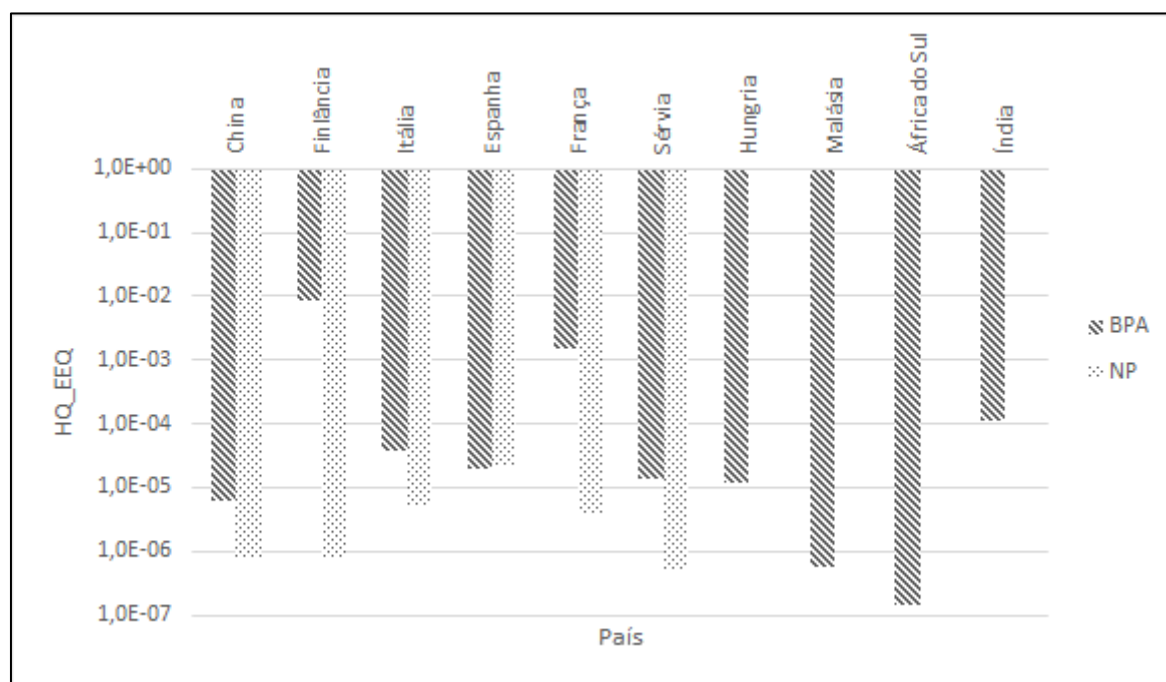


Figura 5: Risco da atividade estrogênica dos compostos BPA e NP, por país.

O risco carcinogênico (ILCR) para o BPA variou de $2,4 \cdot 10^{-11}$ a $3,4 \cdot 10^{-6}$, classificados como risco aceitável e insignificante, enquanto para o NP variou de $2,8 \cdot 10^{-11}$ a $8,3 \cdot 10^{-9}$, classificados como risco insignificante, apresentado na Figura 6.

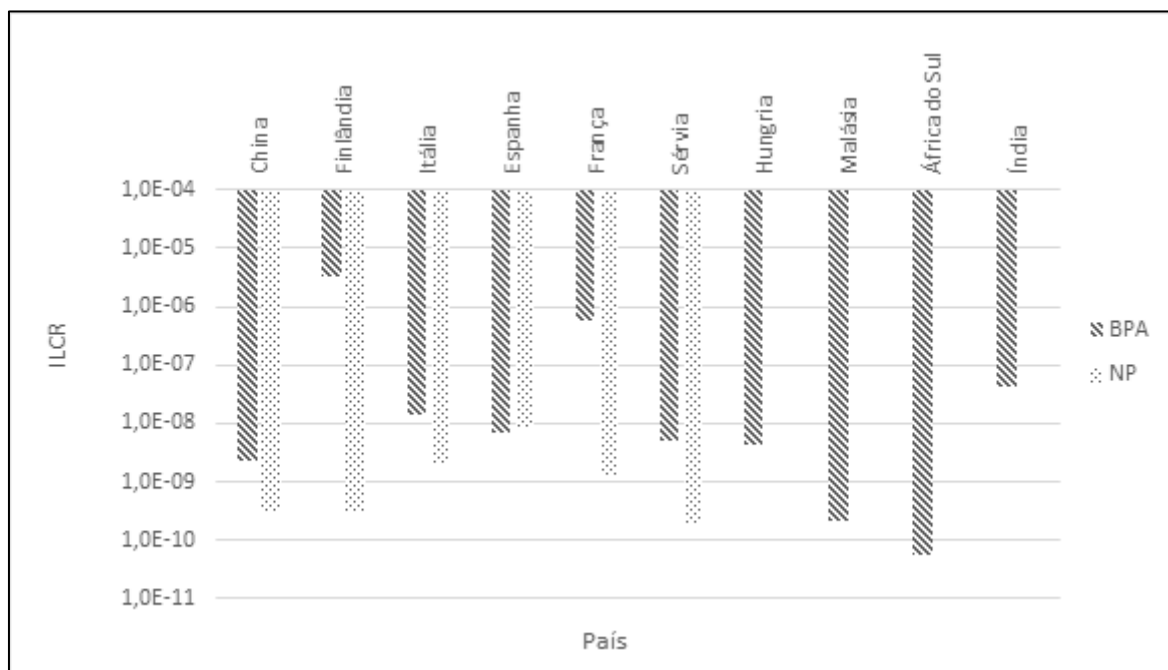


Figura 6: Risco carcinogênico dos compostos BPA e NP, por país.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Alguns estudos de avaliação de contaminação de água potável têm considerado amostras de águas engarrafadas comerciais, devido ao aumento da demanda por água engarrafada, justamente pela falta de confiança na qualidade da água dos sistemas locais de abastecimento de água (ANECK-HAHN *et al.*, 2018; BACH *et al.*, 2014; CHAKRABORTY *et al.*, 2022; FAN *et al.*, 2014; OMORUYI; AHAMIOJE; POHJANVIRTA, 2014; REAL *et al.*, 2015; VALLEJO-RODRIGUEZ *et al.*, 2018; VERMA *et al.*, 2021). O risco de contaminação por compostos estrogênicos, como o BPA, das águas engarrafadas está associado aos efeitos da temperatura e o do tempo de armazenamento, sendo induzida a liberação do composto quanto maior a temperatura e o tempo de armazenamento (FAN *et al.*, 2014). Outro fator preocupante está no material da embalagem das águas engarrafadas, uma vez que a embalagem de plástico não é a única via de liberação desses contaminantes e que o engarrafamento por embalagem de vidro apresenta potencial semelhante (REAL *et al.*, 2015).

No que diz respeito às águas subterrâneas, apesar de serem caracterizadas como fonte de alta qualidade e a única viável para muitas regiões, estudos comprovaram a presença de compostos estrogênicos correlacionando às atividades agrícolas e industriais, bem como às mudanças climáticas (LI *et al.*, 2020; KASSOTIS *et al.*, 2018; SHI *et al.*, 2013; VELÁSQUEZ; AGUIRRE-LONDOÑO; YÁÑEZ-NOGUEZ, 2020). No entanto, o presente estudo avaliou apenas água destinada ao abastecimento humano, desde a saída da ETA à torneira, considerando a rota de contaminação, persistência e cumulatividade dos compostos estrogênicos em razão da remoção ineficiente nos sistemas de tratamentos convencionais de água. Vale ressaltar, que outras fontes de ingestão e exposição são incrementais no risco à saúde humana por compostos estrogênicos, como água engarrafada, alimentos de origem animal, entre outros (CHAKRABORTY *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2008).

Foi identificado, na revisão sistemática, apenas um estudo dedicado à avaliação de compostos estrogênicos em amostras de água no Brasil, no Estado de São Paulo (JARDIM *et al.*, 2012). O estudo comparou dois métodos analíticos, químico e biológico, para a determinação de compostos estrogênicos. A água potável das cinco cidades estudadas no Estado de São Paulo não apresentou concentrações quantificáveis dos compostos estrogênicos. Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de mais pesquisas que avaliem a ocorrência de compostos com potencial estrogênico na água de abastecimento humano no Brasil.

Os estudos que quantificaram as maiores concentrações de BPA na água de abastecimento humano foram desenvolvidos na Finlândia e na França. Rajasarkka *et al.* (2016) compararam dois tipos de tecnologias de

revestimento de tubulações de distribuição de água na Finlândia, spray-on LSE e DonPro, e constataram que a primeira apresenta lixiviação do BPA, e que para essa mesma tecnologia quanto maior o envelhecimento da tubulação maiores eram as concentrações do composto. A maior temperatura também influenciou o aumento das concentrações (RAJASARKKA *et al.*, 2016). Para este estudo, mesmo com as maiores concentrações de BPA, o HQ foi baixo. Doumas *et al.* (2018) avaliaram exposição à DE em mulheres com câncer de mama. Mesmo no domicílio em que foi detectada a maior concentração, HQ também foi baixo. Já as concentrações de NP foram menores que as de BPA.

O risco da atividade estrogênica expressa o risco do composto considerando o seu potencial estrogênico, ou seja, a capacidade de o composto imitar a atividade do hormônio natural feminino no organismo. Para alguns compostos, o risco da atividade estrogênica pode ser superior ao risco obtido para o composto, devido ao parâmetro NOAEL do E2 ser muito pequeno comparado aos demais compostos estrogênicos, com valor de 0,005 mg/kg/dia (SNYDER *et al.*, 2008). No entanto, o que se observou com a análise de risco da atividade estrogênica do BPA e NP é que não foi superior ao risco dos compostos em nenhum dos estudos, isso se deve ao fato de a potência relativa do BPA e do NP ser muito baixa, o que resultou nos riscos da atividade estrogênica inferiores aos riscos dos compostos analisados. O risco carcinogênico foi calculado a partir da EEQ do BPA e NP e do CSF do E2, e para todos os estudos avaliados nenhum apresentou risco carcinogênico inaceitável, para BPA os riscos variaram entre insignificante e aceitável, enquanto para NP todos foram classificados como insignificante.

Estes resultados demonstram que o tratamento da água aplicado nesses países tem removido eficientemente esses compostos, entretanto, o risco combinado quando há a presença de mais de um composto tóxico ainda deve ser avaliado. Vale ressaltar que os efeitos dos compostos estrogênicos podem acontecer mesmo em concentrações muito baixas e que é necessário o desenvolvimento de pesquisas para efeitos no longo prazo.

CONCLUSÕES

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

As concentrações extraídas para os compostos BPA e NP demonstram que a presença desses contaminantes na água de abastecimento humano pode ocorrer em concentrações muito baixas, em ng/L. Além disso, observa-se que os arranjos nas estações de tratamento de água nos países listados não removem totalmente os compostos estrogênicos, tornando-os biodisponíveis na ingestão de água potável. Dessa forma, há a necessidade de considerar a aplicação de tratamentos terciários, principalmente dos processos avançados, no tratamento da água.

Para o risco à saúde humana não carcinogênico e o risco da atividade estrogênica de BPA e NP, o HQ foi classificado como insignificante e baixo, enquanto para o risco à saúde humana carcinogênico desses compostos foi encontrado ILCR insignificante e aceitável para BPA e insignificante para NP.

É importante destacar ainda que, para as amostras em que tenha sido detectado mais de um composto, deve-se calcular o risco da atividade estrogênica da mistura, uma vez que a presença de mais de um composto na amostra pode alterar o risco da atividade estrogênica, isso se deve ao fato de a combinação de compostos estrogênicos apresentarem, potencialmente, efeitos de aditividade, antagonismo ou sinergismo. Além do fato de que esses compostos não são encontrados isoladamente nas matrizes ambientais, mas sim combinados em mistura, com outros DE e com micropoluentes que podem apresentar outros efeitos nocivos aos seres humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANECK-HAHN, N. H.; ZIJL, M. C. V.; SWART, P.; TRUEBODY, B.; GENTHE, B.; CHARMIER, J.; JANGER, C. DE. *Estrogenic activity, selected plasticizers and potential health risks associated with bottled water in South Africa. Journal of Water and Health.* v.16, n.2, p.253-262, abr. 2018.
2. BACH, C.; DAUCHY, X.; SEVERIN, I.; MUNOZ, J-F.; ETIENNE, S.; CHAGNON, M-C. *Effect of sunlight exposure on the release of intentionally and/or non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: Chemical analysis and in vitro toxicity. Food Chemistry,* v.162, p.63-71, nov. 2014.
3. BECK, I.-C.; BRUHN, R.; GANDRASS, J. *Analysis of estrogenic activity in coastal surface waters of the baltic sea using the yeast estrogen screen. Chemosphere,* v.63, p.1870-1878, out. 2006.
4. CALIFORNIA EPA, California Environmental Protection Agency (1992). *Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California,* p.61.
5. CHAKRABORTY, P.; BHARAT, G. K.; GAONKAR, O.; MUKHOPADHYAY, M.; CHANDRA, S.; STEINDAL, E. H.; NIZZETTO, L. *Endocrine-disrupting chemicals used as common plastic additives: Levels, profiles, and human dietary exposure from the Indian food basket. Science of The Environment,* v.80, p.152200, mar. 2022.
6. DOUMAS, M.; ROUILLON, S.; VENISSE, N.; NADEAU, C.; EUGENE, P. P.; FARCE, A.; CHAVATTE, P.; DUPUIS, A.; MIGEOT, V.; CARATO, P. *Chlorinated and brominated bisphenol A derivatives: Synthesis, characterization and determination in water samples. Chemosphere,* v.213, p.434-442, dez. 2018.
7. FAN, Y-Y.; ZHENG, J-L.; REN, J-H.; LUO, J.; CUI, X-Y.; MA, L. Q. *Effects of storage temperature and duration on release of antimony and bisphenol A from polyethylene terephthalate drinking water bottles of China. Environmental Pollution,* v.192, p.113-120, set. 2014.
8. KASSOTIS, C. D.; VU, D. C.; VO, P. H.; LIN, C-H.; CORNELIUS-GREEN, J. N.; PATTON, S.; NAGEL, S. C. *Endocrine-disrupting activities and organic contaminants associated with oil and gas operations in Wyoming groundwater. Archives of Environmental Contamination and Toxicology,* v.75, p.247-258, abr. 2018.
9. LI, J.; WANG, R.; LIU, H.; FENG, C. *Occurrence, seasonality, and risk assessment of (anti)estrogenic compounds in bankside groundwater in Wuchang city, China. International Journal of Environment and Pollution,* v.68, n.1/2, p.41-58, dez. 2020.
10. LINTELMANN, J.; KATAYAMA, A.; KURIHARA, N.; SHORE, L.; WENZEL, A. *Endocrine disruptors in the environment. Pure and Applied Chemistry,* v.75, n.5, p.631-681, jan. 2003.
11. MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. *Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas no Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. Química Nova,* v.40, n.9, p.1094-1110, jul. 2017.
12. MONTEBELO, R.; ORLANDO, A.; PORTO, D.; ZANIRO, D.; FABBRI S. C. P. F. *StArt (Systematic Review Automatic Tool) – Uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática. In: Brazilian Conference on Software: Theory and Practice – Tools session. UFBA, 2010.*
13. OMORUYI, I. M.; POHJANVIRTA, R. *Estrogenic activity of wastewater, bottled waters and tap water in Finland as assessed by a yeast bio-reporter assay. Scandinavian Journal of Public Health,* v.43, n.7, p.770-775, nov. 2015.
14. RAJASARKKA, J.; PERNICA, M.; KUTA, J.; LASNAK, J.; SIMEK, Z.; BLÁHA, L. *Drinking water contaminants from epoxy resin-coated pipes: A field study. Water Research,* v.103, p.133-140, out. 2016.
15. RANGEL-S, M. L. *Comunicação no controle de risco à saúde e segurança na sociedade contemporânea: uma abordagem interdisciplinar. Ciência e Saúde Coletiva,* v.12, n.5, p.1375-1285, out. 2007.
16. REAL, M.; MOLINA-MOLINA, J-M.; JIMÉNEZ-DÍAZ, I.; ARREBOLA, J. P.; SÁENZ, J-M.; FERNÁNDEZ, M. F.; OLEA, N. *Screening of hormone-like activities in bottled waters available in Southern Spain using receptor-specific bioassays. Environment International,* v.74, p.125-135, jan. 2015.
17. REIS FILHO, R. W.; LUVIZOTTO-SANTOS, R.; VIEIRA, E. M. *Poluentes emergentes como desreguladores endócrinos. Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology,* v.2, N.3, p.283-288, jan. 2007.
18. RUTISHAUSER, B. V.; PERSONEN, M.; ESCHER, B. I.; ACKERMANN, G. E.; AERNI, H.-R.; SUTER, M. J-F.; EGGEN, R. I. L. *Comparative analysis of estrogenic activity in sewage treatment plant effluents involving three in vitro assays and chemical analysis of steroids. Environmental Toxicology and Chemistry,* v.23, n.4, p.857-864, jan. 2004.

19. SHI, W.; HU, G.; CHEN, S.; WEI, S.; CAI, X.; CHEN, B.; FENG, J.; HU, X.; WANG, X.; YU, H. *Occurrence of estrogenic activities in second-grade surface water and ground water in the Yangtze River Delta, China. Environmental Pollution*, v.181, p.31-37, out. 2013.
20. SILVA, G. G. M. DA. Avaliação da qualidade de águas superficiais e de sedimentos quanto à toxicidade e atividade estrogênica. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação de mestrado–Faculdade de Engenharia-Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2015.
21. SNYDER, S. A.; TRENHOLM, R. A.; SNYDER, E. M.; BRUCE, G. M.; PLEUS, R. C.; HEMMING, J. D. C. *Toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in drinking water. American Water Works Association Research Foundation, California*, 2008.
22. SOUZA, M. A.; FONSECA, A. M. DA; BAGNOLI, V. R.; JUNIOR, J. M. S.; BARROS, N. DE; FRANZOLIN, S. DE O. B.; BARACAT, E. C. Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama. *Femina*, v.40, n.4, p.179-186, ago. 2012.
23. TYL, R. W.; MYERS, C. B.; MARR, M. C.; CASTILLO, N. P.; SEELY, J. C.; SLOAN, C. S.; VESELICA, M. M.; JOINER, R. L.; MILLER, J. P. V.; SIMON, G. S. *Three-generation evaluation of dietary para-nonylphenol in CD (Sprague-Dawley) rats. Toxicological Sciences*, v.92, n.1, p.295-310, abr. 2006.
24. TYL, R. W.; MYERS, C. B.; THOMAS, B. F.; KEIMOWITZ, A. R.; BRINE, D. R.; VESELICA, M. M.; FAIL, P. A.; CHANG, T. Y.; SEELY, J. C.; JOINER, R. L.; BUTALA, J. H.; DIMOND, S. S.; CAGEN, S. Z.; SHIOTSUKA, R. N.; STROPP, G. D.; WAECHTER, S. Z. *Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. Toxicological Sciences*, v.68, p.121-146, fev. 2002.
25. USEPA, Environmental Protection Agency (1997). *Ecological Risk Assessment Guidance for Superfund: Process for Designing and Conducting Ecological Risk Assessments*, EPA/540/R-97/006. Office Solid Waste and Emergency Response, Edison, p.239.
26. USEPA, Environmental Protection Agency (1992). *Framework for Ecological Risk Assessment*, EPA/630/R-92/001. Washington, p.57.
27. USEPA, Environmental Protection Agency (2001). *Risk Assessment Guidance for Superfund: Vol. III – Part A, Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment*, EPA/540/R-02/002. Office Solid Waste and Emergency Response, Washington, p.385.
28. VALLEJO-RODRÍGUEZ, R.; SÁNCHEZ-TORRES, P. B.; LÓPEZ-LÓPEZ, A.; LÉON-BECERRIL, E.; MURILLO-TOVAR, M. *Detection of steroids in tap and drinking water using an optimized analytical method by gas chromatography-mass spectrometry. Exposure and Health*, v.10, p.189-199, jul. 2018.
29. VELÁSQUEZ, M. T. O. L.; AGUIRRE-LONDOÑO, J.; YÁÑEZ-NOGUEZ, I. *Assessing the estrogenic activity of EDCs and human risks of groundwater after ozonation and chlorination. The Journal of The International Ozone Association*, p.1547-6545, ago. 2020.
30. VERMA, D.; YADAV, A. K.; MUKHERJEE, M. DAS; SOLANKI, P. R. *Fabrication of a sensitive electrochemical sensor platform using reduced graphene oxide-molybdenum trioxide nanocomposite for BPA detection: An endocrine disruptor. Journal of Environmental Chemical Engineering*, v.9, n.4, p.105504, ago. 2021.
31. WANG, S.; HUANG, W.; FANG, G.; ZHANG, Y.; QIAO, H. *Analysis of steroidal estrogen residues in food and environmental samples. International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, v.88, n.1, p.1-25, mar. 2008.
32. WHO. *Guidelines for Drinking-Water Quality. World Health Organization*, ed.4th, p.631, 2017.