

VII-021 – ACÚMULO DE HORMÔNIOS FEMININOS PRESENTES NA ÁGUA E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE DO HOMEM – O CASO DA GINECOMASTIA**Altair Rosa⁽¹⁾**

Mestre em Gestão Urbana e Doutorando em Engenharia Hidráulica e Saneamento pela Universidade de São Paulo/USP. Professor do Departamento de Engenharia Ambiental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná/PUCPR.

Bianca Kamaroski

Graduanda em Biomedicina pelas Faculdades Pequeno Príncipe.

Gabriel Selonke dos Santos

Graduando em Biomedicina pelas Faculdades Pequeno Príncipe.

Paula de Farias Alves

Graduanda em Biomedicina pelas Faculdades Pequeno Príncipe.

Isabela Antunes Pereira

Graduanda em Biomedicina pelas Faculdades Pequeno Príncipe.

Endereço⁽¹⁾: Rua/Av. Nome do Logradouro, Número do Logradouro e/ou Complemento - Bairro - Cidade - Estado - CEP: 20000-000 - País - Tel: +55 (xx) 4444-3333 - Fax: +55 (xx) 4444-5555 - e-mail: **exemplo@informar somente o endereço do Autor Principal.**

RESUMO

A concentração de desreguladores endócrinos, especialmente os estrógenos em água potável, tem ganhado grande importância sobre a influência na homeostase do corpo humano. Um reflexo deste problema nos homens é a ginecomastia, consequência do método não eficaz utilizado nas estações de tratamento para a remoção destes hormônios. Mesmo em baixas concentrações, os estrógenos interferem na homeostase do organismo, principalmente no aparelho reprodutor dos machos. Algumas técnicas como a ozonização já mostraram ser mais eficazes na remoção destes hormônios, porém, o custo ainda é bastante elevado e por isso pesquisas recorrentes estão sendo feitas para tentar descobrir novas técnicas para amenizar este problema. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo identificar a influência dos hormônios femininos presentes na água diante da saúde do homem.

PALAVRAS-CHAVE: Ginecomastia, desreguladores endócrinos, hormônios, tratamento de água.

INTRODUÇÃO

Os problemas ambientais gerados ou intensificados pelo crescimento populacional são grandes desafios na atualidade, tanto para os gestores das cidades quanto para a população em geral. A urbanização das cidades de forma descontrolada frequentemente gera resultados negativos, como a degradação dos recursos naturais essenciais para a vida, como a água.

A invenção do anticoncepcional veio com o princípio de conter o grande aumento populacional, para regularizar e estabilizar esta situação, evitando assim, grandes problemas econômicos, governamentais e socioculturais. Porém, com o avanço da ciência, descobriu-se que esta invenção não trouxe apenas avanços para a vida humana, mas também recuos.

Após a ingestão e metabolização do anticoncepcional no corpo da mulher, muitos dejetos químicos, como o estrógeno, são excretados juntamente com a urina e as fezes. Estes por sua vez, vão para os sistemas de esgoto e posteriormente para as estações de água. Os estrógenos presentes na água não são totalmente eliminados após o tratamento convencional e à medida que essa água destina-se ao consumo humano, tanto homens quanto mulheres estão suscetíveis à ação destes hormônios no corpo, pois parte deles continua ativa biologicamente, podendo prejudicar vários tecidos como, no caso dos homens, os testículos e as mamas, podendo levar a casos de ginecomastia.

Organizações internacionais, como a Agência de Proteção Ambiental dos EUA – USEPA, a Agência Ambiental do Reino Unido – UK, a Agência Ambiental do Japão – JEA e a Comissão de Paris e Oslo – OSPAR denominam este tipo de substâncias como poluentes emergentes ou micropoluentes e reconhecem sua toxicidade.

Considerando que os anticoncepcionais aumentam a concentração desses hormônios na água e que, segundo o Comitê Científico do Centro Latinoamericano Saúde e Mulher – CELSAM, o Brasil encontra-se em terceiro lugar no consumo de anticoncepcionais na América Latina (Pershe, 2008), o presente artigo busca aprofundar o conhecimento sobre os desreguladores endócrinos, sua ocorrência em matrizes ambientais, possíveis efeitos na biota que prejudicam a saúde humana, especialmente à saúde do homem.

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia caracterizou-se pelo estudo de revisão narrativa de literatura, utilizando para discussão as bases de dados em livros, periódicos disponíveis em revistas ou em formato eletrônico entre os anos de 1999 a 2013. Utilizou-se como critério de seleção dos materiais a relevância e atualidade do conteúdo apresentado.

HORMÔNIOS E O SISTEMA DE TRATAMENTO

De acordo com Santos (2011) até meados do século XX, a qualidade da água era voltada a microbiologia. Desde então, devido às contaminações da água por certas substâncias, passou-se a dar maior atenção também ao perigo da contaminação química por micropoluentes.

Filho *et al* (2006) definiram micropoluentes orgânicos como substâncias que mesmo em pequenas concentrações, desencadeiam efeitos nos sistemas que são introduzidos. Mackay (*apud* FILHO *et al*, 2006), em 1982, já classificava os micropoluentes como compostos com concentrações abaixo de uma parte por milhão (1 mgL⁻¹).

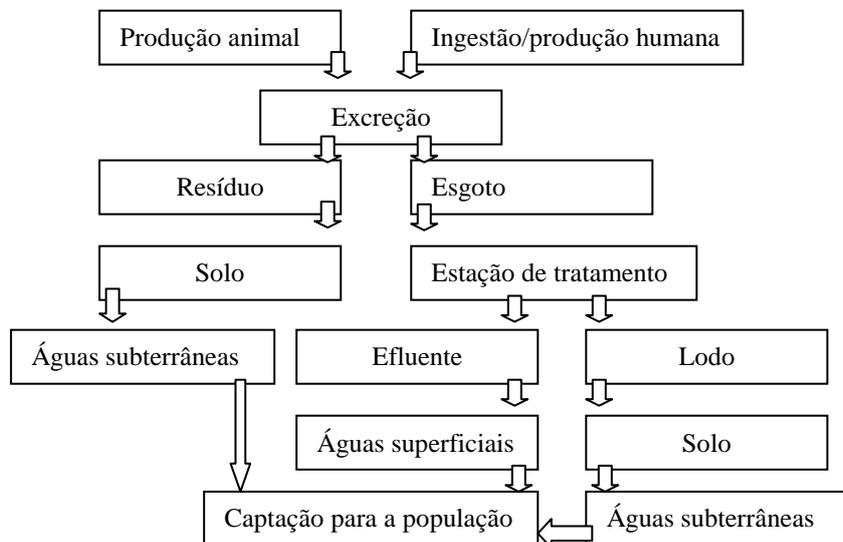
Parte dos hormônios produzidos pelo corpo humano e os presentes nas pílulas anticoncepcionais que não são aproveitados, acabam sendo eliminados pela urina e também pelas fezes. Portanto, seguem para a rede coletora adentrando depois ao ambiente (FILHO *et al*, 2006; RIBEIRO, 2012). Lopes *et al* (2010) afirmam que a água passa por vários tipos de tratamentos para potabilização e atualmente utiliza-se um sistema convencional completo, com etapa de coagulação, floculação, decantação, filtração, desinfecção e polimento.

Nas estações de tratamento é possível encontrar diversos mecanismos de remoção de compostos orgânicos que envolvem a adsorção em sólidos suspensos, a associação dos compostos com ácidos graxos e óleos, a biodegradação aeróbica ou anaeróbica, a degradação química por processos de hidrólise ou nitrificação e a volatilização (RAIMUNDO, 2007). Porém, Santos (2011) relata que, segundo o IBGE de 2008, cerca de 30% do esgoto de rede coletora brasileira não é tratado e os corpos d'água que recebem estes efluentes podem estar contaminados por estrógenos e assim, aumentar o risco de contaminação para consumo humano.

Quando os hormônios não são eliminados (pela biodegradação, sorção aos sólidos suspensos e sedimentos superficiais do leito do corpo d'água, adsorção ao solo, volatilização e pela fotólise) são transportados pelo meio, podendo atingir a população. Lintemann, Katayama e Kurihara (2003) ilustram o possível caminho percorrido pelos hormônios no meio ambiente (Figura 1).

Juste (2009) explica que a urina vai até o sistema de esgoto, passa pelo tratamento e é liberada no ambiente. Posteriormente, é novamente capturada pelo sistema de tratamento de água, passando por tubos e volta para as casas, ou seja, a quantidade de compostos excretados na rede é reduzida após este tratamento, mas pode levar ao acúmulo de substâncias na água potável. Verbinen *et al* (2010) acrescentam que os tratamentos convencionais de água e de esgoto sanitário não são capazes de remover completamente tais substâncias, permanecendo ainda no meio aquático. Vale a pena ressaltar que ainda não existe um padrão de qualidade para hormônios nas regulamentações do Ministério da Saúde, para determinar os índices para potabilidade da água. Na avaliação de Santos (2011), o nível de contaminação dos corpos d'água pode estar relacionado com a degradação da substância, que pode ser processada através do aumento de temperatura, luz solar e condições aeróbicas, além da hidrólise, oxidação e reações fotoquímicas.

Figura 1: Rota dos micropoluentes no meio ambiente.



Awwarf (*apud* SANTOS, 2011), alega que há estudos que mostram que o tratamento da água possui capacidade limitada em relação à redução de hormônios, em torno de 3% a 30%.

A respeito da eficiência de remoção estrogênica no tratamento convencional, Santos (2011) afirma que após a coagulação e a floculação, os níveis removidos variam entre 15% a 23%. Após a filtração, esse valor passa dos 30% e, após a ozonização, a remoção é superior a 40%. Nenhum hormônio tem remoção maior que 75%.

Em escala de bancada, o autor conseguiu a remoção de E1 e E3 acima de 70% e EE2 acima de 84%. Em estudo realizado por Bodzek e Dudziak (*apud* SANTOS, 2011), foi avaliado o tratamento convencional utilizando o hidróxido cloreto de alumínio como coagulante. Eles observaram que houve adsorção entre as partículas e substâncias húmicas contidas na água com microcontaminantes. O autor aponta ainda que sob condições aeróbias o EE2 tem “meia vida entre 20 e 40 dias, enquanto que o E2 tem meia vida de um dia. Em dias ensolarados a degradação do EE2 aumenta devido à fotólise, reduzindo a meia vida de 20 dias para 1,5 dias (CLOUZOT *et al* *apud* SANTOS, 2011, p.32).

De acordo com estudo realizado por Santos (2011), a Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (Sabesp) pesquisa uma forma de filtrar os componentes nocivos. Alguns métodos como osmose reversa, carvão ativado e ozonólise, já estão sendo utilizados por empresas de saneamento para eliminar os poluentes. Moschet (2009) cita que um importante meio de remover os hormônios presentes na água, é com o uso de microbiotas que os degradam. Porém, ainda há pouco conteúdo publicado. Yoshimoto *apud* Moschet (2009), afirma que *Sphingobacterium* sp, *Rhodococcus zopfii* e *Rhodococcus equi* são cepas relatadas recentemente que podem degradar estrógenos metabolicamente. Para o autor, muitas vezes esses hormônios não podem ser degradados sob condições anaeróbicas, pois o ganho de energia pela degradação de esteróides é muito baixa. O autor observou ainda que a degradação aeróbia em rios urbanos e industriais é mais rápida no verão do que no inverno. Sua hipótese é que temperaturas superiores na época de verão faz a diluição de nutrientes, facilitando a formação de energia pelos microrganismos, favorecendo a degradação dos hormônios.

DESREGULADORES ENDÓCRINOS

Raman *et al* (2004) considera que a principal fonte de contaminação ambiental por hormônios é o lançamento de esgoto sem tratamento e a ineficiência das estações de tratamento de esgoto, seguido da pecuária. As grandes quantidades destes hormônios vêm majoritariamente da excreção feminina da produção natural e do consumo de anticoncepcionais orais e injetáveis (PONEZI, DUARTE E CLAUDINO, 2006).

Para Marcantonio *et al* (s/d) estas substâncias podem alterar uma ou várias funções do sistema endócrino e produzir efeitos não desejados na saúde, sendo conhecidas como desreguladores ou disruptores endócrinos. Levy (2010) explica a definição de desreguladores endócrinos (DEs) como sendo compostos que, quando ingeridos em grandes concentrações ou por longo período, podem interferir no funcionamento das glândulas, alterando os sistemas hormonais e homeostáticos. Os hormônios sexuais têm sido encontrados em grande quantidade na água potável e isso vem afetando o funcionamento do corpo humano, portanto, estrógenos podem ser considerados DEs.

Ternes *et al* e Wang *et al* (*apud* SANTOS, 2011), afirmam que os DEs se mostram resistentes aos processos de tratamento de esgoto, portanto, existe risco de contaminação por DEs em corpos d'água, pois geralmente recebem os efluentes de estações de tratamento de esgotos (ETEs) ou esgoto in natura.

A determinação dos estrógenos no ambiente é difícil por causa da “complexidade das matrizes ambientais e sua baixa concentração, porém fisiologicamente ativa” (FILHO *et al*, 2006, p.819). Santos (2011) acrescenta que os DEs acumulam-se no meio ambiente e por isso, “todos os organismos estão direta ou indiretamente expostos a essas substâncias” (BIRKETT *et al*, 2005 p.1). Américo *et al* (2012) lembra que existe a acumulação ao longo da cadeia trófica, representando sérios riscos àqueles que encontram-se no topo da cadeia alimentar. Alguns DEs não são degradados facilmente por possuírem estrutura química que desfavorecem o tratamento, aumentando também seu tempo de meia vida no meio ambiente (WHO *apud* SANTOS, 2011).

Dentre os hormônios sexuais presentes na água, Filho *et al* (2006), destacam os estrógenos por serem ativos biologicamente, principalmente os estrógenos naturais 17 β -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1) e o sintético 17 α -etinilestradiol (EE2 - desenvolvido para reposição hormonal e contracepção), tanto pela potência como pela quantidade introduzida no ambiente. Ribeiro (2012) afirma que um dos hormônios sintéticos mais comumente encontrado na água é o EE2, pois segundo Clouzot *et al* (*apud* Santos, 2011), este hormônio possui baixa biodegradabilidade, sendo considerado o estrógeno mais persistente no ambiente. “Estudos relatam que até 40% das doses ministradas de estrógenos sintéticos podem ser disponibilizadas para o ambiente” (FILHO *et al*, 2006 p.817).

Santos (2011) afirma que cerca de 43% do EE2 ingerido é metabolizado no organismo, e os outros 57% são excretados em sua forma original ou como conjugados (30% e 27%, respectivamente). O EE2 na forma conjugada, 70% está em forma inativa de glicuronídeos e 10% como sulfato. Porém, os glicuronídeos são desconjugados através de enzimas bacterianas encontradas no esgoto, transformando os compostos inativos em ativos, ou seja, passíveis de causarem danos à saúde.

Segundo Falone *apud* Machado (2010) os hormônios estão envolvidos na reprodução sexual tanto de homens quanto de mulheres e agem como mensageiros químicos, promovendo a comunicação entre diferentes partes do organismo. No caso das mulheres, os estrogênios causam efeitos no útero, esqueleto, trompas, metabolismo, pele, mamas, depósito de proteínas e gorduras e também na distribuição de pelos. Os efeitos mamários acometem tanto homens quanto mulheres, pois a glândula mamária é igual e consiste em dois componentes: o epitélio ductal glandular e o tecido conjuntivo periductal (BLAND *et al*, 1996). Normalmente o homem tem aproximadamente um quinto da quantidade de estrogênios encontrada na mulher não-grávida. A formação de estrogênio no homem é dada através do fígado a partir da testosterona, do androstanediol e das células de Sertoli, que convertem a testosterona em estradiol (GUYTON *et al*, 2006).

Araújo *et al* (2009) define o estrogênio como um hormônio esteroide produzido a partir da produção de andrógeno na teca ovariana das mulheres, que serão transformados pela enzima aromatase nas células granulosas dos ovários, em estrogênio. O tecido adiposo expressa as enzimas aromatase e 17 beta-hidroxiesteroide durante a menopausa. Uma resposta tecidual ao estrogênio depende da variação de receptores de estrogênio, da quantidade de hormônio e o tempo de exposição. Os dois isômeros dos receptores de estrogênio (alfa e beta) são componentes da família de receptores nucleares e tem como responsabilidade o controle da transcrição gênica de forma que dependa do ligante.

O estrogênio, que é altamente lipossolúvel, liga-se ao receptor de estrogênio (RE) que está localizado no citoplasma (inativo e ligado a um complexo proteico). A fixação do hormônio com o receptor faz com que a proteína se dissocie e ative o receptor pela exposição do sítio de ligação ao DNA. O RE ativado migra para dentro do núcleo e é capaz de provocar ações genômicas.

De acordo com uma pesquisa realizada por Medeiros (2007), o estrogênio não altera a atividade celular imunossupressora, mas concernente à imunidade humoral, em concentrações fisiológicas, estimula a produção de imunoglobulinas, possivelmente pela inibição dos linfócitos T supressores. Há fortes evidências de que o

estrogênio causa mudanças tanto no número total de linfócitos como nos seus diferentes subtipos. In vitro, os estrogênios promovem a proliferação dos linfócitos T, diferenciação, proliferação e sobrevivência dos linfócitos B e maior produção de IgG e IgM.

O estrogênio também pode suprimir a linfopoiese B, devido à existência de receptor específico nas células do estroma da medula óssea, e aumentar a produção de IgG e IgM nos linfócitos B em seres humanos, via maior produção de IL-10 nos monócitos. Além do mais, estudos clínicos têm mostrado que o estrogênio deprime a imunidade celular, suprime a atividade das células NK, diminui a produção de TNF- α , aumenta a produção de anticorpos e ativa os macrófagos com maior produção de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, INF- α e TNF- α . Nos monócitos humanos, o estradiol diminui os níveis de IL-6 e não altera os níveis de TNF- α . O estrogênio facilita a inibição da proliferação das células mononucleares do sangue periférico (PBMC) em resposta a antígenos não-próprios. O estradiol também aumenta os antígenos nas células epiteliais uterinas e as concentrações de IgA e IgG nas secreções deste órgão e estimula ainda o mRNA do IFN- γ nos linfócitos e a expressão dos receptores desta citocina no endométrio.

Gaido *et al apud* Bila (2007) também explica que a ligação do esteróide em seu receptor altera a conformação deste que terá a capacidade de se ligar ao DNA e alterar a expressão gênica.

Quanto à exposição crônica, doses baixas em tempo prolongado, há indícios de que homens expostos a compostos estrogênicos podem apresentar redução na fertilidade e desenvolver características secundárias do sexo feminino, como aumento das mamas (ginecomastia). (LOPEZ; BECK *et al*; PONEZI *et al apud* MACHADO (2010, p.18).

Além da ginecomastia, o acúmulo hormonal na água também causa aumento da incidência de câncer de testículos e infertilidade masculina (LOPEZ; BECK *et al*; PONEZI *et al, apud* MACHADO, 2010).

GINECOMASTIA

De acordo com Lima (2013) o termo ginecomastia foi introduzido por Galen no 2º século D.C e provém do grego “gyne” que significa mulher e de “mastos”, peito ou mamas, portanto, a ginecomastia é definida pelo crescimento glandular da mama masculina. Ribeiro (2010) caracteriza esta alteração anatômica pela palpação de disco de tecido firme, glandular e móvel, não aderente à pele ou ao tecido subjacente, de localização subareolar e tamanho variável. Lima (2013) acrescenta que esta é uma condição benigna, mas que pode ser um sinal de uma doença subjacente.

Segundo Devoto (2007) a ginecomastia pode ser fisiológica ou patológica. Durante a puberdade e em homens idosos, esta pode ser apenas uma condição fisiológica. Lima (2013) acrescenta que a prevalência da ginecomastia fisiológica depende da faixa etária e teoricamente, pode ocorrer em qualquer idade, mas 40% dos casos são adolescentes entre 14 e 15 anos. Ribeiro (2010) explica no caso da ginecomastia fisiológica, no período pubertário o aumento da glândula mamária masculina ocorre devido à hipertrofia do tecido conjuntivo e do sistema ductal, apresentando o tecido mamário textura de corda enrolada, sem adesão aos tecidos, com diâmetro de até dois centímetros, e que involui num período de 6 meses a 3 anos.

Este autor ainda acrescenta que a ginecomastia patológica pode ser decorrente de doenças crônicas e metabólicas, uso de medicamentos e neoplasias, podendo aparecer em qualquer faixa etária, sendo a ginecomastia patológica causada pelo acúmulo de estrógenos. Lima (2013) sugere que em casos onde se apresenta dor, crescimento acelerado de início recente, quando seu diâmetro é maior que 4 cm e quando está associada a massas testiculares palpáveis a ginecomastia pode ser considerada patológica.

Modolin *et al* (1999) afirma que a ginecomastia pode ser classificada quanto ao seu volume, quanto aos tecidos que a compõem (gordurosa ou pseudoginecomastia, glandular e mista), ou quanto ao tratamento necessário para sua correção cirúrgica (pequena, moderada e grave). Ribeiro (2010) classifica a ginecomastia em graus, sendo:

- a) Grau I: pequeno aumento do volume mamário visível, sem pele redundante;
- b) Grau 2A: moderado aumento de volume mamário, sem pele redundante;
- c) Grau IIB: Moderado aumento de volume mamário, com pele redundante;
- d) Grau III: Grave aumento de volume mamário, com pele redundante (como uma mama ptótica feminina).

Além da ginecomastia, o acúmulo hormonal na água também causa aumento da incidência de câncer de testículos e infertilidade masculina (LOPEZ; BECK *et al*; PONEZI *et al*, *apud* MACHADO, 2010).

CONCLUSÕES

A distribuição de água em termos de quantidade e qualidade é uma grande preocupação em função da escassez do recurso e da deterioração da qualidade dos mananciais. Isso tem exigido investimento nas estações de tratamento e alterações na dosagem de produtos para se garantir a qualidade da água na saída das estações. O acúmulo de hormônios na água destinada ao abastecimento da população é um fator que vem prejudicando a sua qualidade, e o aumento dessas substâncias no organismo vêm afetando a saúde humana.

Um dos principais efeitos causados por esses desreguladores endócrinos é a ginecomastia, caracterizada pelo aumento da glândula mamária masculina. A ginecomastia pode ser uma condição fisiológica ou patológica. É possível classificá-la de acordo com o aumento do volume mamário e a presença ou não de pele redundante. Pode ser causada por patologias crônicas, endócrinas, tumorais, pelo uso de medicamentos, pode ter uma causa genética ou ser causada pela presença desses hormônios em grande quantidade na água.

Pesquisas mostraram que o tratamento da água não é eficaz para a eliminação desses hormônios e testes têm sido realizados para tentar melhorar a sua eficiência. Há estudos com microbiotas, osmose reversa, carvão ativado, ozonólise e hidróxido cloreto de alumínio para tentar ajudar na degradação desses poluentes. É necessário alertar a opinião pública para os riscos associados à exposição e à bioacumulação deste tipo de poluente e realçar a enorme importância no monitoramento dos sistemas aquáticos, que são os principais veículos de dispersão ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Américo JHP, Messias TG, Torres NH, Américo GHP. Desreguladores endócrinos no ambiente e seus efeitos na biota e saúde humana. *Pesticidas: recotóxico. e meio ambiente* 2012; V22: 17-34.
2. Araújo KL, Madeira KP, Daltoé RD, Rangel LBA, Silva IV. O papel dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) Pvu II e Xba I e das pequenas repetições em Tandem (STRs) (TA)_n e (GT)_n do receptor de estrogênio alfa (ESRI) na suscetibilidade do câncer de mama (BRCA). *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(2): 185-192.
3. Bila DM, Dezotti M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e consequências. *Quím. Nova* 2007. Vol.30 N3:651-666
4. BIRKETT, J.W.; LESTER, J.N. *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes*. 1st ed. USA: IWA Publishing, Lewis Publishers CRC Press LLC, 2003.
5. BLAND K.I., COPELAND E.M.C. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. Barueri: Manole, 1996.
6. Devoto EC, Madariaga MA, Aravena L, Lioi CX. Etiología de la ginecomastia: Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev. méd. Chile* 2007; 135: 189-197.
7. Filho RWR, Araújo JC, Vieira EM. Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. *Quím. Nova* 2006; N4: 817-822
8. Guyton AC e Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª edição. Rio de Janeiro : Elsevier; 2006
9. Levy C. Outro alerta sobre a água que bebemos. *Jornal da Unicamp - Universidade Estadual de Campinas*. Edição 346; 2006 Dez 10.
10. Juste M. Água tratada contém restos de café e de remédios, alertam cientistas. G1, São Paulo. Atualizado em maio 2009.
11. Lima SRS (2008). Ginecomastia. Covilhã, Beira interior. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&ved=0CEAQFjAD&url=ht>



- tp://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/118/741/snialima_mestradopdf.pdf&ei=tUyFUY2eD7XG4AOf84CoAw&usg=AFQjCNGIWSW7JKvYHw0j__v_uEYRBilDjg&bv=45960087,d.dmg. Acesso em 23 mar. 2013.
12. LINTELMANN J.; KATAYAMA A.; KURIHARA N. Endocrine disruptors in the environment.; Pure Appl.Chem.; v. 75; p.631-681; 2003.Lopes LG, Marchi MRR, Souza JBG, Moura JA, Lorenzon CS, Cruz C, Amaral LA. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal - São Paulo. Quím. Nova 2010; 3: 639-643
 13. Machado KS. Determinação de Hormônios Sexuais Femininos na Bacia do Alto Iguaçu, Região Metropolitana de Curitiba-PR. [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2010.
 14. Marcantonio AS, Vieira EM. Hormônio Feminino pode ser uma ameaça aos peixes. São Paulo: aptaregional. Disponível em: http://www2.aptaregional.sp.gov.br/images_editor/107.
 15. Medeiros SF, Maitelli A e Nince APB. Efeitos da terapia hormonal na menopausa sobre o sistema imune. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007. 29 (11): 593-601.
 16. Modolin M, Júnior, WC, Friedhofer H, Baisch MB, Ferreira MC. Tratamento cirúrgico da ginecomastia com pedículos lateral e medial. Rev. Col. Bras. Cir. 1999; vol.26, n.3 : 141-146.
 17. Moschet C. Microbial Degradation of Steroid Hormones in the Environment and Technical Systems. Swiss Federal Institute of Technology, Institute of Biogeochemistry and Pollutant Dynamics (IBP-ETH), Universitaetsstrasse 16, CH-8092 Zurich April 2009.
 18. PERSHE, L. Aumenta o Consumo de Anticoncepcionais no Brasil, Revista Health Latin América, Publicação em Setembro de 2000. Disponível em www.boasaude.uol.com.br. Acessado em 4 de dezembro de 2014.
 19. RAIMUNDO, C. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia. 126f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas, Setembro, 2007.
 20. Ribeiro F (2012). Hormônios presentes nos anticoncepcionais afetam a natureza. Nutrição e Saúde, Site UOL. Disponível em: <http://todaela.uol.com.br/nutricao-e-saude/hormonios-presentes-nos-anticoncepcionais-afetam-a-natureza>. Acesso em 29 mar. 2013.
 21. Ribeiro PCP (2010). Alterações mamárias - diagnóstico clínico e diferencial. Adolesc Saúde 2010. Vol.7 n3.
 22. Santos EPCC. Remoção de etinilestradiol no tratamento de água para consumo humano : estudo em escala piloto [tese]. Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte; 2011.
 23. Verbinnen RT, Nunes GS, Vieira EM (2010). Determinação de hormônios estrógenos em água potável usando CLAE-DAD. Quím. Nova; 2010; N9: 1837-1842.