



SETAC – Brazil

Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos

R. W. REIS FILHO,¹ R. LUVIZOTTO-SANTOS² & E. M. VIEIRA^{3*}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Engenharia Ambiental, Departamento de Hidráulica e Saneamento, Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Ciências da Engenharia Ambiental, Departamento de Hidráulica e Saneamento, Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

³Departamento de Física e Química Molecular, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

(Received March 22, 2007; Accepted January 7, 2007)

RESUMO

Poluentes emergentes, como produtos farmacêuticos, hormônios naturais e sintéticos, pesticidas, substâncias tensoativas, polímeros de baixa massa molecular, produtos de uso veterinário, solventes e outros contaminantes orgânicos presentes em efluentes municipais e industriais, podem atuar como desreguladores endócrinos (DE). As ações de alguns destes compostos sobre a biota acarretam disfunções reprodutivas e estudos apontam que também podem ser indutores de cânceres. Em relação aos seres humanos, embora ainda não tenham sido estabelecidas relações de causa e efeito conclusivas, várias pesquisas indicam a possibilidade de que a maior incidência de distúrbios como defeitos de nascimento, alterações comportamentais e neurológicas, deficiência imunológica, puberdade acelerada, qualidade do sêmen e cânceres tenham relação com poluentes emergentes com ação desreguladora endócrina. O problema se agrava nos países que buscam o desenvolvimento, onde muitas vezes a legislação ambiental é deficiente e não se contemplam substâncias com potencial de alteração endócrina. Além disso, a falta de infra-estrutura de saneamento básico existente nesses países agrava esse cenário. No Brasil, por exemplo, aproximadamente 80% dos municípios não possuem estações de tratamento de esgoto. Consequentemente, os poluentes emergentes adentram os ecossistemas através de diversas vias, gerando ameaça aos organismos. Trata-se, assim, de uma questão que pede urgência em atenção, discussão e gerenciamento.

Palavras-chave: desreguladores endócrinos, ecotoxicologia, poluentes emergentes, saúde pública.

ABSTRACT

Emerging pollutants as endocrine disruptors

Emerging pollutants, such as pharmaceutical products, natural and synthetic hormones, pesticides, tensoactive substances, low-molecular-mass polymers, veterinary products, solvents and other organic contaminants present in urban and industrial effluents may act as endocrine disruptors (ED). The presence of such chemical species in the biota can lead to reproductive dysfunction and studies have shown they may also cause cancer. For humans, despite the fact that conclusive cause-and-effect relations have not yet been established, several published papers have indicated that a wide range of disorders, such as inborn impairments, behavioral and neurological alterations, immune deficiency, accelerated puberty, quality of semen and cancers (thyroid, breast, ovary, prostate, testicles) can be credited to endocrine disruptors emerging pollutants. The problem is more accentuated in developing countries, where environmental legislation is often poor, out of date and, as result does not consider substances with endocrine disrupting potential. In addition, the lack of basic sanitation aggravates the situation. In Brazil, for instance, approximately 80% of urban centers do not have any form of sewage treatment. Consequently, emerging pollutants enter the ecosystem through several paths generating threat to biota and, because of this, it represent an area which requires urgent attention, discussion and management.

Key words: ecotoxicology, emerging pollutants, endocrine disruptors, public health.

*Corresponding author: Eny Maria Vieira, e-mail: eny@oqc.usp.

INTRODUÇÃO

A qualidade ambiental é a base para a preservação da vida das futuras gerações, sendo a água a substância que sustenta e permite a estruturação da sociedade humana. Supõe-se que a cada vinte anos dobram os volumes de água consumida pela humanidade (De Freitas, 2000), portanto, é premente a necessidade de implantar nova mentalidade de gerenciamento deste recurso, cujo valor de uso e o valor intrínseco (de existência) alcancem equilíbrio.

A proteção das águas, quanto aos níveis de desreguladores endócrinos (DE), se insere nesta nova postura, que visa garantir suas qualidades física e química, com implicações diretas na saúde humana e na sustentabilidade da biodiversidade.

Vários termos foram identificados como sinônimos para os agentes que atuam sob o sistema endócrino. Alguns destes são: xenoestrógenos, xeno-hormônios, perturbadores endócrinos, estrógenos ambientais, moduladores endócrinos, hormônios ambientais, agentes hormonalmente ativos e desreguladores endócrinos. Embora o National Research Council (EUA) recomende a aplicação do termo *agentes hormonalmente ativos* (NAS, 1999), essa denominação pode gerar confusão pois o acrônimo inglês é o mesmo usado para ácidos haloacéticos (haloacetic acid – HAA), um subproduto gerado na desinfecção da água e classificado como contaminante (Sawyer *et al.*, 2003). Como a grande maioria dos trabalhos consultados apresenta a designação de *desreguladores endócrinos*, optou-se pela utilização do termo e de sua sigla (DE) para efeito de padronização.

A primeira hipótese sobre o efeito de DE foi levantada no início da década de 1980, com a observação de características femininas em machos de aves coloniais da região dos Grandes Lagos (América do Norte) expostos ao praguicida organoclorado DDT (SETAC, 2000), sendo o mesmo fenômeno encontrado em populações de jacarés do lago Apopka, no estado da Flórida (EUA). Na Europa, por volta da mesma época, pescadores britânicos relataram a ocorrência de características

sexuais incomuns (intersexo e/ou hermafroditismo) em peixes da espécie *Rutilus rutilus* que habitavam uma lagoa a jusante do ponto de descarga de uma estação de tratamento de efluentes (Sweeting, 1981, *apud* Tyler & Routledge, 1998).

Apesar dessas indicações anteriores, somente a partir da segunda metade dos anos 90 os efeitos provocados pelos DE começaram a ser mais investigados. Portanto, a utilização do termo “poluentes emergentes” refere-se não necessariamente às suas descobertas recentes, e sim ao fato de serem um grupo em especial que tem características peculiares que os tornam ambientalmente importantes em razão dos usos e níveis crescentes de utilização e de contaminação. Portanto, alguns grupos de compostos que não são considerados problemáticos no presente podem se mostrar altamente indesejáveis no futuro (Bruchet *et al.*, 2002). De fato, diversas substâncias químicas que estão presentes em efluentes urbanos e industriais e que hoje são considerados poluentes emergentes, como fármacos, hormônios sintéticos, alguns pesticidas, retardantes de fogo, compostos perfluorados, etc. (Barceló, 2003), têm demonstrado ação desreguladora endócrina (Tabela 1).

Em função da ampla gama de substâncias envolvidas, os esforços em investigação requeridos são enormes. A agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (USEPA) cita aproximadamente 87.000 substâncias que deveriam ser avaliadas quanto aos seus potenciais efeitos sobre o sistema endócrino (Sadik & Witt, 1999). O Parlamento Europeu, através da sua diretoria geral de meio ambiente (DGENV), apresentou uma lista de 560 compostos cujas interferências têm sido comprovadas em sistemas hormonais (Serrano *et al.*, 2002), sendo o rol continuamente revisado e ampliado à medida que novos dados estão disponíveis.

Cabe destacar que recentemente foram instituídos projetos de longo prazo em diversos países com o intuito de compreender os efeitos desencadeados pelos DE sobre várias espécies de comunidades aquáticas continentais e marinhas (NIBB, 2001¹; IPCS, 2002).

Tabela 1 – Substâncias emergentes que têm sido reportadas como desreguladores endócrinos ou com potencial de ação desreguladora (dados compilados de McGovern & McDonald, 2003; Gross *et al.*, 2003; Richardson, 2003; Fent *et al.*, 2006; Servos & Servos, 2006; Khetan & Collins, 2007).

Grupo	Exemplos de substâncias
Pesticidas	Atrazina, lindano, triclosan, DBCP (dibromocloropropano), PCP (pentaclorofenol), rifuralin
Esteróides naturais	Androgênios, estrogênios, fitoestrogênios
Fármacos	Fluoxetina, tamoxifan, fluvastatina, medetomidina, propranolol, hormônios sintéticos
Produtos químicos industriais	Alquifenóis, ftalatos, bisfenol-A, estireno, retardantes de chama bromados (PBDEs), surfactantes (incluindo perfluorocetanosulfonatos – PFOS)

1. NIBB INTERNATIONAL CONFERENCE. 2001. *Recent Progress in Endocrine Disruptor Research*. Okazaki, Japan. 89p.

ALTERAÇÃO DO SISTEMA ENDÓCRINO

O sistema endócrino de quase todos os animais, sejam eles vertebrados ou invertebrados, é formado por glândulas que secretam hormônios. É um sistema de comunicação que age através de mensageiros circulantes regulando a atividade e o metabolismo, integrando o organismo como um todo.

Hormônios são substâncias de ação sistêmica que exercem efeitos específicos em todas as células ou em determinadas células de um órgão, desempenhando funções reguladora ou homeostática, integradora, morfogenética e permissiva (Frieden & Lipner, 1975). Os DE podem manifestar seus efeitos em cada um dos estágios da dinâmica hormonal (produção de hormônios, ligação aos receptores, ação hormonal, excreção e biotransformação) (Crain *et al.*, 2000), atuando nos sítios receptores e no conjunto de enzimas associado ao ciclo hormonal, interferindo nos mecanismos de retroalimentação e nas interconexões com os sistemas nervoso e imunológico (Jacobs, 2001).

Ainda que a compreensão dos mecanismos de ação dos DE seja incompleta e fragmentada, é reconhecida parte do *modus operandi* de alguns DE sob certos tipos de receptores nucleares. A associação entre hormônios e seus receptores constitui um complexo em que mudanças conformacionais levam à ativação das moléculas originadas (Das *et al.*, 2004). Esta ligação é o passo inicial de uma série de eventos em cascata que irão regular as respostas dos genes suscetíveis aos hormônios, culminando nas múltiplas respostas fisiológicas induzidas por esta relação de dependência (Laws *et al.*, 2006). Em condições normais, um hormônio natural se liga ao seu receptor e ativa os genes no núcleo para produzir a resposta

biológica apropriada (Colborn *et al.*, 2002). Em situações em que ocorram DE cuja forma e distribuição das cargas elétricas são apropriadas (Spiro & Stigliani, 2000), esta ligação pode ser bloqueada ou mimetizada, com a possibilidade de desencadear respostas adversas, provocando alteração da atividade celular.

Embora o sistema endócrino de organismos adultos seja passível de danos, segundo Thomas (1998) esse sistema é, em geral, resistente a mudanças impostas pela exposição de uma substância química. Entretanto, alterações durante períodos sensíveis ou críticos de desenvolvimento (como no desenvolvimento embrionário) podem gerar alterações importantes, as quais podem se manifestar em fases tardias do ciclo de vida ou mesmo serem translocadas às gerações posteriores.

Entre as muitas definições propostas para DE, a elaborada pela USEPA (1998) abrange de forma concisa este grupo de poluentes: “um agente exógeno que interfere com a síntese, secreção, transporte, recepção, ação ou eliminação dos hormônios naturais do corpo, os quais são responsáveis pela manutenção da homeostasia, reprodução, desenvolvimento e comportamento”. Como o sistema endócrino mantém a homeostase, todo agente estressante é, por definição, um interferente em potencial do sistema endócrino (Giesy, 2003). Porém, neste ponto é necessário diferenciar desregulador endócrino de modulador endócrino, a fim de reduzir e definir o grupo de poluentes, o qual mesmo assim se mantém bastante amplo. A modulação endócrina é caracterizada como interferência de menor amplitude ou consequência que não leva a um efeito drástico, sendo passível de recuperação. Já os efeitos dos desreguladores são mais severos, e muitas vezes a reversão não é sustentada (SETAC, 2000) (Figura 1).

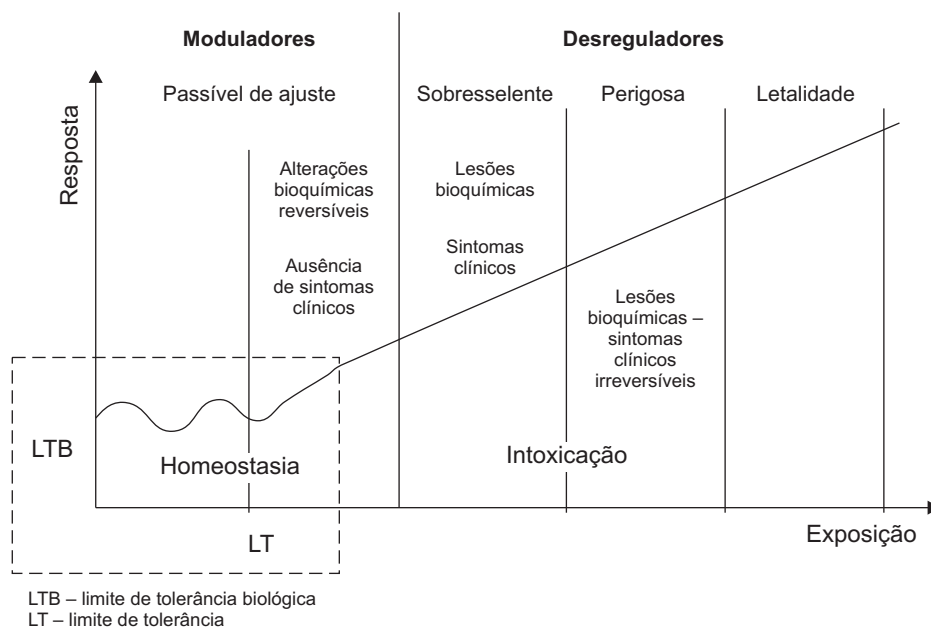


Figura 1 – Distinção entre moduladores e desreguladores endócrinos (modificado de Fernícola, 1987).

CONTAMINAÇÃO DE AMBIENTES AQUÁTICOS POR DE

A contaminação dos ambientes hídricos por agentes com atividade desreguladora se deve, principalmente, ao lançamento de efluentes domésticos e industriais. Estudos relatam que, mesmo após o processamento do material de entrada em estações de tratamento de esgotos (ETE), esses compostos não são completamente eliminados dos efluentes, indicando que as tecnologias mais empregadas não suprem as necessidades de tratamento destes até então contaminantes “ignorados” (Erickson, 2002).

Assim que um efluente é lançado, a dispersão e o transporte das várias substâncias que o contaminam são dependentes tanto das propriedades físicas e químicas do meio receptor quanto das próprias características das substâncias disponibilizadas (Servos *et al.*, 1996). Predizer o destino e a exposição da biota aquática aos contaminantes em razão da dinâmica do meio e da ampla diversidade de estruturas químicas existentes nos efluentes é ponto crítico em estudos ambientais. Além dos efeitos sobre os organismos e suas populações, podem surgir efeitos sobre todo o ecossistema atingido. Esses efeitos ocorrem devido às interações existentes entre os organismos e o seu meio e, dessa forma, sua real extensão sobre os organismos pode ser descrita como “ecossistema-dependente” (Connell & Miller, 1984).

De acordo com Herricks (2002), efeitos crônicos produzidos por baixas concentrações de substâncias poluentes são de difícil observação em função de as respostas serem, muitas vezes, indiretas. Portanto, atenção especial deve ser reservada aos estudos que tratam dos efeitos em baixas concentrações de exposição. Routledge e colaboradores (1998) relatam que certos DE causam efeitos deletérios às espécies aquáticas em concentrações menores que $0,001 \mu\text{g L}^{-1}$.

Manahan (2002) sustenta a hipótese de que a preocupação ecotoxicológica mais óbvia, considerando-se as substâncias que causam alteração no sistema endócrino, diz respeito à reprodução das espécies e ao desenvolvimento da prole gerada. Substâncias tóxicas que interferem com essas funções têm o potencial de reduzir severamente populações-chave nos ecossistemas e, com isso, alterar a natureza dos mesmos.

RISCOS À SAÚDE HUMANA

Deve-se ter em mente que diversas substâncias que participam intensamente de nosso cotidiano são consideradas poluentes emergentes. Entre elas destacam-se diversos fármacos, como antibióticos (trimetoprim, eritromicina, lincomicina e sulfametoxazol), analgésicos e antiinflamatórios (codeína, ibuprofem, acetaminofem, ácido acetilsalicílico, diclofenaco e fenoprofem), drogas psiquiátricas (diazepam), contrastes para exames radiológicos (iopromide, iopamidol e diatrizoato), além de diversos produtos de higiene pessoal como fragrâncias (Musks), protetores solar (benzofenona e metilbenzilideno

cânfora) e repelentes de insetos (N,N-dietiltoluidamida) (Barceló, 2003).

Além do uso direto dessas substâncias no dia-a-dia, há ainda as rotas indiretas de contaminação através do ar, água e alimentos. Em relação à alimentação, deve-se considerar a presença de resíduos de pesticidas nas hortaliças e frutas, o uso de conservantes, hormônios e antibióticos nas carnes ou ainda a utilização de latas e embalagens que podem conter moléculas ativas que migram e se concentram nos alimentos (Pillière, 2002). Além disso, materiais utilizados na fabricação de móveis, eletrodomésticos e vestuário possuem substâncias químicas potencialmente perigosas, as quais vão sendo desagregadas ao longo do tempo e liberadas aos ambientes domésticos, de trabalho e recreação, constituindo rota importante de contaminação.

Pelo fato de diversas dessas substâncias agirem sobre o metabolismo hormonal e, por suas vez, de diversas condições patológicas (tais como o câncer de mama, testículo e próstata, além de disfunção reprodutiva) serem afetadas por influências hormonais, é plausível afirmar que a exposição aos poluentes emergentes, potencialmente DE, seja capaz de induzir efeitos adversos à saúde humana (Koifman & Paumgarten, 2002).

No segundo semestre de 2000, em duas importantes reuniões científicas ocorridas nos EUA (Kaiser, 2000) e Europa (Skakkebaek *et al.*, 2000), chegou-se ao consenso de que doses extremamente baixas de certos DE (na faixa de partes por bilhão – ppb) podem ser capazes de induzir efeitos em animais e, pelo princípio da precaução, o contato dessas substâncias com seres humanos deve ser evitado ao máximo. Como as pessoas são constantemente expostas a misturas de substâncias naturais e sintéticas, não pode ser descartada a ocorrência de interações sinérgicas entre esses compostos, tanto no ambiente como também dentro do organismo (Santé Canada, 1998).

Um dos pontos mais controversos relacionado aos DE é o suposto envolvimento na tendência mundial de diminuição da idade de entrada na fase de puberdade (Skakkebaek *et al.*, 2000). Outra questão diz respeito à redução da qualidade dos espermatozoides, que vem sendo computada ao longo dos últimos 50 anos, e às graves consequências que tal declínio teriam sobre a fertilidade de populações humanas (Multigner & Oliva, 2002).

Pesquisas recentes têm constatado o elevado o grau de periculosidade representado pelos DE. Shughrue & Merchanthaler (2000), por exemplo, discutem novos receptores para estrógenos em regiões do cérebro (hipocampo e córtex) associadas ao aprendizado e à memória. Mori e colaboradores (2003) analisaram a exposição de fetos (tecido do cordão umbilical) a uma combinação múltipla de químicos DE e concluíram que ao menos 20 substâncias podem ser transferidas através da placenta para os fetos. Além disso, Borget e colaboradores (2003) relatam a existência de vários DE no leite materno.

Como poucas informações estão disponíveis e sabendo-se que alguns desreguladores endócrinos são capazes de produzir efeitos, mesmo em concentrações muito baixas, é

aconselhável alocar esforços para determinações destes alteragenes² em fontes potenciais de exposição humana, como em alimentos e nas águas de abastecimento urbano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A questão dos poluentes emergentes vem mudando o eixo das pesquisas em poluição e toxicologia ambiental. Tal afirmação é reforçada pelo fato de a União Européia ter recentemente destinado milhares de euros para estudos sobre DE (Pickering & Sumpter, 2003). Brönmark & Hansson (2002), em seu trabalho sobre as ameaças aos ambientes aquáticos, traçam tendências (cenários) até o ano de 2025, colocando os poluentes emergentes com ação desreguladora endócrina, juntamente com as mudanças climáticas e a introdução de espécies exóticas e organismos geneticamente modificados, entre os tópicos que crescerão em importância.

A partir dos textos de Almeida (1983), Juberg (2000), IPCS (2002), Lathers (2002) e do Center for Bioenvironmental Research at Tulane and Xavier Universities (2004), é possível enumerar temas prioritários para estudo, ficando evidente a importância de aumentar o esforço da pesquisa sobre os DE, em especial os ditos *compostos emergentes*, principalmente no que tange à quantidade emitida para o ambiente, número de substâncias sintéticas que podem atuar como hormônios (considerando um universo de milhares que a cada ano é consideravelmente incrementado), capacidade de acumulação na forma original ou sob a forma de produto de degradação ou de metabolismo, determinação da concentração de DE em vários compartimentos ambientais e execução de comparações com concentrações de efeito, efeito da exposição a múltiplos DE, avaliação do grau de exposição de grupos populacionais, especialmente certos grupos críticos, definição das respostas dos DE (*endpoints*) dentro dos sistemas biológicos em seus vários níveis de organização (moléculas-ecossistemas), pesquisa sobre os efeitos sequenciais dos DE (se a exposição a uma substância no presente tornaria o organismo mais suscetível a exposições futuras de outras substâncias), aperfeiçoamento e desenvolvimento das técnicas analíticas, criação de um banco de dados de âmbito global, desenvolvimento (aplicação) de novas tecnologias em estações de tratamento de esgoto e água, instituição de programas de monitorização em pontos críticos e, finalmente, revisão dos modos de produção e consumo da sociedade moderna.

Agradecimentos — À FAPESP pela concessão de bolsas de pesquisa (Processos 03/05772-0 e 07/50039-0) e ao biólogo Domingos Sávio Barbosa pelo trabalho computacional nas ilustrações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, W. F., 1983, Pesticidas e câncer. In: A. F. Montoro & D. P. Nogueira (coords.). *Meio ambiente e câncer*. T.A. Queiroz/CNPq, pp. 101-114.
- BARCELÓ, D., 2003, Emerging pollutants in water analysis. *Trends Anal. Chem.*, 22: XIV-XVI.
- BORGET, C. J., La KIND, J. S. & WITORSCH, R. J., 2003, A critical review of methods for comparing estrogenic activity of endogenous and exogenous chemicals in human milk and infant formula. *Environ. Health Perspect.*, 111: 1020-1036.
- BRÖNMARK, C. & HANSSON, L. A., 2002, Environmental issues in lakes and ponds: current state and perspectives. *Environ. Conserv.*, 29: 290-306.
- BRUCHET, A., PROMPSY, C., FILLIPPI, G. & SOUALI, A., 2002, A broad spectrum analytical scheme for the screening of endocrine disruptors (EDs), pharmaceuticals and personal care products in wastewaters and natural waters. *Water Sci. Technol.*, 46: 97-104.
- CENTER FOR BIOENVIRONMENTAL RESEARCH AT TULANE AND XAVIER UNIVERSITIES, 2004, Disponível em: <http://e.hormone.tulane.edu/learning/effects.html/>. Acesso: em 2 ago. 2004.
- COLBORN, T., DUMANOSKI, D. & MYERS J. P., 2002, *O futuro roubado*. L&PM., 354p.
- CONNELL, D. W. & MILLER, G. J., 1984, *Chemistry and ecotoxicology of pollution*. John Wiley & Sons, 444p.
- CRAIN, D. A., ROONEY, A. A., ORLANDO, E. F. & GUILLETTE, L. Jr., 2000, Endocrine disrupting contaminants and hormone dynamics: lessons from wildlife, pp. 1-21. In: L. J. Guillette & D. A. Crain (eds.), *Environmental endocrine disruptors: an evolutionary perspective*. Taylor & Francis, New York, NY, 355 p.
- GUILLETTE Jr. & CRAIN, D. A. (eds.) *Environmental endocrine disruptors, an evolutionary perspective*. Taylor & Francis, New York, NY, 355p.
- DAS, D., PETERSON, R. C. & SCOVELL, W. M., 2004, High mobility group B proteins facilitate strong estrogen receptor binding to classical and half-site estrogen response elements and relax binding selectivity. *Mol. Endocrinol.*, 18: 2616-2632.
- DE FREITAS, A. J., 2000, Gestão de recursos hídricos, pp. 1-120. In: D. D. da Silva & F. F. Pruski (eds.), *Gestão de recursos hídricos: aspectos legais, econômicos, administrativos e sociais*. MMA/UFV/ABRH, Brasil, 659p.
- ERICKSON, B. E., 2002, Analyzing the ignored environmental contaminants. *Environ. Sci. Technol.*, 36: 140A-145A.
- FENT, K., WESTON, A. A., CAMINADA, D., 2006, Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicol.*, 76: 122-159.
- FERNÍCOLA, N. A. G. G., 1987, Toxicologia ambiental y el laboratorio de analisis toxicológicas. *Toxicologia*, 2: 73-88.
- FRIEDEN, E. & LIPNER H., 1975, *Endocrinologia bioquímica dos vertebrados*. Edgar Blucher São Paulo, 131p.
- GIESY, J. P., 2003, Endocrine disruptor mechanisms: beyond receptor binding. in: *integrating novel approaches to pollution research in terrestrial and marine environments*. Aberdeen, Scotland. September 8-10 (Keynote Address). Disponível em: <http://www.msu.edu/~giesy/Giesy-keynote-DEs.pdf/>. Acesso em: 28 fev. 2007.

2. ALTERAGENE – todo fator ou substância que promova uma alteração do meio ambiente em que for inserido.

- GROSS, T. S., ARNOLD, B. S., SEPÚLVEDA, M. S. & Mc DONALD, K., 2003, Endocrine disrupting chemicals and endocrine active agents. In: D. J. Hoofman, B. A. Rattner, G. A. Burton Jr. & J. Cairns Jr. (eds.), *Handbook of ecotoxicology*. 2nd ed., Lewis Publish, CRC Press, Boca Raton, Florida, FL (eletronic version).
- BURTON Jr. & J. CAIRNS Jr. (eds.), *Handbook of ecotoxicology*. 2nd ed., Lewis Publish, CRC Press, Boca Raton, Florida (electronic version).
- HERRICKS, E. E., 2002, Princípios gerais de toxicologia, pp. 9-29. In: S. Matsui (ed.) *Diretrizes para o gerenciamento de lagos: gerenciamento de substâncias tóxicas em lagos e reservatórios*. ILEC/IEE, São Carlos, São Paulo, 199p.
- IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2002, *Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors*. Geneva, 180p.
- JACOBS, M., 2001, *Unsafe sex: how endocrine disruptors work*. Pesticide Action Network (PAN). Briefing 4., 14p. Disponível em: <http://www.pan-uk.org/Publications/Briefing/safesex.pdf/>. Acesso em: 28 jan. 2007.
- JUBERG, D. R., 2000, An evaluation of endocrine modulators: implications for human health. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 45: 93-105.
- KAISER J., 2000, Panel cautiously confirms low-dose effects. *Nature*, 290: 695-697.
- KHETAN, S. K. & COLLINS, T. J. 2007, Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to green chemistry. *Chem. Rev.*, in press, (published on web).
- KOIFMAN, S. & PAUMGARTTEN, F. J. R., 2002, O impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. *Cad. Saúde Pública*, 18: 354-355.
- LATHERS, C. M., 2002, Endocrine disruptors: a new scientific role for clinical pharmacologists? Impact on human health, wildlife, and the environment. *J. Clin. Pharmacol.*, 42: 7-23.
- LAWS, S. C., YAVANHXAY, S., COOPER, R. L. & ELDRIDGE, J. C., 2006, Nature of the binding interaction for 50 structurally diverse chemicals with rat estrogen receptors. *Toxicol. Sciences*, 94: 46-56.
- MANAHAN, S. E., 2002, *Toxicological chemistry and biochemistry*. Lewis Publishers, Boca Raton, FL, 425p.
- MCGOVERN, P. & Mc DONALD, H. S., 2003, Endocrine disruptors. The next generation of regulatory concern? *Water Environ. Technol.*, 15: 35-39.
- MORI, C., KOMIYAMA, M., ADACHI, T., SAKURAI, K., NISHIMURA, D., TAKASHIMA, K. & TODAKA, E., 2003, Application of toxicogenomic analysis to risk assessment of delayed long-term effects of multiple chemicals, including endocrine disruptors in human fetuses. *Environ. Health Perspect.*, 111: 803-809.
- MULTIGNER, L. & OLIVA, A., 2002, Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad. Saúde Pública*, 18: 403-412.
- NAS – NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, 1999, *Hormonally active agents in the environment*. Washington, 430p.
- PICKERING, A. D. & SUMPTER, J. P., 2003, Comprehending endocrine disruptors in aquatic environments. *Environ. Sci. Technol.*, 37: 331A-336A.
- PILLIÈRE F., 2002, Perturbateurs endocriniens et effets toxiques. *Documents pour le Médecin du Travail.*, 92: 377-381.
- RICHARDSON, S. D., 2004, Environmental mass spectrometry: emerging contaminants and current issues. *Anal. Chem.*, 76: 3337-3364.
- ROUTLEDGE, E. J., BRIGHTY, G. C., WALDOCK, M. & SUMPER, J. P., 1998, Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. *in vivo* responses in trout and roach. *Environ. Sci. Technol.*, 32: 1559-1565.
- SADIK, O. A. & WITT, D. M., 1999, Monitoring endocrine disrupting chemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 33: 368A-374A.
- SANTÉ CANADA, 1998, *Manuel sur la Santé et L'environnement à L'intention des Professionnels de la Santé: Guide des Ressources*. 191p. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/>. Acesso em: 3 abr. 2001.
- SAWYER, C. N., Mc CARTY, P. L. & PARKIN, G. F., 2003, *Chemistry for environmental engineering and science*. 5th ed., McGraw-Hill Educations (Asia) and Tsinghua University Press, China, 752p.
- SERRANO, N. O., CABRERA, M. F. F., ENCINAS, R. P. & SERRANO, F. O., 2002, Endocrine disrupting chemicals. Harmful substances and how to test them. *Cad. Saúde Pública*, 18: 489-494.
- SERVOS, M. R. & SERVOS M. C., 2006, Emerging chemicals derived from municipal wastewater. In: W. A. Stubblefield, M. R. Servos, R. M. Gersberg, C. Riley, D. Simpson, D. Smith & P. Wells (eds.), *Scientific and technical review: Capital Regional District core area liquid waste management plan*. Capital Regional District, Victoria, B.C. (Appendix to Expert Panel Review), Waterloo, Ontário, Canada, 40p.
- SERVOS, M. R., MUNKITTRICK, K. R., CAREY, J. H. & VAN DER KRAAK, G. J. (eds.), 1996, *Environmental fate and effects of pulp and paper mill effluents*. St. Lucie Press., Delray Beach, FL, 703p.
- SETAC – SOCIETY OF ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY, 2000, *Endocrine disruptors and modulators*. Technical Issue Paper (TIP), Pensacola, 5p.
- SHUGHRUE, P. J. & MERCHANTHALER, I., 2000, Estrogen is more than just a “sex hormone”: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front. Neuroendocrinol.*, 21: 95-101.
- SKAKKEBAEK, N. E., LEFFERS, H., MEYETS, E. R., CARLSEN, E. & GRIGOR, K. M., 2000, Should we watch what we eat and drink? *Trends Endocrinol. Metab.*, 11: 291-293.
- SPIRO, T. G. & STIGLIANI, W. N., 2000, *Chemistry of the environment*. Prentice Hall, Tsinghua University Press, China, 356p.
- THOMAS, J. A., 1998, Drugs and chemicals that affect the endocrine system. *Int. J. Toxicol.*, 17: 129-138.
- TYLER, C. R. & ROUTLEDGE, E. J., 1998, Oestrogenic effects in fish in english rivers with evidence of their causation. *Pure & Appl. Chem.*, 70: 1795-1804.
- USEPA – UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1998, *Research plan for endocrine disruptors*. 47p.