



Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Instituto de Química – IQ
Laboratório de Química Ambiental – LQA

CADERNO TEMÁTICO

VOLUME 06

ORIGEM E DESTINO DE INTERFERENTES ENDÓCRINOS EM ÁGUAS NATURAIS

Autores: Fernando F. Sodr e
Marco A. F. Locatelli
Cassiana C. Montagner
Wilson F. Jardim

Versão revisada

Campinas, Abril de 2007

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

USEPA	United States Environmental Protection Agency
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IE	Interferente Endócrino
PVC	Poli(cloreto de vinila), do inglês Poli Vinyl Chloride
HPA	Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos
BPC	Bifenilas Policloradas
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
CAS	Chemical Abstracts Service

RESUMO

Interferentes endócrinos são compostos orgânicos hormonalmente ativos que podem causar distúrbios no sistema endócrino de seres humanos e animais mesmo em concentrações baixas. Muitos compostos têm sido classificados como interferentes endócrinos, embora ainda não haja um consenso sobre seus efeitos biológicos em condições naturais. O interesse no estudo destas substâncias é relativamente recente e foi motivado a partir de observações sobre a ocorrência de anormalidades no sistema endócrino de animais no ambiente. Alterações crônicas no desenvolvimento e na reprodução de várias espécies têm sido atribuídas à presença de uma grande variedade de substâncias químicas, principalmente, em sistemas aquáticos naturais. Mesmo em concentrações na faixa de sub-ppb, alguns compostos, sintéticos ou naturais, têm sido detectados em amostras de águas superficiais em todos os continentes do planeta, principalmente em função de deficiências nos processos de tratamento de esgotos. Em países desenvolvidos, efluentes de estações de tratamento de esgotos são consideradas as principais fontes de interferentes endócrinos para ambientes aquáticos naturais. Em países em desenvolvimento, ao contrário, a principal fonte destes compostos consiste no descarte de esgoto bruto em águas superficiais. Neste caso, além dos efeitos tóxicos agudos relativos à presença de patógenos, existe o risco de associado à exposição crônica aos interferentes endócrinos. Devido à importância destes compostos do ponto de vista ambiental e ecotoxicológico, este caderno temático busca divulgar a problemática envolvendo a ocorrência de interferentes endócrinos no ambiente, com ênfase nos sistemas de águas superficiais.

Palavras-chave: Interferentes endócrinos, perturbadores endócrinos, desreguladores endócrinos, águas superficiais.

INTRODUÇÃO

A inovação tecnológica tem sido uma constante no desenvolvimento das sociedades modernas. Entretanto, a Era Tecnológica foi assim definida somente para o período subsequente à Primeira Guerra Mundial, quando o interesse militar passou a ser fator determinante no desenvolvimento de novas rotas sintéticas e na produção de novos compostos. Após a Segunda Guerra Mundial, a produção e o uso indiscriminado de pesticidas marcaram o início de um período de desenvolvimento acelerado das atividades industriais. Foi observado até mesmo um retorno parcial dos investimentos massivos em tecnologia militar, principalmente por meio da aplicação de muitas tecnologias intermediárias na melhoria dos bens de consumo (De Moura, 2000). A demanda crescente da sociedade por produtos e bens de consumo industrializados motivou ainda mais o desenvolvimento tecnológico, sendo que muitos compostos inovadores, tais como produtos farmacêuticos e alimentícios, foram produzidos e distribuídos para consumo. Nesta época, entretanto, os avanços industriais eram promovidos sem qualquer tipo de cuidado com relação aos possíveis contaminantes lançados no ambiente.

A partir dos anos 70, o interesse da comunidade acadêmica e a criação de órgãos de proteção do ambiente, tais como a USEPA (United States Environmental Protection Agency), promoveram um aumento no número de pesquisas envolvendo o monitoramento destes compostos xenobióticos¹ em diversos compartimentos ambientais. Diversos trabalhos alertaram para a possibilidade de que muitos fármacos e seus metabólitos poderiam estar presentes no ambiente em concentrações-traço (Daughton, 2002). Além disso, pareceu crescer o interesse dos setores público e privado no que diz respeito aos assuntos ambientais. Este interesse é refletido no número crescente de organizações governamentais e não-governamentais que debatem os problemas ambientais, estabelecem normas e condutas a serem seguidas e discutem a importância das práticas de minimização e remediação de resíduos e substâncias químicas potencialmente poluentes.

¹ Substâncias sintetizadas artificialmente que não existem na natureza, mas que podem surgir no ambiente, contaminando sistemas biológicos e/ou diversos compartimentos ambientais.

Atualmente, existem cerca de 11 milhões de substâncias químicas registradas no CAS (Chemical Abstracts Service). Em países industrializados, tais como Estados Unidos e Japão, cerca de 100.000 compostos são produzidos deliberadamente e utilizados para diversos fins. Apenas nos Estados Unidos são registrados de 1.200 a 1.500 substâncias químicas por ano. No planeta, aproximadamente 3.000 compostos são produzidos em larga escala atingindo quantidades de mais de 500.000 kg por ano. Destes, menos de 45% foram submetidos a algum tipo de ensaio toxicológico básico e menos de 10% foram estudados quanto aos efeitos tóxicos sobre organismos em desenvolvimento (Mello-da-Silva e Fruchtengarten, 2005).

1. O sistema endócrino humano

Todos os processos fisiológicos do corpo humano são governados por dois sistemas: o nervoso e o endócrino. O primeiro controla os processos fisiológicos por meio de impulsos nervosos conduzidos por neurônios, enquanto que o segundo lança mão de mensageiros químicos, denominados hormônios, para mediar estes processos. O conjunto de células responsáveis pela síntese e excreção dos hormônios na corrente sanguínea é chamado glândula. A Figura 1 mostra a distribuição de diversas glândulas pertencentes ao sistema endócrino humano.

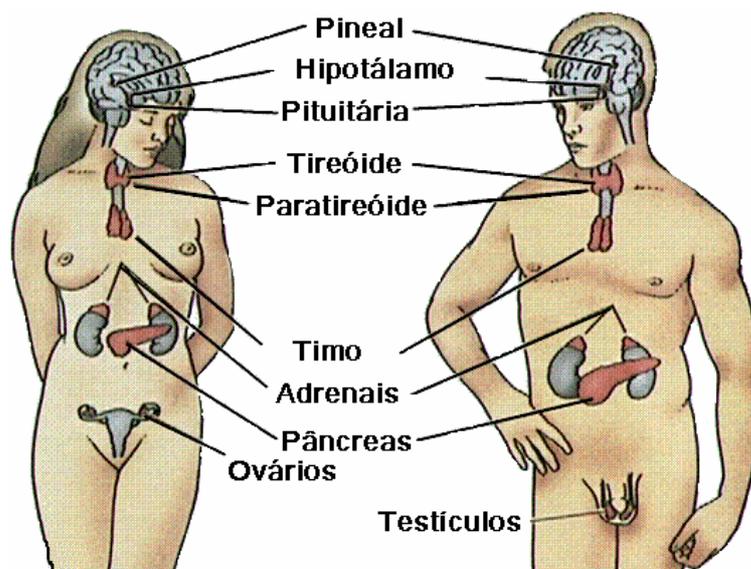


Figura 1. O sistema endócrino humano (Adaptado de Farabee, 2001).

Os hormônios agem em determinadas células do corpo, chamadas células-alvo. Uma célula-alvo responde a uma molécula de hormônio por possuir receptores específicos à interação molecular. A ação de um hormônio pode ser comparada à transmissão de rádio. As ondas de rádio propagam-se pelo ar, mas só é possível ouvi-las empregando-se um receptor ajustado na frequência correta. A interação hormônio-receptor pode ocorrer de duas maneiras:

- **Agonista:** uma molécula hormonal liga-se a um receptor provocando uma resposta que terá um efeito biológico.
- **Antagonista:** um hormônio liga-se ao receptor bloqueando a ação agonista de outro hormônio. Funciona como um bom burocrata – não tem um papel útil, mas também não permite a ação de quem quer contribuir. Hormônios antagonistas são amplamente utilizados em formulações farmacêuticas.

A especificidade na ação de hormônios faz com que sejam necessárias concentrações pequenas destas substâncias na corrente sanguínea para que a resposta esperada seja conseguida. Consequentemente, hormônios possuem uma elevada potência de ação. No entanto, os receptores celulares não se ligam exclusivamente aos hormônios. Eles são capazes de interagir com outras moléculas orgânicas presentes na corrente sanguínea. É neste momento que os problemas relacionados ao sistema endócrino começam.

2. A mais nova ameaça: interferentes endócrinos

A maioria dos interferentes endócrinos (IE) são moléculas pequenas que possuem a capacidade de mimetizar, de forma antagonista ou agonista, alguns hormônios esteroidais ou da tireóide (Sumpter, 1998) comprometendo, desta forma, os processos reprodutivos, de desenvolvimento e de manutenção da homeostase celular² (Sadik e Witt, 1999). Os IE podem perturbar o funcionamento do sistema endócrino mimetizando hormônios naturais, estimulando a formação de mais receptores hormonais, bloqueando sítios receptores em uma célula, acelerando a síntese e a secreção de hormônios naturais, desativando enzimas responsáveis pela

² Processo fisiológico através do qual os sistemas internos do corpo (pressão arterial e temperatura, por exemplo) são mantidos em equilíbrio apesar de variações nas condições externas.

secreção de hormônios e/ou destruindo a habilidade dos hormônios em interagir com os receptores celulares (Birkett e Lester, 2003).

Segundo o Programa Internacional de Segurança Química (do inglês, IPCS), um IE é classificado como "*uma substância ou mistura exógena que altera a função do sistema endócrino e conseqüentemente causa efeitos adversos em um organismo saudável, ou em seus descendentes, ou subpopulações*" (Damstra *et al.*, 2002, Ghiselli e Jardim, 2007). A USEPA propõe uma definição mais detalhada que reflete a diversidade de mecanismos envolvidos na perturbação do sistema endócrino. Segundo a USEPA, "*um interferente endócrino é um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento*".

A produção cada vez mais intensa de compostos químicos e a inexistência de políticas de controle baseadas em critérios toxicológicos e ambientais têm levado ao aparecimento de IE em diversos compartimentos, principalmente em corpos aquáticos superficiais (Ghiselli, 2006; Montagner, 2007; Sodré *et al.*, 2007). Estas substâncias não compreendem somente os produtos químicos sintetizados nos últimos anos, mas também uma série de compostos cuja presença no ambiente somente agora vem sendo elucidada (Sumpter e Johnson, 2005).

3. Compostos classificados como IE

Muitos compostos são suspeitos de provocarem algum tipo de interferência no sistema endócrino. Entretanto, ainda não existe um consenso sobre os efeitos biológicos específicos destas substâncias. Ensaio envolvendo a atividade estrógena de muitos compostos orgânicos em função de alguns parâmetros tais como concentração, efeitos cumulativos e atividade intrínseca de interferência ainda são necessários para se conhecer suas verdadeiras potencialidades em alterar o funcionamento do sistema endócrino de organismos vivos em condições naturais. Diversos compostos naturais e sintéticos, de origem endógena ou exógena, têm sido avaliados em função de suas capacidades em induzir respostas similares às respostas hormonais (Giesy *et al.*, 2002). A seguir, serão apresentadas algumas classes de

compostos que têm sido alvo de diversas investigações de caráter científico nos últimos anos.

3.1 – Plastificantes

Um plastificante é definido como uma substância adicionada a qualquer material, geralmente polímeros plásticos, para aumentar a flexibilidade, a resistência e a maleabilidade da matriz. Os principais plastificantes empregados no meio industrial são os ftalatos e o bisfenol. A Figura 2 mostra as estruturas destes dois tipos de plastificantes.

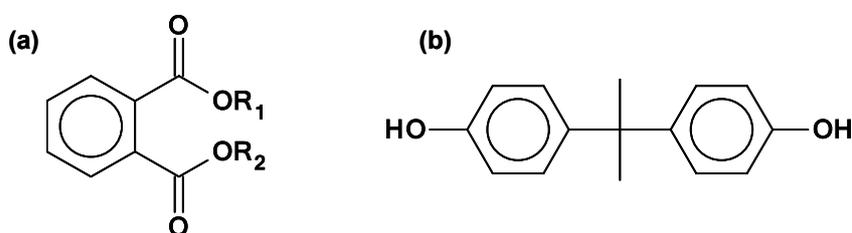


Figura 2. Fórmulas estruturais dos (a) ftalatos e do (b) bisfenol A.

O nome de cada ftalato está diretamente relacionado aos radicais R₁ e R₂ mostrados na figura 2(a). Por exemplo, se R₁ e R₂ forem o radical n-butil o nome do composto formado é di-n-butilftalato; caso o R₁ seja o radical hexil e R₂ seja o radical butil, o composto formado será o butilexilftalato. Os ftalatos são largamente utilizados em polímeros sintéticos, especialmente no poli(cloreto de vinila) (PVC), comumente utilizado em embalagens e na estocagem/preservação de alimentos. A produção mundial de ftalatos é de cerca de quatro milhões de toneladas por ano (GALAB, 2007).

O bisfenol A é empregado como agente plastificante e endurecedor em uma grande variedade de materiais e foi sintetizado pela primeira vez em 1905, pelo alemão Thomas Zincke. Em 1953, o alemão Hermann Schnell e o norte americano Dan Fox desenvolveram, independentemente, processos de síntese de policarbonato a partir do bisfenol A. Atualmente, estima-se que a produção mundial deste composto seja de mais de 3,5 milhões de toneladas anuais empregadas na produção

de resinas de policarbonato (71%) e resinas epóxi (27%) (Polycarbonate/BPA Global Group, 2007).

3.2 – Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos

Os HPA constituem uma classe de compostos orgânicos caracterizada pela presença de substâncias que apresentam dois ou mais anéis aromáticos conjugados. Esses compostos são ubíquos³ na natureza e suas vias de emissão podem ser tanto naturais quanto antrópicas. As emissões naturais resumem-se, praticamente, a incêndios florestais de origem natural, erupções vulcânicas, afloramentos de petróleo e sínteses biológicas. As emissões antrópicas envolvem processos de combustão de biomassa e combustíveis fósseis, tais como, queima de plantações de cana-de-açúcar antes da colheita e emissões automotivas. A Figura 3 mostra as estruturas de alguns compostos dessa classe.

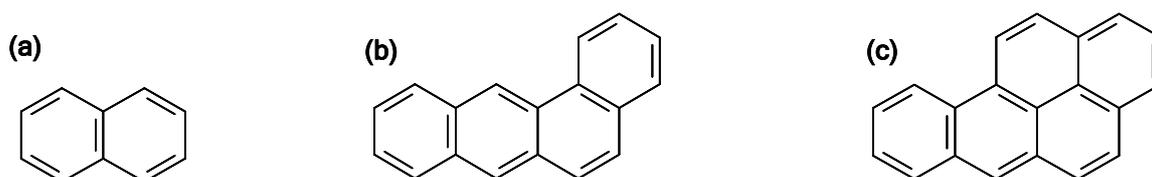


Figura 3. Estruturas do (a) naftaleno, (b) benzo[a]antraceno e (c) benzo[a]pireno.

3.3 – Bifenilas Policloradas

As BPC constituem uma classe de compostos clorados que foi criada pela companhia Monsanto em 1929. As BPC não são inflamáveis, possuem resistência elétrica elevada e são estáveis a temperatura e pressão elevadas. Essas características fazem com que as BPC possam ser utilizadas para um grande número de aplicações, tais como fluido dielétrico, isolante em capacitores e transformadores, fluido hidráulico, fluido em sistemas de transferência de calor, pigmento, refrigerante em motores elétricos, dentre outros.

³ Que está ou pode estar em toda parte ao mesmo tempo.

A estrutura global das BPC está ilustrada na Figura 4. A quantidade de átomos de cloro em uma molécula de BPC pode variar de 1 a 10, resultando na existência de um grupo de até 209 isômeros ou congêneres possíveis para as BPC. Além do seu papel como possível IE, as BPC apresentam ainda elevada toxicidade. Por este motivo, sua fabricação nos Estados Unidos está proibida desde 1977. Não existem registros de produção de BPC no Brasil, uma vez que todo produto era importado dos Estados Unidos ou da Alemanha. Entretanto, as restrições ao uso das BPC no país iniciaram-se a partir da Portaria Interministerial 19, de 2 de janeiro de 1981 que proíbe a produção e comercialização de BPC em território nacional, mas permite que os equipamentos já instalados continuem em operação até a substituição do fluido dielétrico (Penteado e Vaz, 2001).

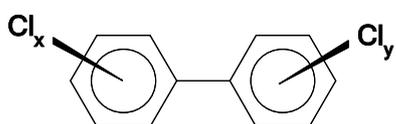


Figura 4. Estrutura geral das BPC.

3.4 – Retardantes de chama bromados

Retardantes de chama são substâncias químicas presentes em diferentes materiais com o intuito de reduzir o risco de incêndio ou minimizar o dano causado por uma ignição. Atualmente, os retardantes de chama bromados são os compostos mais utilizados para este fim. Os compostos bromados mais empregados são o tetrabromobisfenol A, o hexabromociclododecano e os éteres difenílicos polibromados, cujas estruturas são mostradas na Figura 5.

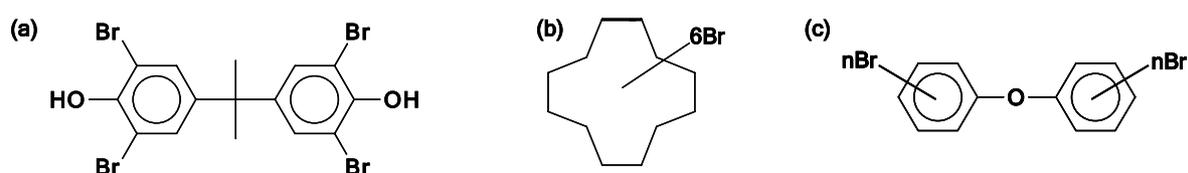


Figura 5. Estruturas do (a) tetrabromobisfenol A, (b) hexabromociclododecano e (c) éteres difenílicos polibromados.

A estrutura do hexabromociclododecano pode apresentar os seis átomos de bromo em qualquer uma das 12 posições possíveis, enquanto que os éteres difenílicos polibromados podem apresentar de 1 a 10 átomos de bromo na molécula, de forma análoga à mostrada para as BPC.

3.5 – Pesticidas

Pesticidas são substâncias ou misturas de substâncias químicas empregadas para a destruição ou repelir, direta ou indiretamente, qualquer tipo de agente patogênico que apresente efeitos nocivos a plantas e animais, incluindo-se os seres humanos. Este é, sem dúvida, o grupo mais abrangentes considerando-se a presença de potenciais interferentes endócrinos. O homem vem utilizando pesticidas desde a antiguidade. Relatos do uso de pesticidas pelos egípcios e gregos não são difíceis de encontrar, mas foi somente a partir da Segunda Guerra Mundial que estes compostos ganharam uma notoriedade incomensurável. O pesticida mais conhecido e temido é o diclorodifeniltricloroetano (DDT), sintetizado pela primeira vez por um estudante alemão em 1874. No entanto, foi apenas a partir de 1939, ano em que Paul Muller⁴ descobriu as propriedades inseticidas do DDT, que este composto passou a ser largamente empregado no controle do mosquito *Anopheles*, transmissor do parasita da malária.

No entanto, o uso indiscriminado de pesticidas voltou-se contra o homem. O potencial cancerígeno dos pesticidas clorados e fosforados é extremamente elevado. Além disso, estes compostos podem ser capazes de interferir na capacidade reprodutiva de animais, uma vez que alguns deles provocaram, comprovadamente, alterações endócrinas em ratos.

3.6 – Estrogênios naturais e sintéticos

Segundo a International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), os esteróides compreendem uma classe de hormônios cuja estrutura básica é formada pelo ciclo[a]fenantreno, mostrado na Figura 6. Nessa estrutura podem existir

⁴ Em 1948, Paul Muller recebeu o Prêmio Nobel de Medicina pela sua pesquisa envolvendo as potencialidades da utilização do DDT como inseticida.

ligações duplas, metilas, carbonilas e hidroxilas, dando origem a uma série de hormônios esteroidais.

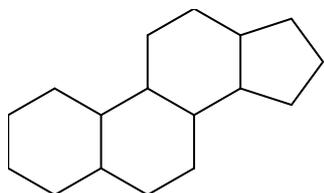


Figura 6. Estrutura básica dos esteróides.

Os estrogênios naturais fazem parte de um grupo de hormônios esteróides lipossolúveis originados a partir do colesterol ou da acetil coenzima-A (Tapiero *et al.*, 2002). A classe de hormônios esteroidais mais conhecida é a dos estrogênios, que são responsáveis pelas características secundárias femininas relacionadas ao crescimento, ao desenvolvimento e ao metabolismo. O estrogênio mais potente produzido pelos seres humanos é o 17β -estradiol, seguido pela estrona e pelo estriol.

Além dos hormônios naturais, muitos fármacos possuem em sua formulação esteróides produzidos artificialmente. Os principais hormônios sintéticos incluem o 17α -etinilestradiol (Figura 7d) e os derivados do norgestrel. Estes compostos sintéticos são empregados, no mundo inteiro, como contraceptivos e como agentes terapêuticos de reposição hormonal (Sonnenschein e Soto, 1998).

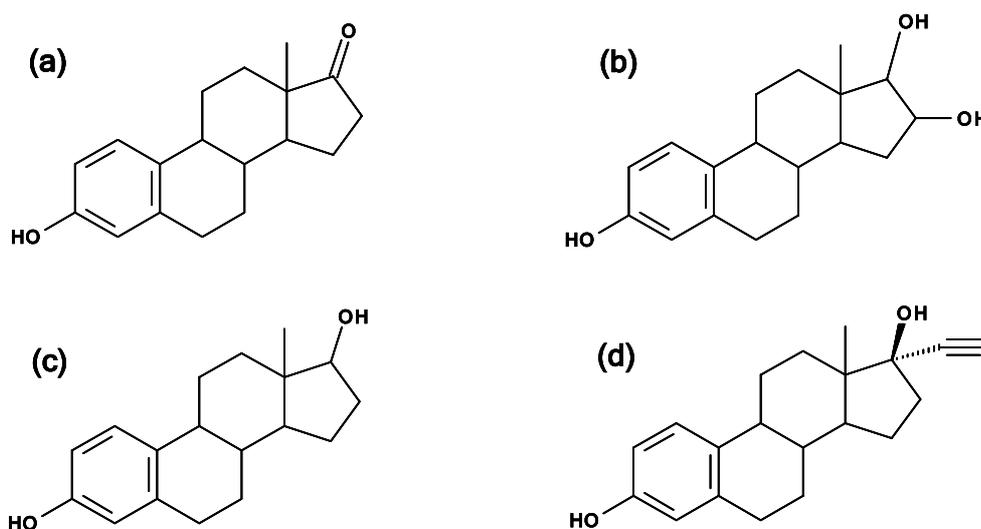


Figura 7. Estruturas da (a) estrona, (b) estriol, (c) 17β -estradiol e (d) 17α -etinilestradiol.

5. Fontes dos IE no ambiente

Inúmeras atividades contribuem para o aporte de substâncias químicas no ambiente. Assim como as atividades desenvolvidas pelo homem são muito variadas, também são as formas e os níveis de contaminação que estas substâncias podem provocar. Os IE, assim como outros compostos orgânicos potencialmente poluidores, podem surgir no ambiente por meio de fontes pontuais ou difusas.

As fontes pontuais são facilmente identificadas e diagnosticadas e, por este motivo, é possível estabelecer medidas de controle ou, em alguns casos, ações que visem punir os responsáveis pelo descarte de resíduos que não se enquadram à legislação vigente, se ela existir. Estas fontes estão, geralmente, associadas ao descarte de efluentes a partir de estações de tratamento de efluentes industriais, estações de tratamento de esgoto (ETE), fossas sépticas e ao próprio esgoto bruto. Ao contrário das fontes pontuais, as fontes difusas, ou não-pontuais, são aquelas cuja origem não pode ser facilmente identificada. Emissões difusas ocorrem em extensas áreas e, associadas à chuva e ao escoamento que dela resulta, chegam aos corpos de água de forma intermitente. As principais fontes que contribuem para o aporte de contaminantes de maneira difusa são as deposições atmosféricas úmida e seca, a lixiviação de compostos do solo e a drenagem de águas pluviais em ambientes rurais e urbanos.

O bisfenol A, por exemplo, pode surgir em águas superficiais tanto por meio de fontes pontuais, associadas à fabricação de produtos industrializados, quanto a partir de fontes difusas associadas aos mecanismos de lixiviação em produtos manufaturados. Na Europa, continente responsável por cerca de 35% da produção global de bisfenol A, acredita-se que mais de 230 toneladas desta substância sejam perdidas para o ambiente, principalmente para sistemas aquáticos naturais (BPA, 2005). Entretanto, as principais fontes de IE para águas superficiais são pontuais, incluindo-se, neste caso, tanto efluentes industriais quanto esgotos industriais e domésticos.

Muitos estudos evidenciam concentrações significativas de IE em amostras de efluentes industriais e de esgoto. Considerando-se que o bisfenol A e os ftalatos são amplamente empregados em ambientes industriais e domésticos, é esperado que

estes compostos estejam presentes tanto no esgoto bruto quanto em efluentes industriais. Fromme e colaboradores (2002) encontraram concentrações relativamente baixas de bisfenol A em águas superficiais (0,5 a 410 ng L⁻¹) e em amostras de efluentes de ETE (18 a 702 ng L⁻¹), mas concentrações mais elevadas em sedimentos (10 a 190 µg kg⁻¹) e no lodo de esgoto (4 a 1360 µg kg⁻¹). Além disso, efluentes de aterros sanitários também podem conter quantidades significativas de bisfenol A. Mesmo apresentando concentrações consideráveis em efluentes de ETE, a maior fonte de liberação de bisfenol A para o ambiente surge a partir de processos industriais. A produção de papel, por exemplo, contribui com cerca de 150 toneladas anuais de bisfenol A, apenas na Europa, enquanto que outros processos industriais tais como a produção de PVC e de resinas contribuem com, aproximadamente, 35 toneladas anuais.

Além dos compostos orgânicos xenobióticos, muitos hormônios também podem surgir no ambiente, principalmente por meio da excreção por seres vivos. Estrogênios naturais ou sintéticos são excretados, através da urina em suas formas biologicamente ativas, ou seja, como conjugados solúveis em água e, em menor proporção, por meio das fezes. Vários organismos excretam quantidades diferentes de hormônios dependendo da idade, do estado de saúde, da dieta ou do estado de gestação (Johnson *et al.*, 2000). A Tabela 1 mostra uma estimativa das taxas de excreção diárias dos principais estrógenos naturais e do 17α-etinilestradiol em seres humanos.

Tabela 1 - Excreção diária (µg) de estrona, 17β-estradiol, estriol e 17α-etinilestradiol em seres humanos.

Categoria	Estrona	17β-estradiol	Estriol	17α-etinilestradiol
Homens	3,9	1,6	1,5	—
Mulheres em menstruação	8	3,5	4,8	—
Mulheres em menopausa	4	2,3	1	—
Mulheres em gestação	600	259	6000	—
Mulheres	—	—	—	35

Fonte: Johnson *et al.* (2000)

A presença de estrógenos naturais ou sintéticos em efluentes de estações de tratamento de esgoto está intimamente relacionada com a excreção de hormônios por mamíferos, principalmente seres humanos, e em particular mulheres em idade reprodutiva ou em gestação. Concentrações de estrona, estriol e 17 β -estradiol também têm sido detectadas em amostras de lodo de esgoto. A Figura 8 ilustra as rotas de exposição de hormônios para diversos compartimentos ambientais.

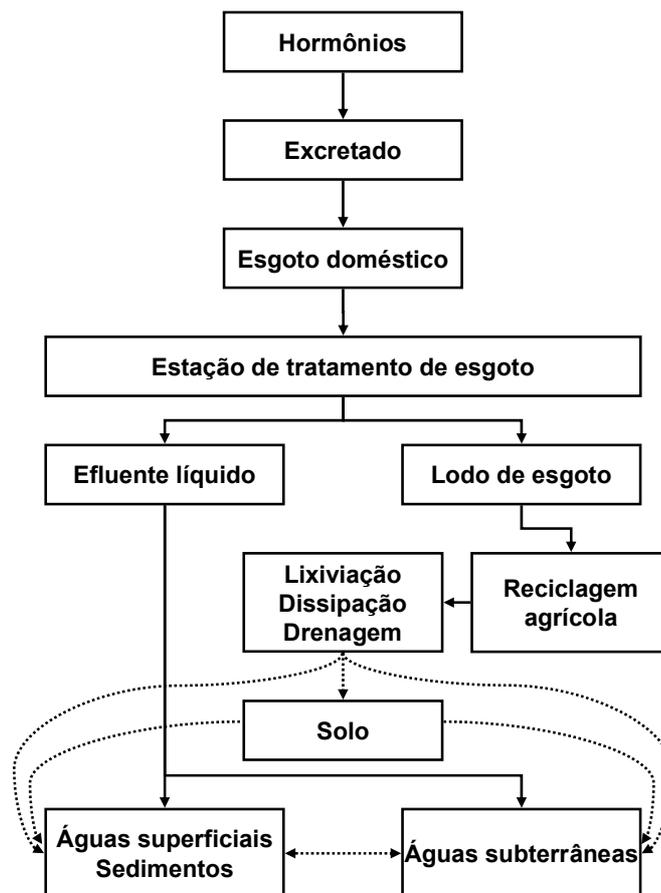


Figura 8. Rotas potenciais de exposição de hormônios humanos no ambiente. Adaptado de Lintelmann *et al.* (2003).

A presença de IE no ambiente está diretamente relacionada com a eficiência dos processos de tratamento de efluentes e esgotos, pelo menos em países onde as questões envolvendo a coleta e o tratamento de esgotos são priorizados. A remoção destes compostos do esgoto bruto depende tanto dos processos empregados nas

estações de tratamento, quanto das características inerentes de cada composto. A Tabela 2 mostra algumas características dos IE mais frequentemente estudados.

Tabela 2. Propriedades de alguns compostos orgânicos classificados como IE.

Compostos	Fórmula	m (g mol ⁻¹)	S_w (mg L ⁻¹)	Log K_{ow}
Estrona	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	270,37	1,3	2,45-3,43
17β-estradiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272,38	1,5	2,69-4,01
Estriol	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	288,38	-	2,55-2,81
Progesterona	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314,46	8,8	3,62
17α-etinilestradiol	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	296,41	9,2	3,67-4,15
Levonorgestrel	C ₂₁ H ₂₈ O ₂	312,45	2,1	-
Dietilstilbestrol	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	268,35	12	5,07
Bisfenol A	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,29	300	3,32
4-octilfenol	C ₁₄ H ₂₂ O	206,32	19	3,70-4,22
4-nonilfenol	C ₁₅ H ₂₄ O	220,35	4,9	4,36-4,60
Dietilftalato	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	222,24	1000	2,35
Di-n-butilftalato	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278,34	10	4,57
Di(2-etilexil)ftalato	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390,56	0,3	5,03
Genisteína	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270,20	-	1,74
β-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	414,71	-	-
Estigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	412,69	-	-

m : massa molar; S_w : solubilidade em água (25°C, pH 7); K_{ow} : coeficiente de partição octanol/água.

A natureza hidrofóbica de alguns IE, estimada com base nos coeficientes de partição entre octanol e água⁵, favorece a ocorrência de reações adsorção dos IE no material particulado em suspensão. Assim, em estações de tratamento de água (ETA) ou esgoto, por exemplo, é esperado que técnicas de separação mecânica, como a sedimentação, promovam uma remoção significativa de vários compostos orgânicos, incluindo alguns IE, além do enriquecimento do lodo de esgoto com estas substâncias. Na maioria das estações de tratamento convencionais, os principais mecanismos de remoção de compostos orgânicos envolvem (i) a adsorção em sólidos suspensos, (ii) a associação dos compostos com ácidos graxos e óleos, (iii) a biodegradação aeróbica ou anaeróbica, (iv) a degradação química por processos de

⁵ O coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}) é a razão entre a concentração de uma substância química em octanol e em água no equilíbrio e a uma temperatura constante. O octanol é um solvente orgânico que é utilizado como um "substituto" da matéria orgânica natural para estimar a afinidade de uma substância em permanecer em solução ou em interagir com a matéria orgânica. Este parâmetro é utilizado em muitos estudos para se estimar o destino de inúmeros contaminantes no ambiente, como por exemplo, a capacidade de um composto orgânico ser bioacumulado (ver nota 10).

hidrólise ou nitrificação e (v) a volatilização. Entretanto, muitos IE podem apresentar características físico-químicas que favorecem a sua permanência no efluente final, sem que haja remoção significativa dos compostos. O bisfenol A, por exemplo, é bastante solúvel em água e a sua remoção por processos convencionais de tratamento é, relativamente, baixa. A Tabela 3 mostra a eficiência de remoção de alguns IE em estações de tratamento de esgotos que utilizam diferentes etapas de processamento.

Tabela 3. Tipos de tratamento e eficiência de remoção de alguns interferentes endócrinos.

Composto	Tratamento	Eficiência de remoção
PCB	Biofiltração	90%
	Lodo ativado	96%
	Biofiltração / Lodo ativado	99%
Nonilfenol	Carga elevada	37%
	Carga moderada / nitrificação	77%
Nonilfenol etoxilado	Carga elevada	-3%
	Carga moderada / nitrificação	31%
Nonilfenol dietoxilado	Carga elevada	-5%
	Carga moderada / nitrificação	91%
Nonilfenol hexaetoxilado	Carga elevada	78%
	Carga moderada / nitrificação	98%
17 β -estradiol	Filtração / microfiltração	70%
	Osiose reversa	95%
17 α -etinilestradiol	Filtração / microfiltração	70%
	Osiose reversa	95%
Bisfenol A	Tratamento convencional	59%
Organoestanhos	Tratamento primário	73%
	Tratamento secundário	90%
	Tratamento terciário	98%
Triazinas	Tratamento convencional	40%

Fonte: Birkett e Lester (2003)

Uma característica particular dos alquilfenóis etoxilados é a geração de subprodutos durante processos de tratamento baseados na biodegradação. Os processos biológicos empregados para o tratamento de soluções contendo

alquilfenóis etoxilados em estações de tratamento de esgotos geram alquilfenóis mais tóxicos e mais persistentes no meio ambiente. A Figura 10 mostra os possíveis mecanismos envolvidos na biodegradação aeróbica e anaeróbica de alquilfenóis etoxilados.

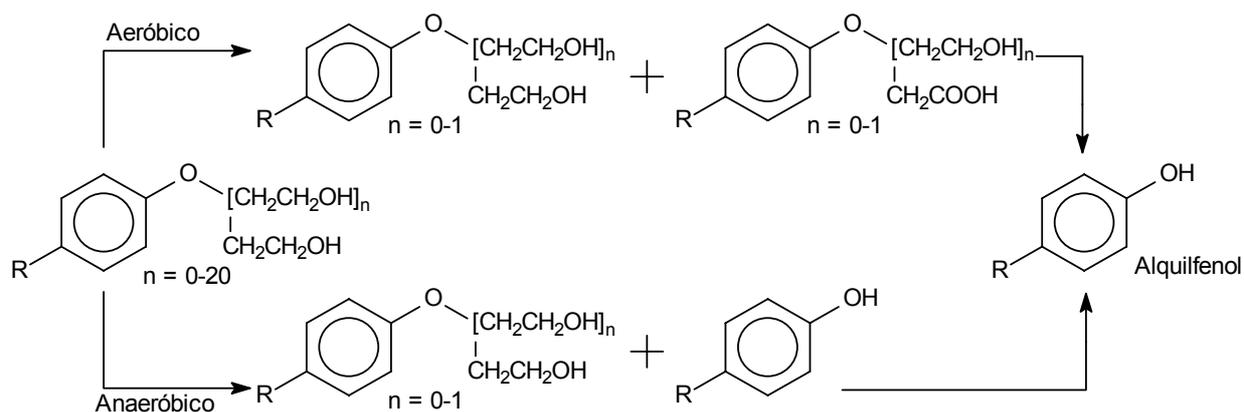


Figura 9. Mecanismos de biotransformação aeróbica e anaeróbica de alquilfenóis etoxilados (Ahel *et al.*, 1994).

Muitos compostos podem ser removidos em estações de tratamento de esgotos ou efluentes industriais a partir da implementação de diferentes processos de tratamento. Porém, invariavelmente, muitos IE ainda surgem em águas superficiais devido à inadequação dos sistemas de tratamento ou, em alguns casos, a falta de tratamento de esgotos ou efluentes que são diretamente descartados no meio ambiente.

3. Potência e Efeitos dos IE

Os IE possuem uma potência de ação variada, sendo que alguns podem ser fortemente ativos enquanto que outros apresentam uma atividade estrógena baixa. Esta potência de ação de um IE pode ser avaliada em função de sua estrogenicidade relativa, que é obtida por meio do efeito causado por um IE frente ao 17 β -estradiol. A Figura 10 mostra a estrogenicidade relativa de alguns IE obtida a partir de um bioensaio empregando células mamárias cancerosas (MCF7).

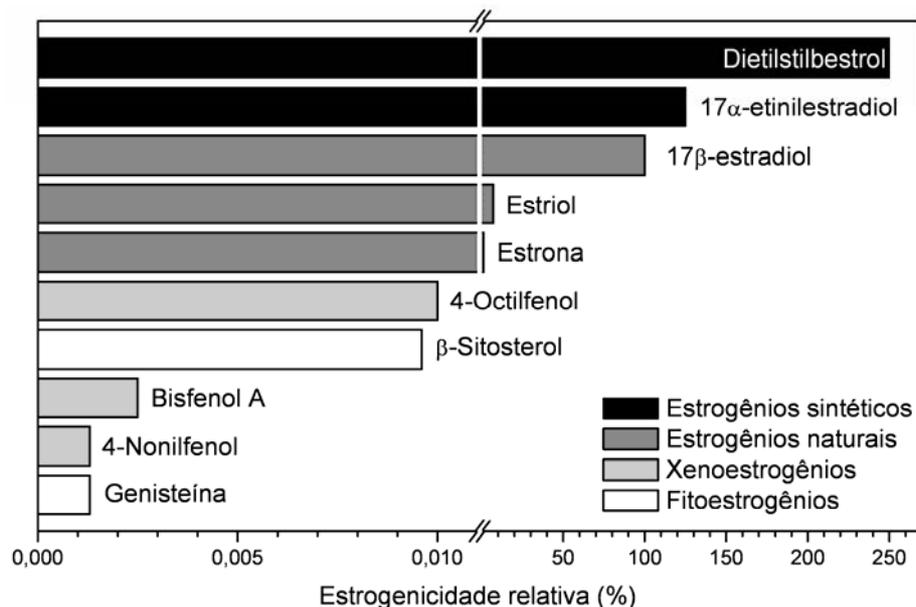


Figura 10. Estrogenicidade relativa de alguns IE em ensaios de proliferação (E-Screen) com células MCF7 (Adaptado de Gutendorf e Westendorf, 2001 e Auriol *et al.*, 2006).

Pode-se observar que os estrogênios sintéticos apresentam estrogenicidade superior quando comparado aos demais grupos de compostos avaliados. Considerando-se que os estrogênios sintéticos são mais potentes que os estrogênios naturais, é possível que eles também sejam mais tóxicos. Os fitoestrogênios⁶ e os xenoestrogênios⁷, por outro lado, apresentam uma estrogenicidade relativa menor que àquela observada para os estrogênios sintéticos e naturais.

Nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido realizados de forma a comprovar os efeitos causados pela exposição aos IE frente à biota⁸, principalmente aquática, uma vez que grande parte destes compostos têm como destino final os sistemas de águas naturais. Um dos exemplos mais conhecidos no meio científico é o episódio envolvendo a contaminação de crocodilos no lago Apopka (Flórida/EUA), na década de 1980. Na ocasião, alguns pesquisadores notaram que a população desses animais estava diminuindo ano a ano. Estudos subsequentes demonstraram que a exposição

⁶ Substâncias químicas sintetizadas por plantas e que possuem funções similares aos estrogênios nos seres humanos.

⁷ Substâncias sintetizadas artificialmente, que não existem na natureza, e que podem interferir no funcionamento do sistema endócrino de seres vivos.

⁸ Conjunto da fauna e flora (incluindo-se os microrganismos) que habitam um determinado ambiente e que se desenvolvem de acordo com as características físicas, químicas e biológicas deste ambiente.

contínua de alguns pesticidas, mesmo em concentrações baixas, sobre os ovos da espécie interferiu no desenvolvimento do sistema reprodutor dos animais, tornando-os inférteis (Sumpter e Johnson, 2005).

A presença de IE em águas naturais também foi apontada como o principal aspecto responsável pelo aumento na população de peixes fêmeas em rios da Inglaterra. Em 1986, Wester e Canton demonstraram que a feminilização de peixes ocorreu devido a ação de alguns compostos orgânicos presentes na água, como por exemplo o β -hexaclorociclohexano, por meio da indução à produção de vitelogenina⁹ em peixes machos.

A feminilização de peixes em pontos de descarte de efluentes de estações de tratamento de esgoto, o aumento na incidência de tumores e doenças em espécies de peixes em áreas urbanas dos EUA e a formação disforme de ovas e larvas no Mar do Norte, na Europa, também são considerados efeitos causados pela presença de IE. Uma vez que alguns destes compostos podem ser bioacumulados¹⁰ e biomagnificados¹¹ dentro da cadeia trófica, animais superiores e não-aquáticos também podem estar expostos aos IE. Prova disso é a ocorrência de distúrbios no sistema reprodutor de ursos polares devido à exposição alimentar a uma série de IE (Goksøyr, 2006).

O impacto dos IE sobre algumas espécies de seres vivos somente é observado quando os organismos são continuamente expostos. Nos exemplos citados anteriormente, todos os efeitos adversos à biota foram causados devido à exposição crônica aos IE. Isto significa que os efeitos destas substâncias podem surgir mesmo quando um organismo é exposto a concentrações baixas, porém por um período de tempo longo. De fato, a exposição contínua tende a ser o cenário mais realístico envolvendo os efeitos dos IE. Por este motivo, os testes de toxicidade realizados para os IE são baseados na medida do EC₅₀ (concentração mínima capaz de provocar algum efeito em 50 % dos organismos em estudo) e não do LC₅₀ (concentração

⁹ Proteína responsável pela maturidade normal do oócito (ovo antes da formação do glóbulo polar) durante o desenvolvimento de peixes fêmea.

¹⁰ Bioacumulação é o processo pelo qual os organismos retêm substâncias químicas em seus tecidos, provocando um aumento nos níveis destas substâncias no organismo em comparação ao ambiente em que ele se encontra. Significa o mesmo que bioconcentração.

¹¹ Biomagnificação é o aumento sucessivo da concentração de uma substância química em níveis tróficos superiores dentro da cadeia alimentar.

mínima capaz de provocar a morte de 50 % dos organismos). Por exemplo, o 17 α -etinilestradiol apresenta LC₅₀ de 1,6 x 10⁶ ng L⁻¹, um valor elevado que indica baixa toxicidade aguda, e EC₅₀ para peixes de 1,0 ng L⁻¹ que é capaz de provocar feminilização.

O efeito de um IE também pode variar entre espécies diferentes de seres vivos, uma vez que o mecanismo de ação da maioria dos IE ainda não é completamente estabelecido. O 17 β -estradiol, por exemplo, seja ele endógeno ou exógeno, induz a produção de vitelogenina em todos os vertebrados ovíparos. Isto não é uma surpresa, uma vez que não existem diferenças entre os receptores celulares considerando-se uma ampla variedade de vertebrados. Entretanto, é pouco provável que todos os invertebrados respondam da mesma maneira que os vertebrados aos IE e, igualmente, é pouco provável que todos os invertebrados respondam de maneira idêntica entre si. É importante considerar ainda que há uma falta de dados fundamentais sobre a biodiversidade de nossos ecossistemas dificultando ainda mais a elucidação de todos os aspectos envolvidos com o efeito dos IE sobre a biota.

No caso dos seres humanos, sabe-se que a fase embrionária é muito mais suscetível à ação dos IE em comparação ao indivíduo adulto. Por exemplo, Swan e colaboradores (2007) evidenciaram que os hormônios empregados como promotores do crescimento do gado, assim como os pesticidas utilizados para a melhoria da pastagem foram responsáveis pela redução da taxa de espermatozóides em homens gerados por mulheres que ingeriram muita carne vermelha durante a gravidez. Observou-se ainda que os filhos de mães que consumiram carne vermelha em uma frequência de mais de sete vezes por semana, apresentaram uma redução de 25% no número de espermatozóides gerados. Ainda, cerca de 18% dos indivíduos apresentaram subfertilidade, considerando-se o limite estabelecido pela Organização Mundial de Saúde.

A presença de metabólicos de IE em águas naturais também é um importante aspecto a ser considerado. Estes compostos são excretados pela urina de mamíferos em suas formas conjugadas, mas podem retornar à forma livre, mais ativa, dependendo das condições do meio ou devido ao tipo de tratamento a que são submetidos. Além disso, sob condições naturais, um organismo raramente é exposto

a apenas um IE, mas sim a uma mistura contendo, simultaneamente, vários estrogênios, com potências variadas e, cada um presente sob uma concentração única.

Independente do aspecto a ser considerado, é importante reforçar a idéia de que concentrações baixas de IE podem causar efeitos adversos se a exposição for crônica. Desta maneira, seria um equívoco focar toda a atenção nos compostos químicos produzidos em larga escala e que estão no meio ambiente sob concentrações elevadas à custa daqueles compostos menos predominantes, embora mais potentes. Portanto, a potencia de um interferente endócrino deve ser avaliada em conjunto com sua concentração no ambiente.

6. Presença de IE no Ambiente

Devido à importância destas substâncias do ponto de vista ecotoxicológico é de extrema importância elucidar suas ocorrências nos sistemas aquáticos superficiais. As águas superficiais são matrizes ambientais extremamente complexas devido a sua composição química, e o estudo de seus contaminantes requer cada vez mais detalhes. Diversos compostos orgânicos presentes nestes corpos de água, embora não contemplados nas legislações ambientais, também necessitam ser avaliados, uma vez que podem apresentar toxicidade crônica considerável, sobretudo aqueles classificados como sendo IE. Em países desenvolvidos muitos estudos têm evidenciado a ocorrência destes compostos, não só em esgoto e efluentes de ETE, mas também em sistemas de águas superficiais. A Tabela 4 mostra as faixas de concentração de alguns interferentes endócrinos em rios dos EUA, da Europa e do Japão.

Pode-se notar que mesmo nos países mais desenvolvidos, ou seja, aqueles que apresentam elevado índice de tratamento de esgoto, são encontradas concentrações significativas de IE. Hormônios naturais, principalmente estriol, 17β -estradiol e estrona, estão presentes em concentrações de alguns poucos ng L^{-1} , embora sejam encontrados níveis de estrona de até 40 ng L^{-1} . Hormônios sintéticos, em especial o 17α -etinilestradiol, também apresentam concentrações na faixa de poucos ng L^{-1} em rios europeus.

Tabela 4. Concentração (ng L⁻¹) de alguns interferentes endócrinos em águas superficiais em países desenvolvidos.

Composto	País	Concentração	Referência
Estriol	França	1 - 2,5	Cargouet <i>et al.</i> (2004)
17β-estradiol	Holanda	5,5	Belfroid <i>et al.</i> (1999)
	EUA	<0,1 - 6	Dorabawila e Gupta (2005); Kolodziej <i>et al.</i> (2004)
	Alemanha	0,15 - 3,6	Kuch e Ballschimiter (2001)
	França	1,4 - 3,2	Cargouet <i>et al.</i> (2004)
Estrona	Holanda	3,4	Belfroid <i>et al.</i> (1999)
	Alemanha	0,1 - 41	Kuch e Ballschimiter (2001); Heisterkamp <i>et al.</i> (2004)
	França	1,1 - 3	Cargouet <i>et al.</i> (2004)
	EUA	0,14 - 0,9	Kolodziej <i>et al.</i> (2004)
	Inglaterra	<0,4 - 2,12	Williams <i>et al.</i> (2003)
17α-etinilestradiol	Holanda	4,3	Belfroid <i>et al.</i> (1999)
	Alemanha	0,1 - 5,1	Kuch e Ballschimiter (2001)
	França	1,1 - 2,9	Cargouet <i>et al.</i> (2004)
Nonilfenol	EUA	640	Naylor <i>et al.</i> (1992)
	Suíça	8000	Ahel <i>et al.</i> (1994)
	Alemanha	6,7 - 225	Kuch e Ballschimiter (2001); Heisterkamp <i>et al.</i> (2004)
Octilfenol	Alemanha	0,8 - 54	Kuch e Ballschimiter (2001)
Bisfenol A	Alemanha	0,5 - 40	Kuch e Ballschimiter (2001); Heisterkamp <i>et al.</i> (2004)
	Espanha	271	Rodriguez-Mozaz <i>et al.</i> (2005)
	Japão	4 - 230	Suzuki <i>et al.</i> (2004)

Dentre os xenoestrogênios, os alquilfenóis apresentam concentrações que variam desde ng L⁻¹ até alguns µg L⁻¹. Esta variação nos níveis de concentração pode ser explicada através de dois aspectos principais. O primeiro envolve as condições das ETE, assim como, as técnicas empregadas para a remoção destes compostos durante o tratamento, enquanto que o segundo aspecto refere-se à presença de diferentes tipos de atividades industriais nas regiões próximas ao corpos aquáticos superficiais. Por exemplo, em efluentes de indústrias têxteis a concentração de nonilfenol pode variar de 3 a 15 µg L⁻¹ enquanto que em indústrias de papel e celulose os níveis oscilam entre 0,02 e 25 µg L⁻¹.

REFERÊNCIAS

- Ahel M, Giger W, Koch M **(1994)** Behaviour of alkylphenol polyethoxylate surfactants in the aquatic environment - I. Occurrence and transformation in sewage treatment; *Water Res.*; **28**; 1131-1142.
- Auriol M, Filali-Meknassi Y, Adams CD, Tyagi RD **(2006)** Natural and synthetic hormone removal using the horseradish peroxidase enzyme: Temperature and pH effects; *Water Res.*; **40**; 2847-2856
- Belfroid AC, Van der Horst A, Vethaak AD, Schäfer AJ, Rijs GBJ, Wegener J, Cofino WP **(1999)** Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands; *Sci. Total Environ.*; **225**; 101-108.
- Birkett JW, Lester JN **(2003)** *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes*, CRC Press LLC, Londres, 285 pp.
- BPA **(2005)** *Chemical study on Bisphenol A*, Ministerie van Verkeer en Waterstaat, Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat, Rijksinstituut voor Kust en Zee/RIKZ, The Netherlands, 60 pp.
- Cargouet M, Perdiz D, Mouatassim-Souali A, Tamisier-Karolak S, Levi Y **(2004)** Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area (France); *Sci. Total Environ.*; **324**; 55-66.
- Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, van Der Kraak G **(2002)** *Global Assessment Of The State-Of-The-Science Of Endocrine Disruptors*, International Programme On Chemical Safety; WHO; Geneva; 515p.
- Daughton CG **(2002)** Environmental stewardship and drugs as pollutants; *Lancet*; **360**; 1035-1036.
- De Moura, AF **(2000)** A inovação tecnológica e o avanço científico: A química em perspectiva; *Quim. Nova*; **23**; 851-853.
- Dorabawila N, Gupta G **(2005)** Endocrine disrupter - estradiol - in Chesapeake Bay tributaries; *J. Hard. Mater.*; **120**; 67-71.
- Farabee MJ **(2001)** The endocrine system. Disponível em www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/biobk/BioBookENDOOCR.html.
- Fromme H, Kuchler T, Otto T, Pilz K, Muller J, Wenzel A **(2002)** Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment; *Water Res.*; **36**; 1429-1438.

GALAB **(2007)** Phthalates in Commodities. Disponível em <http://www.galab.de/laboratories/services/commodities/phthalates.html>.

Giesy JP, Jones PD, Kannan K, Newsted JL, Tillitt DE, Williams LL **(2002)**. Effects of chronic dietary exposure of environmentally relevant concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on survival, growth, reproduction and biochemical responses of female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*); *Aquatic Toxicol.*; **59**; 35-53.

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)*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 181p.

Ghiselli G, Jardim WF **(2007)** Interferentes endócrinos no ambiente; *Quim. Nova*; **30**; 695-706.

Glassmeyer ST, Furlong ET, Kolpin DW, Cahill JD, Zaugg SD, Werner SL, Meyer MT, Kryak DD **(2005)** Transport of Chemical and Microbial Compounds from Known Wastewater Discharges: Potential for Use as Indicators of Human Fecal Contamination; *Environ. Sci. Technol.*; **39**; 5157-5169.

Goksøyr A **(2006)** Endocrine disruptors in the marine environment: mechanisms of toxicity and their influence on reproductive processes in fish; *J. Toxicol. Environ. Health A*; **69**; 175-184.

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; *Toxicol.*; **166**; 79-89.

Heisterkamp I, Ganrass J, Ruck W **(2004)** Biosay-directed chemical analysis utilizing LC-MS: a tool for identifying estrogenic compounds in water samples; *Anal. Bioanal. Chem.*; **378**; 709-715.

Johnson AC, Belfroid A, Di Corcia A **(2000)** Estimating steroid oestrogen inputs into activated sludge treatment works and observations on their removal from the effluent; *Sci. Total Environ.*; **256**; 163-173.

Kolodziej EP, Harter T, Sedlak DL **(2004)** Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment; *Environ. Sci. Technol.*; **38**; 6377-6384.

Kuch HM, 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; *Environ. Sci. Technol.*; **35**; 3201-3206.

- Lintelmann J, Katayama A, Kurihara N, Shore L, Wenzel A **(2003)** Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report); *Pure Appl. Chem.*; **75**; 631-681.
- Mello-da-Silva CA, Fruchtengarten L **(2005)** Riscos químicos ambientais à saúde da criança; *J. Pediatr.*; **81**; 205-211.
- Montagner CC **(2007)** *Ocorrência de Interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais na bacia do Rio Atibaia*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, 140p.
- Naylor CG, Mieure JP, Adams WJ, Weeks JA, Castaldi FJ, Ogle LD, Romano RR **(1992)** Alkylphenol ethoxylates in the environment; *J. Am. Oil Chem. Soc.*; **69**; 695-708.
- BPA/Polycarbonate Global Group **(2007)**. Disponível em <http://www.bisphenol-a.org>
- Rodriguez-Mozaz S, Lopez de Alda M, Barceló D **(2005)** Analysis of bisphenol A in natural waters by means of an optical immunosensor; *Water Res.*; **39**; 5071-5079.
- Sadik OA, Witt DM **(1999)** Monitoring endocrine disrupting chemicals; *Environ. Sci. Technol.*; **33**; 368A.
- Sodré FF, Montagner CC, Locatelli MAF, Jardim WF **(2007)** Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil); *J. Braz. Soc. Ecotoxicol.*; **2**; 187-196.
- Sonnenschein C, Soto AM **(1998)** An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; **65**; 143-50.
- Sumpter JP **(1998)** Xenoendocrine disrupters: environmental impacts; *Toxicol. Lett.*; **337**; 102-103.
- Suzuki T, Nakagawa Y, Takano I, Yasuda K **(2004)** Environmental fate of bisphenol A and its metabolites in river water and their xeno-estrogenic activity; *Environ. Sci. Technol.*; **38**; 2389-2396.
- Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE **(2007)** Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy; *Hum. Reprod.*; 6p. DOI:10.1093.
- Tapiero H, Nguyen-Ba G, Tew KD **(2002)** Estrogens and environmental estrogens; *Biomed. Pharmacother.*; **56**; 36-44.

U.S.EPA **(2006)** United States Environmental Protection Agency
[<http://www.epa.gov/safewater/mcl.html>.]

Wester PW, Canton JH **(1986)** Histopathological study of *Oryzias latipes* (medaka) after long-term beta-hexachlorocyclohexane exposure; *Aquatic Toxicol.*; **9**; 21-45.

Williams RJ, Johnson AC, Smith JJJ, Kanda R **(2003)** Steroid estrogens profiles along river stretches arising from sewage treatment works discharges; *Environ. Sci. Technol.*; **37**; 1744-1750.