

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE ZOOTECNIA**

MARCELI CARVALHO DA SILVA

**DISRUPTORES ENDÓCRINOS E SEUS EFEITOS NA
REPRODUÇÃO**

**FLORIANÓPOLIS - SC
2023**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE ZOOTECNIA**

MARCELI CARVALHO DA SILVA

**DISRUPTORES ENDÓCRINOS E SEUS EFEITOS NA
REPRODUÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como exigência para obtenção do Diploma de
Graduação em Zootecnia da Universidade Federal
de Santa Catarina.

Orientador(a): Prof. Denise Pereira Leme

**FLORIANÓPOLIS - SC
2023**

Silva, Marcella Carvalho da
Disruptores endócrinos e seus efeitos na reprodução / Marcella
Carvalho da Silva ; orientadora, Denise Pereira Leme, 2023.
42 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias,
Graduação em Zootecnia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Zootecnia. 2. Disruptores endócrinos . 3. toxicidade
reprodutiva . 4. hormônios sexuais . 5. Inseminação Artificial
em Tempo Fixo. I. Leme, Denise Pereira. II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Graduação em Zootecnia. III. Título.

Marceli Carvalho da Silva

DISRUPTORES ENDÓCRINOS E SEUS EFEITOS NA REPRODUÇÃO

Esta Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso foi julgada aprovada e adequada para obtenção do grau de Zootecnista.

Florianópolis, 23 de novembro de 2023.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
Denise Pereira Leme
Data: 14/12/2023 10:22:59-0300
CPF: ***.372.908-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.^a Dr.^a Denise Pereira Leme
Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
Patrizia Ana Bricarello
Data: 14/12/2023 14:16:02-0300
CPF: ***.829.368-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.^a Dr.^a Patrizia Ana Bricarello

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Calié Castilho

Universidade do Oeste Paulista

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a você minha irmã, em reconhecimento do seu amor e encorajamento constantes. Sua presença fez toda a diferença. Obrigado por ser minha fonte de inspiração e apoio ao longo desta jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À minha amada família. Sou grata à minha mãe Vera e ao meu pai Marcelo pelo amor e incentivo, por sempre acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou. À minha irmã Yasmim, sua paciência e encorajamento foram um grande suporte.

Agradeço a minhas amigas, Helena, Ieda, Jennifer e Luiza com quem compartilhei não apenas conhecimento, mas também risadas e momentos inesquecíveis. A amizade de vocês é inestimável.

Agradeço as minhas melhores amigas de infância Manoela e Anityan por todo apoio, amor e compreensão nos meus momentos de ausência.

A minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Denise Pereira Leme, sou profundamente grata por sua orientação, paciência e conhecimento.

Agradeço aos antigos e novos integrantes do Núcleo de Agroecologia, foi gratificante ter trabalhado com todos vocês.

Enfim, agradeço a todos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho e para minha tão sonhada graduação!

Meus mais sinceros, obrigado!

RESUMO

Tendo em vista que os disruptores endócrinos são definidos como substâncias que afetam o sistema endócrino, pesquisa-se investigar seus efeitos na reprodução, identificando riscos para a saúde coletiva e o meio ambiente. A revisão bibliográfica abrangeu livros, periódicos e artigos para fundamentar a base teórica-científica. Diante disso, verifica-se que apesar da vasta literatura sobre disruptores endócrinos químicos e seus efeitos deletérios no organismo de humanos e animais não-humanos, há escassez de estudos sobre os impactos dos metabólitos de hormônios reprodutivos na pecuária, entretanto, problemas reprodutivos diversos como puberdade tardia, subfertilidade e alterações no ciclo estral foram observados devido ao uso de disruptores endócrinos esteroides, o que impõe a constatação de que é urgente os estudos dos hormônios usados nos protocolos para se orientar uso e descarte responsáveis.

Palavras-chave: *Disruptores endócrinos. Hormônios esteroides. toxicidade reprodutiva.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais palavras, patologias e hormônios encontrados nos artigos sobre disruptores endócrinos.....	29
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Os principais hormônios reprodutivos18

Tabela 2. Trabalhos apontando os impactos da exposição aos disruptores endócrinos entre 2018 a 2023.....26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IATF - Inseminação artificial em tempo fixo

eCG - gonadotrofina coriônica equina

FSH - hormônio folículo estimulante

LH - hormônio luteinizante

GnRH - hormônio liberador de gonadotrofinas

hCG - Gonadotrofinas coriônicas humana

DEs - disruptores endócrinos

SNC - sistema nervoso central

CDE - composto desregulador endócrino

WHO - World Health Organization

USEPA - United States Environmental Protection Agency

ETARs - estações de tratamentos de água residuais

SAICM - Abordagem Estratégica para a Gestão Internacional de Substâncias Químicas

SCVPH - Comité Científico de Medidas Veterinárias Relativas à Saúde Pública

HHG - Hipotálamo - hipófise - gonadal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO.....	14
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 A reprodução da vaca como modelo de animal pecuário.....	15
3.2 Inseminação Artificial em Tempo Fixo.....	17
3.3 Hormônios reprodutivos.....	19
3.3.1 Hormônios esteroides.....	20
3.4 Disruptores endócrinos.....	21
3.4.1 - Legislação para disruptores endócrinos.....	23
4. METODOLOGIA.....	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2022 o Brasil foi o terceiro maior produtor mundial de leite, com mais de 34 bilhões de litros por ano, e o primeiro maior exportador de carne bovina, com mais de 2,898 milhões de toneladas de carne exportadas. Correlacionando essas duas importantes produções, tanto como a pecuária de corte como a de leite, um fator em comum e fundamental entre eles é a reposição de animais produtivos. Tal fator é realizado através da reprodução animal, na qual tem como objetivo obter constantes nascimentos de bezerros que vão dar continuidade à produção animal.

Em vista disso, novas biotecnologias foram criadas, sendo uma delas a Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF), em que atribui um determinado protocolo hormonal e permite saber o dia específico para a inseminação da fêmea, sem a necessidade da observação do estro. Além disso, o protocolo hormonal tem como finalidade sincronizar a emergência de uma nova onda de crescimento folicular, controlar a duração da fase progesterônica e induzir a ovulação sincronizada.

Com este intuito, diversos protocolos foram desenvolvidos durante os últimos anos, e a partir disso os hormônios mais utilizados nos protocolos são progestágenos, análogos do 17- β estradiol, gonadotrofina coriônica equina (eCG), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), análogos da PGF2 α e análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (NEVES et al., 2010).

Hormônios estes que podem ser distribuídos em grupos com base na sua estrutura química, os grupos de maior importância para a reprodução são: o grupo glicoprotéico que engloba os hormônios FSH (hormônio folículo estimulante), LH (hormônio luteinizante), hCG (Gonadotrofinas coriônicas humana) e eCG (Gonadotrofinas coriônicas equinas), e o grupo esteróides que engloba os hormônios progesterona, estradiol e testosterona.

Esses hormônios glicoprotéicos e esteróides são produzidos pelo organismo do animal, porém com o uso de inúmeros protocolos hormonais que constituem em aplicações exógenas de fármacos, estas substâncias começam a serem caracterizadas como disruptores endócrinos (DEs), pois estes podem ser definidos

como compostos químicos sintéticos ou naturais de origem exógena, que tem a capacidade de alterar a execução do sistema endócrino.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica para avaliar hormônios sexuais usados na pecuária e seus riscos para a saúde coletiva e para o meio ambiente em decorrência do uso de fontes exógenas de hormônios sexuais, tendo que alguns deles têm a capacidade de interferir no sistema endócrino de humanos e animais, e, por isso, receberam a denominação de disruptores endócrinos.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica para identificar os riscos para a saúde coletiva e para o meio ambiente em decorrência do uso de fontes exógenas de hormônios sexuais usados na pecuária, tendo que alguns deles têm a capacidade de interferir no sistema endócrino de humanos e animais, e, por isso, receberam a denominação de disruptores endócrinos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 A reprodução da vaca como modelo de animal pecuário

A reprodução da vaca é um dos principais objetivos da pecuária bovina, tanto para produção de leite como de carne e o entendimento dos processos fisiológicos reprodutivos da vaca são fundamentais para o sucesso da bovinocultura (Hafez e Hafez, 2004, VIEIRA, 2012, SANTOS et al., 2012) .

Existem diferentes métodos de manejo, biotécnicas e biotecnologias utilizadas na reprodução de bovinos, que vão da monta livre, observação de cio para monta controlada e inseminação artificial, uso protocolos hormonais para sincronização de cio, inseminação artificial em tempo fixo (IATF), transferências de embriões (TE) ou técnicas mais avançadas que se baseiam na manipulação de gametas, até a clonagem (VIEIRA, 2012, BENITES e BARUSELLI, 2011).

As vacas são poliéstricas, com seu ciclo estral pode durar aproximadamente até 21 dias. O ciclo estral é regulado por mecanismos endócrinos e neuroendócrinos, principalmente os hormônios hipotalâmicos, as gonadotrofinas e os esteroides secretados pelos ovários (HAFEZ e HAFEZ, 2004). Durante o ciclo estral, o crescimento dos folículos ovarianos, em bovinos, ocorre em um padrão denominado ondas de crescimento folicular. O início da primeira onda é detectado com um grupo de folículos de 4 mm de diâmetro, após alguns dias um folículo torna-se dominante e os outros entram em atresia. Uma segunda onda surge no 10º dia, após a ovulação do folículo dominante, e, para ciclos de três ondas, o surgimento ocorre após 16 dias (GINTHER et al., 1989). A fase folicular pode ser dividida em proestro e estro. O período de proestro, com duração aproximada de 3 dias, é caracterizada por manifestações comportamentais que passam despercebidas ao ser humano, mas perceptíveis ao touro ou rufião. Nesse período a fêmea monta outras fêmeas, mas não se deixa montar. É a fase de aumento das concentrações de estrógeno e também é a fase do crescimento folicular e tem um corpo lúteo do ciclo anterior em regressão, e é caracterizado pelo declínio nos níveis de progesterona, pelo desenvolvimento folicular e pelo aumento dos níveis de estradiol no sangue. Nessa fase, a liberação do GnRH pelo hipotálamo estimula a secreção de FSH e LH da glândula pituitária. Os elevados níveis de FSH no sangue

induzem o desenvolvimento dos folículos e, em sinergismo com o LH, estimulam a sua maturação. À medida que o folículo se desenvolve, aumenta a produção de estradiol, e após uma determinada concentração, o estradiol estimula a manifestação do cio e a liberação massiva do LH, dando início à segunda fase (MACMILLAN & BURKE, 1996; MORAES et al., 2002; ALBUQUERQUE et al., 2004, MORES et al.2008).

De acordo com MORAES et al. (2002), os sinais de estro que é a segunda fase, ocorre logo antes da ovulação, devido ao aumento de estradiol na circulação sanguínea. Os elevados níveis de estrogênio, na fase inicial do estro, sinalizam o hipotálamo para inibir o feedback negativo estimulando a liberação cíclica de GnRH (feedback positivo) (ALBUQUERQUE et al., 2004). A duração do cio varia de 12 a 18 horas, nesta fase já tem um folículo dominante, e ausência de corpo lúteo e ocorre um pico de LH. Nessa fase também há o corrimento vaginal mucoso, transparente e elástico (devido a ação do estrógeno que diminui a viscosidade do muco cervical, fazendo com que haja a saída de um fio de muco claro pela vulva). Uma vaca em estro apresenta diversos sinais como:

- Inquietação e nervosismo, com movimentação e mugidos frequentes.
- Cauda erguida e micção frequente.
- Redução do apetite e da produção de leite.
- Vulva edemaciada e brilhante, com liberação de muco vaginal.
- Agrupamento em torno do rufião ou do touro.
- Aceita a monta (principal sinal).

A fase luteínica caracteriza-se pela formação do corpo lúteo ovariano, resultante do rompimento de um folículo ovulatório e presença de maiores concentrações plasmáticas de progesterona. Condição esta, que leva ao crescimento e atresia dos folículos ovarianos devido à diminuição da pulsabilidade e ausência do pico de LH, ou seja, pulsos de LH com alta frequência e baixa amplitude. A fase luteínica pode ser subdividida em metaestro e diestro. O metaestro tem duração de dois a três dias, e tem como característica principal a liberação óvulo pelo folículo. Em bovinos, a ovulação ocorre geralmente de 12 a 16 horas após o término do estro. Após a ruptura do folículo, o óvulo é transportado para o

iscal de fertilização porção média do oviduto, e as células da parede interna do folículo se multiplicam dando origem a uma nova estrutura, denominada corpo lúteo, esse então produz progesterona, que é o hormônio responsável pela manutenção da gestação, e o período em que o corpo lúteo passa a ser funcional, representado pela síntese e liberação de elevados níveis de progesterona, é denominado de diestro. Se o óvulo for fecundado, o corpo lúteo será mantido e os níveis de progesterona permanecem elevados durante a gestação. Caso não ocorra a fecundação, o corpo lúteo regride e o nível de progesterona no sangue diminui, permitindo assim o desenvolvimento de um novo ciclo estral (MORAES et al., 2002; ALBUQUERQUE et al., 2004).

3.2 Inseminação Artificial em Tempo Fixo

Nas décadas de 1960 a 1990, a inseminação artificial (IA) em bovinos tornou-se uma incontestável ferramenta para a multiplicação de descendentes de touros e conseqüentemente para o melhoramento genético de bovinos (GONÇALVES, 2008). A partir de 1990, foram desenvolvidos protocolos hormonais para inseminação artificial em tempo fixo (IATF), com objetivo de otimizar a reprodução de vacas leiteiras, estimulando a ovulação pós-parto e extinguindo a necessidade de observação de cio pelo ser humano e possíveis erros desta prática (Da SILVA et al., 2021). Além disso, a IATF proporcionaria uma melhor sincronização das ovulações, concentrando o manejo de coberturas e IAs, e favorecendo futuramente o manejo de lotes mais homogêneos de bezerros para o gado de corte (BENITES e BARUSELLI, 2011).

Os primeiros protocolos desenvolvidos utilizavam GnRH e Prostaglandinas, para indução da ovulação e luteólise, mas logo evoluíram com a utilização prolongada de progestágenos exógenos para bloqueio do eixo HHG, e retomada da atividade do eixo HHG, após a retirada do progestágeno exógeno (DA SILVA et al., 2021). Outros hormônios esteroides foram sendo adicionados aos protocolos hormonais, como o benzoato e o valerato de estradiol entre outros, administrados junto à progesterona, para favorecer o surgimento e uma nova onda folicular (BENITES e BARUSELLI, 2011).

Desta forma, a combinação dos diferentes hormônios da reprodução comercializados podem compor diferentes protocolos hormonais, mais ou menos

adaptados aos mais diversos desafios e particularidades da realidade de cada criação. As escolhas são geralmente baseadas em resultados de prenhez positivas num curto espaço de tempo, para um maior número de fêmeas, considerando aspectos econômicos e de manejo; entretanto, pouco se fala sobre os riscos do uso indiscriminado de hormônios esteroides, seus resíduos na produção animal, nos dejetos e no descarte de embalagens de produtos contendo tais substâncias. E esse uso indiscriminado de hormônios esteroides na produção animal pode ter várias consequências ambientais e de saúde pública, especialmente quando não são gerenciados adequadamente. Como no descarte de dejetos animais, onde animais que recebem hormônios esteroides excretam metabólitos dessas substâncias em suas fezes e urina; Se esses dejetos não forem tratados adequadamente antes de serem liberados no ambiente, os hormônios podem contaminar solos e corpos d'água. Como no descarte de embalagens, onde embalagens de produtos contendo hormônios esteroides podem conter resíduos dessas substâncias; Descarte inadequado dessas embalagens no ambiente, como jogá-las em rios ou lixões, pode resultar na liberação de hormônios no solo e na água. Como resíduos na produção animal, onde a carne, leite e outros produtos de animais tratados com hormônios podem conter resíduos dessas substâncias; Se não forem gerenciados corretamente durante o abate e o processamento, esses resíduos podem entrar na cadeia alimentar humana. Como nos impactos na saúde humana onde, o consumo de produtos animais contaminados por hormônios esteroides pode ter efeitos adversos na saúde humana, incluindo distúrbios endócrinos e câncer.

Para mitigar esses problemas, é essencial implementar práticas agrícolas sustentáveis, melhorar os métodos de tratamento de dejetos animais, promover o descarte adequado de embalagens e regular o uso de hormônios na produção animal.

3.3 Hormônios reprodutivos

Os hormônios reprodutivos são resultantes primariamente de quatro sistemas ou órgãos maiores como várias áreas do hipotálamo, hipófise, gônadas (testículos e ovários, incluindo seus tecidos intersticiais e corpo lúteo), e o útero e a placenta.

Tabela 1. Principais hormônios reprodutivos de bovinos

Hormônio	Órgão secretor	Principal ação
GnRH	hipotálamo	liberação de FSH e LH
FSH	adenohipófise	maturação folicular e maturação de espermatozóides
LH	adenohipófise	ovulação, maturação do corpo lúteo e secreção de andrógenos
Estrógenos	ovário	função cíclica, caracteres sexuais e desenvolvimento
Progesterona	ovário	desenvolvimento mamário e manutenção da gestação
hCG	placenta	simular ao LH
eCG	placenta	simular ao FSH
Prostaglandina F ²	miométrio	Contrações uterinas ajudando o transporte espermático e luteólise
Testosterona	células de Leydig nos testículos	Desenvolve e mantém as glândulas sexuais acessórias, estimula as características sexuais secundárias, comportamento sexual e a espermatogênese

Fonte: Própria autora

3.3.1 Hormônios esteroides

Os hormônios esteroides são produzidos pelo córtex adrenal, as gônadas e a placenta, e incluem os corticosteróides, os estrógenos, os andrógenos e os progestágenos.

O estrogênio é produzido principalmente nos ovários, corpo lúteo e placenta. Adicionalmente, outros tecidos incluindo fígado, glândula adrenal, mamas, tecido adiposo, e tecido nervoso contribuem para uma pequena parcela de hormônio produzido (JUDD & FOURNET, 1994). Os hormônios esteroides também podem ser sintetizados no sistema nervoso central (SNC) de vertebrados a partir do colesterol são conhecidos como neuroesteroides, segundo Chen et al., (2009) eles também podem ser sintetizados em glândulas esteroideogênicas periféricas como, por exemplo, ovários e testículos, e regular funções neuronais importantes durante o desenvolvimento do indivíduo que persistem nos vertebrados até a idade adulta.

O estrogênio endógeno, mimetizado por disruptores endócrinos, possui papel crucial na diferenciação sexual de estruturas do sistema nervoso central, controlando algumas funções neuroendócrinas, cognitivas e comportamentais como, por exemplo, a ativação de receptores de estrógenos no hipotálamo estimulando o comportamento maternal logo após o parto. Durante o período pré-natal, o estradiol é responsável pelo tipo de organização do cérebro em machos e em fêmeas (WILSON, et al. 2000; CHAMPAGNE, et al. 2001).

Os estrógenos naturais 17 β -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1) e o sintético 17 α -etinilestradiol (EE2), desenvolvido para uso médico em terapias de reposição e métodos contraceptivos, são os que despertam maior preocupação, tanto pela potência como pela quantidade contínua introduzida no ambiente. Uma grande parte da descarga desses estrogênios e seus subprodutos no meio ambiente ocorre pela excreção animal, que é encaminhada para as estações de tratamento de água (ROCHA, 2019). Estes hormônios possuem a melhor conformação reconhecida pelos receptores e, portanto, resultam em respostas máximas, sendo considerados como responsáveis pela maioria dos efeitos disruptores desencadeados pela disposição de efluentes (DEHUA, 2017; HARTH et al., 2019; MACHADO, 2022). A presença desses hormônios, e neste caso da Estrona, nos diversos compartimentos ambientais são preocupantes, pois seus níveis podem induzir interferências negativas no bom funcionamento do sistema endócrino da vida

silvestre, bem como efeitos adversos sobre funções de desenvolvimento, reprodutivo, neurológico, imunológico e metabólicos de organismos (ROCHA, 2019).

Além do hormônio estrógeno, os esteroides anabolizantes são derivados quimicamente sintéticos do hormônio sexual masculino testosterona, que segundo Skoupá et al., (2022) são utilizados na medicina pela sua capacidade de apoiar o crescimento e a cura muscular e por atletas para fins estéticos e para aumentar o desempenho desportivo. Outro uso importante é na engorda de animais para aumentar a produção de carne, e com isso eles têm sido frequentemente utilizados na engorda de gado em todo o mundo pela sua capacidade de acelerar o crescimento muscular e, assim, acelerar e garantir a engorda e o lucro da carne vendida. Hoje em dia, em diversos países que não pertencem à União Europeia, é autorizado o uso de diversas formulações contendo hormônios esteróides com o propósito de estimular o ganho de peso em bovinos e ovinos. No entanto, nenhum tipo de substância anabolizante é permitido para estimular o crescimento em vacas leiteiras, suínos ou aves. Estima-se que entre 80% e 90% dos bovinos criados para ganho de peso fora da União Europeia recebam tratamento com pelo menos um agente anabólico destinado a promover o crescimento (SKOUPÁ et al., 2022).

3.4 Disruptores endócrinos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO – World Health Organization, 2002) um composto desregulador endócrino (CDE) é definido como “uma substância ou mistura que altera a(s) função(ões) do sistema endócrino e, conseqüentemente, pode causar efeitos adversos na saúde de um organismo intacto, de sua progênie ou (sub)populações”. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA - United States Environmental Protection Agency) em 2016 definiu os chamados disruptores ou CDE como agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, recepção, ação ou eliminação dos hormônios naturais do corpo.

Diversas substâncias químicas presentes em efluentes urbanos e industriais, e que hoje são considerados poluentes emergentes, têm demonstrado ação desreguladora endócrina. Alguns estudos ecotoxicológicos mostraram que a exposição de diferentes organismos frente aos interferentes endócrinos levaram à ocorrência de efeitos como alterações no desenvolvimento de moluscos e anfíbios

(HAYES et al., 2010) e disfunções no metabolismo da testosterona do crustáceo *Daphnias* (PARKS, 1996). A incidência ambiental de compostos desreguladores endócrinos, como hormônios esteroides, é uma preocupação de saúde pública devido aos impactos reprodutivos observados em organismos aquáticos, incluindo expressão anormal de características sexuais secundárias (SEKI et al., 2006) e desenvolvimento gonadal anormal resultante em peixes intersexuais (TETREAUULT et al., 2011).

Vários poluentes emergentes, dentre eles os hormônios, persistem em diferentes efluentes, mesmo após os tratamentos realizados, e as baixas concentrações encontradas ainda causam efeitos adversos na biota (DÍAZ-GARDUÑO et al., 2017; POLLONI-SILVA et al., 2017; HOUTMAN, 2018; NARVÁEZ, 2019).

Segundo Delbes et al., (2022) ao longo do século passado, surgiram evidências de que os disruptores endócrinos (EDCs) têm um impacto na saúde reprodutiva e um aumento na frequência de distúrbios reprodutivos foi observado em todo o mundo, tanto em animais selvagens quanto em humanos, o que está correlacionado com exposições acidentais a EDCs e sua produção aumentada. Os EDCs abrangem classes estruturalmente diversas de contaminantes emergentes, incluindo principalmente (1) hormônios esteroides sintéticos; (2) produtos farmacêuticos e de cuidado; (3) produtos químicos industriais, como bisfenol e ftalato; (4) pesticidas; (5) subprodutos da combustão, como bifenilos policlorados e dioxinas (DARIUSH, A et al., 2022).

Os hormônios andrógenos, também classificados como esteroides, estimulam e controlam o desenvolvimento das características masculinas. Tanto os andrógenos naturais como os sintéticos, têm sido utilizados como promotores de crescimento em medicamentos veterinários. Estudos sobre alimentação animal revisaram muitas técnicas para determinação de resíduos do hormônio em produtos de origem animal e amostras do mercado de varejo. Muitos estudos concentram-se em resíduos hormonais livres não conjugados, devido a terem as formas mais biologicamente ativas (FARLOW et al. 2009).

A presença de esteroides androgênicos em ambientes aquáticos decorre da ineficácia no tratamento de Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs), dos resíduos liberados por indústrias de papel e celulose e da atividade pecuária, e segundo os autores Ying, 2002, Reddy, 2005, e Streck, 2009, os esteroides mais

comumente identificados em efluentes de ETEs são a testosterona e seus metabólitos ou precursores de hormônios masculinos e femininos.

3.4.1 - Legislação para disruptores endócrinos

A partir dessa caracterização de disruptores endócrinos diversos países criaram algumas legislações, e em 2012, esta questão entrou no cenário político internacional através da Abordagem Estratégica para a Gestão Internacional de Substâncias Químicas (SAICM), onde foi adotada em 2006, em Dubai, que é uma política internacional de promoção da segurança no mundo com o objetivo de atender a meta estabelecida no do Plano de Implementação de Johannesburg, acordado na Conferência Mundial pelo Desenvolvimento Sustentável, Rio + 10, que determina que, até 2020, as substâncias químicas sejam usadas e produzidas de maneira a minimizar significativamente os efeitos adversos à saúde coletiva.

No Brasil, a Constituição Federal de 1988, no art. 225, § 1º, alínea V, determina que incumbe ao Poder Público “controlar a produção, a comercialização e o emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para a vida, a qualidade de vida e o meio ambiente”. E em 2011 está incumbência foi reafirmada na alínea XII do art. 7º da Lei Complementar nº 140, de 8 de dezembro, com os mesmos dizeres.

Já a União Europeia dispõe de uma estratégia relativa aos desreguladores endócrinos desde 1999. O 7.º Programa de Ação em matéria de Ambiente (PAA), adotado em 2013 pelo Parlamento Europeu e pelo Conselho, prevê a harmonização de critérios baseados nos perigos para a identificação de desreguladores endócrinos. E em 2022 a DG Ambiente, em colaboração com a ANSES, a Agência Nacional Francesa para a Alimentação, o Ambiente e a Saúde e Segurança Ocupacional, realizou o segundo segmento do Quarto Fórum Anual sobre Desreguladores Endócrinos, com o intuito de reunir cientistas e partes interessadas públicas e privadas com conhecimentos especializados em desreguladores endócrinos para trocar informações e melhores práticas.

Em 1999, 2000 e 2002, o Comité Científico de Medidas Veterinárias Relativas à Saúde Pública (SCVPH) realizou extensos estudos sobre os possíveis efeitos adversos dos resíduos de hormonas esteroides na carne bovina e nos produtos à base de carne na saúde humana, e alguns hormônios foram declarados

cancerígenos. À luz destas conclusões, a Directiva 2003/74/CE foi adoptada com vista a proibir permanentemente a utilização de hormônios na pecuária. Em 2007, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) forneceu evidências de que todos os hormônios proibidos na UE podem ter efeitos endócrinos, de desenvolvimento, imunológicos, neurobiológicos, genotóxicos e carcinogênicos, especialmente em grupos de risco como as crianças (Directive apud Skoupá et al., 2022).

No Brasil, desde 1991, é proibido o uso de substâncias naturais e artificiais para fins de crescimento animal, bem como sua importação, produção e comercialização, de acordo com a Portaria nº 51, de 24 de maio de 1991, do Mapa (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento).

4. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido se deu por meio da realização de uma revisão bibliográfica, que é importante para definir a linha limítrofe da pesquisa que se deseja desenvolver, considerando uma perspectiva científica, afirma Dane (1990), do tema escolhido.

A revisão bibliográfica proporciona uma compreensão abrangente do tema escolhido. Durante a execução deste trabalho científico, diversos recursos foram consultados para fundamentar a base teórica-científica. Como as bases de dados: Google acadêmico, Pubmed, Scielo e BDTD. Além de que durante a execução deste trabalho científico, livros, periódicos, revistas, trabalhos acadêmicos e artigos foram consultados e visitados. O levantamento de dados teve como suporte a biblioteca setorial do centro de ciências agrária e acervos online de reconhecimento acadêmico.

Considerando a globalização do conhecimento, os textos e artigos pesquisados para a elaboração deste trabalho tiveram predominantemente origem estrangeira, notadamente em inglês e espanhol. A tradução para o português foi realizada de maneira criteriosa, visando preservar a fidedignidade do conteúdo. Para a coleta de informações em sites, adotou-se a estratégia de pesquisa por meio de palavras-chave. As palavras-chave utilizadas foram cuidadosamente selecionadas para abranger aspectos relevantes do tema, incluindo: “Endocrine disrupting”, “Pollutants removal”, “Steroid hormones”, “Sincronização de ovulação”, “Desreguladores endócrinos”, “toxicidade reprodutiva” “IATF”.

O foco principal deste estudo foi os disruptores endócrinos e seus efeitos na reprodução.

Os resultados deste estudo foram apresentados de maneira clara e concisa, empregando ferramentas visuais como tabelas e nuvem de palavras. A elaboração da tabela baseou-se na análise de artigos provenientes de bases de dados, selecionados criteriosamente com base nos problemas associados aos disruptores endócrinos e em sua repercussão na saúde coletiva. A escolha dos artigos considerou o período de 2018 a 2023.

A tabela reflete a síntese dos dados quantitativos relevantes extraídos desses estudos, proporcionando uma visão organizada e comparativa dos impactos dos disruptores endócrinos na saúde coletiva.

Quanto à nuvem de palavras, esta foi construída a partir dos resultados obtidos nos artigos utilizados na tabela. A análise dos problemas e das substâncias causadoras desses problemas destacou os conceitos mais frequentes e relevantes. Essa representação visual visa oferecer uma perspectiva rápida e intuitiva dos elementos-chave identificados na pesquisa, facilitando a compreensão e interpretação dos resultados pelos leitores.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar da vasta literatura sobre disruptores endócrinos químicos e seus efeitos deletérios no organismo de humanos e animais não-humanos, raros são os estudos sobre os efeitos dos metabólitos ou resíduos dos hormônios reprodutivos exógenos utilizados na pecuária (PIVONELLO E DIAMANTI-KANDARAKIS, 2023) . Entretanto, problemas reprodutivos diversos, como puberdade tardia, sub ou infertilidade masculina e alterações do ciclo estral foram observados em consequência de disruptores endócrinos esteroides (Tabela 2).

Um estudo sobre a variação sazonal de resíduos de estrogênios de égua em águas fluviais no Japão mostrou que o equilin (conjugado estrogênico de éguas utilizado para terapias de reposição hormonal em mulheres) tiveram efeitos negativos na reprodução de peixes Medaka (HIROSHI et al, 2018). Estudos semelhantes sobre efeitos de hormônios exógenos atuando como disruptores na reprodução de peixes (Tabela 2) talvez sejam mais comuns por considerar o ciclo das águas e o ambiente aquático ser primariamente afetado (DELBES t al., 2022).

Segundo Segner, (2011) um número crescente de produtos químicos provenientes de estações de tratamento de águas residuais, lixiviados de terras agrícolas ou presentes em efluentes industriais ou em escoamento urbano, entre outros, estão contaminando ecossistemas aquáticos e produzindo efeitos adversos nas populações de peixes. Os autores Delbes et al., (2022), com objetivo de ver a prevalência de exposição no modelo de estudo e nos efeitos reprodutivos conhecidos em peixes e mamíferos viram que o foco está nos DEs para os quais temos alguma compreensão dos mecanismos envolvidos na desregulação gonadal durante o desenvolvimento e com esse objetivo eles confirmam o relato do Segner (2011), onde foi encontrado alguns hormônios já caracterizados como disruptores endócrinos, nos ecossistemas aquáticos.

Tabela 2. Trabalhos apontando os impactos da exposição aos disruptores endócrinos entre 2018 a 2023

Disruptores endócrinos	Espécie animal	Problemas diretos (animais)	Autor
BPA - Bisfenol A	Humanos	Síndrome dos ovários policísticos, abortos espontâneos e parto prematuro	You, Hyekyoung Hannah; Song, Gwonhwa., (2021); Konieczna, A. et al., (2018)
BPA - Bisfenol A	Roedores	Resulta no avanço da puberdade e aumenta o nível do hormônio GnRH para afetar a função do eixo hipotálamo-hipófise gonadal na prole feminina.	Xu, G. et al., (2018); Gonsioroski, A. et al., (2020)
BPA - Bisfenol A	Humanos	Infertilidade em homens	Mantzouki, C. et al., (2019); Gonsioroski, A. et al., (2020);
BPA - Bisfenol A	Humanos	Risco de obesidade	Biemann, R. et al., (2021); Wu, W. et al., (2020)
BPA - Bisfenol A	Suínos	aumenta o número de fibras nervosas simpáticas no fígado, interrompendo a atividade das células do parênquima hepático e afetando o metabolismo	Thoene, M. et al., (2018); Yang, C. et al., (2020)
BPA - Bisfenol A	Suínos	distúrbios do sistema nervoso no duodeno, íleo e jejuno.	SZYMANSKA, K. et al., (2019); Yang, C. et al., (2020)
BPA - Bisfenol A	Humanos	câncer de tireoide	Marotta, V. et al., (2020); Marotta, V. et al., (2023); Marotta, V. et al., (2018)

Disruptores endócrinos	Espécie animal	Problemas diretos (animais)	Autor
EE2 - estrógeno 17 α -Ethinilestradiol	Roedores	Perturbação permanente do trato reprodutivo e ciclos estrais alterados	You, Hyekyoung Hannah; Song, Gwonhwa., (2021); Patrick, SM. et al., (2020)
EE2 - estrógeno 17 α -Ethinilestradiol	Peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>)	Puberdade tardia em machos e fêmeas	Delbes, G et al. (2022); Rezende, Amanda Teixeira de. (2022)
EE2 - estrógeno 17 α -Ethinilestradiol	Guppies selvagens (<i>Poecilia reticulata</i>)	Efeitos complexos na comunicação visual e química em um contexto de escolha de parceiro.	Saaristo, M. et al., (2019)
Esteroides anabolizantes	Humanos	Atrofia cerebral e alterações na expressão genética com consequentes alterações nos circuitos neurais envolvidos nas funções cognitivas	Skoupá et al., (2022)
Esteroides anabolizantes	Humanos	Desenvolvimento de ansiedade e comportamento agressivo	Bertozzi, G. et al., (2018)
Esteroides anabolizantes	Suínos	Deformações, enrugamento e degeneração das células de Leydig; redução da fertilidade ou mesmo à completa esterilidade dos indivíduos	Skoupá et al., (2022)
Esteroides anabolizantes	Humanos	Maior prevalência e gravidade de transtornos psiquiátricos, especialmente depressão, mania, ansiedade, psicose e dependência.	Cabral, V. G. et al., (2023); Khodoruth MAS, Khan AA, (2020)

Disruptores endócrinos	Espécie animal	Problemas diretos (animais)	Autor
Esteroides anabolizantes	Humanos	Lesões renais, incluindo lesão renal aguda e doença renal crônica	Daher, E. et al., (2018); Daher. E. et al., (2020)
Estrogênio	Humanos	Diminuição significativa da fertilidade masculina e da saúde reprodutiva	Stewart, M. et al., (2020); Govers LC. et al., (2019)
Levonorgestrel - progesterona sintética	Peixe Barata (<i>Rutilus rutilus</i>)	Atenuação no número de espermatogônias tipo B nos testículos	Delbes, G et al. (2022); Aragão, R. B. D. A. (2018)
Levonorgestrel - progesterona sintética	Peixe Medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	induzir a masculinização e a feminização (reversão sexual)	Watanabe, A. et al., (2023)
Levonorgestrel - progesterona sintética	Rosy Red	Inibição da reprodução	Narváez (2019);
Progesterona	Peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>)	Puberdade precoce, determinada pela maturação gonadal avançada em machos, mas não em fêmeas	Delbes, G et al. (2022); Silva, Priscila Romana da.(2019)

Fonte: própria autora.

HOUTMAN, C.J., BROEK, R. BROUWER, A. (2018), em seus estudos investigaram a presença de disruptores endócrinos, especialmente cinco tipos de hormônios esteroides ou atividades semelhantes a hormônios, em águas residuais de quatro estações de tratamentos de água residuais (ETARs) holandesas, e em seu resultados eles encontraram quatorze dos 25 hormônios esteroides analisados. Estas substâncias foram detectadas em uma ou mais amostras, demonstrando que mesmo após passarem pelas estações de tratamento tanto os esteroides endógenos quanto os sintéticos chegam aos fluxos de águas residuais.

Diversos autores citam resultâncias quando o ambiente e os seres vivos são expostos aos hormônios estrogênios sexuais naturais e os sintéticos, que podem

(GONSIOROSKI, A. et al., 2020). Tais resultados podem ser comparados a outros problemas de reprodução masculina citados na Tabela 2, e embora os disruptores sejam originários ou de ação semelhante aos demais esteroides, não foram encontrados estudos sobre os impactos dos resíduos do uso desses hormônios nos protocolos de IATF.

Os progestágenos sintéticos derivados de terapias de reposição hormonal e nos contraceptivos de mulheres têm sido detectados em ambientes aquáticos e são riscos de problemas reprodutivos em peixes, conforme a Tabela 2, porém outros estudos mostram que tais problemas podem ocorrer em mamíferos, pois ambos possuem semelhantes sistemas enzimáticos e receptores relacionados aos processos endócrinos (ROCHA e ROCHA, 2022).

Interessante notar, que os estudos que citam a presença de conjugados de estrógeno e progestágenos sintéticos em ambientes aquáticos derivados de sistemas de tratamentos de águas, referem-se à origem dos disruptores por uso humano de terapias hormonais, enquanto a pecuária tem utilizado de forma amplamente comercial hormônios esteroides para a reprodução na produção animal (BENITES e BARUSELLI, 2011), em atenção proporcional.

A inseminação artificial em tempo fixo (IATF) está em franco crescimento no Brasil, apenas nos últimos quatro anos apresentou taxas acima de 16% ao ano, batendo 25% em 2021, segundo Baruselli, (2022). Em 2021, o mesmo levantamento aponta que 93% das inseminações em bovinos foram realizadas em tempo fixo, superando a marca de 26 milhões de sincronizações. Considerando que a maioria dos hormônios utilizados são esteroides (BENITES e BARUSELLI, 2011), e muitos deles usam dispositivos impregnados com progesterona, dispositivos estes sem recomendação de descarte específico, podemos ter ideia que este é um assunto que devemos tratar com urgência.

Os dispositivos de progesterona trazem concentrações de até quase 2g de progesterona e seus derivados por dispositivo, na forma de implante de silicone subcutâneo ou pessário vaginal, ambos os tipos utilizados individualmente em cada fêmea bovina. Esta quantidade parece acima do necessário, pois existem artigos que mostram que o implante vaginal em até três usos, com aumento da taxa de prenhez nos usos finais em relação ao primeiro uso (MEDALHA. et al., 2015). Mais estudos deveriam ser feitos para se saber qual a necessidade real a ser disponibilizada em um produto comercial e qual o resíduo deste uso tanto nas

secreções e excreções das vacas que tiveram seu uso, quanto no dispositivo de descarte, bem como suas melhores formas de descarte, uma vez que os progestágenos são disruptores hormonais de grande potencial de risco no âmbito de *uma só saúde* (One Health) (PIVONELLO e DIAMANTI-KANDARAKIS, 2023).

Mesmo com todos esses estudos apontando os DES como um potencial risco para *uma só saúde* é necessário compreender completamente os efeitos destes com estudos adicionais de toxicidade sobre seus mecanismos. Trata-se de um fenômeno complexo e multifatorial que requer uma abordagem integrada e multidisciplinar por parte dos profissionais envolvidos na prevenção e no tratamento dessas problemáticas.

A redução dos riscos e impactos dos disruptores endócrinos na saúde única envolve estratégias abrangentes em diversas áreas. Como na regulação e restrição de substâncias onde, o fortalecimento da regulamentação para identificar, avaliar e restringir o uso de disruptores endócrinos em produtos de consumo, agricultura e indústria. Na promoção de pesquisas para identificar novas substâncias disruptoras e atualização constante da legislação. Outra estratégia para a redução dos impactos pode ser na educação e conscientização, onde campanhas educativas para informar o público, profissionais de saúde e indústrias sobre os riscos associados aos disruptores endócrinos, fomento à educação ambiental para promover práticas sustentáveis e o uso consciente de produtos. Outra estratégia é a substituição de substâncias tóxicas, como o incentivo à substituição de substâncias disruptoras por alternativas menos prejudiciais em produtos de consumo e processos industriais, o apoio à pesquisa e desenvolvimento de tecnologias mais seguras e sustentáveis.

O Monitoramento Ambiental também é uma estratégia para diminuir os impactos com a implementação de programas eficazes de monitoramento ambiental para detectar e avaliar a presença de disruptores endócrinos em água, solo e ar, com a integração de sistemas de vigilância para avaliar a exposição humana a essas substâncias. O Desenvolvimento de Alternativas Agrícolas, também é uma estratégia para o cuidado com os riscos onde o estímulo a práticas agrícolas sustentáveis que reduzam a dependência de substâncias químicas prejudiciais, a promoção de técnicas de agricultura orgânica e métodos alternativos para o controle de pragas. A Pesquisa Científica Contínua também é uma estratégia, pois com o investimento em pesquisas científicas para compreender melhor os efeitos dos

disruptores endócrinos na saúde, o apoio a estudos epidemiológicos que investiguem a prevalência de doenças relacionadas a essas substâncias.

A Colaboração Internacional pode combater os riscos e o impactos dos disruptores endócrinos com a cooperação entre países para abordar o problema globalmente, compartilhando informações, melhores práticas e estratégias de regulação, com a participação ativa em acordos internacionais que visem reduzir o uso e a disseminação de disruptores endócrinos.

Essas sugestões visam abordar o problema dos disruptores endócrinos de maneira holística, incorporando medidas preventivas, educativas e regulatórias para proteger a saúde única, considerando tanto os seres humanos quanto os ecossistemas.

6. CONCLUSÃO

Em resumo, a pesquisa realizada destaca a importância de investigar os disruptores endócrinos e seus efeitos na reprodução, a fim de avaliar os riscos para a saúde e o meio ambiente. A revisão bibliográfica revelou uma lacuna na literatura científica sobre os efeitos dos resíduos dos hormônios reprodutivos exógenos utilizados na pecuária. No entanto, observou-se que a exposição a disruptores endócrinos esteroides está associada a problemas reprodutivos em humanos e animais não-humanos, como puberdade tardia, subfertilidade masculina e alterações do ciclo estral.

Portanto, é essencial que sejam conduzidos estudos mais aprofundados sobre os hormônios utilizados na pecuária, visando orientar práticas de uso e descarte responsáveis. Essas pesquisas são fundamentais para proteger a saúde coletiva, garantindo que as atividades pecuárias sejam conduzidas de forma sustentável e segura. A conscientização sobre os potenciais riscos associados a esses hormônios é crucial para promover a tomada de decisões informadas e a implementação de regulamentações apropriadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, F. T.; FILHO, J. B. B.; VIANA, J. H. M. Manipulação do ciclo estral em bovinos de corte: bases anatômicas, fisiológicas e histológicas da reprodução da fêmea. Lavras (MG): UFL - Departamento de Medicina Veterinária, 2004.

ARAGÃO, R. B. D. A. Fármacos como poluentes emergentes em ambientes aquáticos: panorama de consumo na Região Metropolitana de São Paulo e quadro comparativo de políticas públicas entre países. 2018. Tese de Doutorado. Dissertação de mestrado, USP, Brazil, p 59.

BARUSELLI, P. S., SANTOS, G. F. F. D., CREPALDI, G. A., CATUSSI, B. L. C., & OLIVEIRA, A. C. D. S. (2022). IATF em números: evolução e projeção futura. *Rev. bras. reprod. anim*, 76-83.

BIEMANN, R., BLÜHER, M., ISERMANN, B. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 35, n. 5, p. 101546, 2021.

BENITES, N. R.; BARUSELLI, P. S. Medicamentos Empregados para sincronização do crescimento folicular e da ovulação para transferência de embriões. In: SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Capítulo 28. p. 329-344.

BERTOZZI, G., SESSA, F., ALBANO, G. D., SANI, G., MAGLIETTA, F., ROSHAN, M. H. K., VOLTI, G. L., BERNARDINI, R., AVOLA, R., POMARA, C., & SALERNO, M. (2018). The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System. *Molecular neurobiology*, 55(7), 5548–5556. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0774-1>

CABRAL, V. G.; RACHID, C. de M.; GONÇALVES, J. A.; SOUSA, L. C. de; FILARDI, A. C. de O. USO EXCESSIVO DE ANABOLIZANTES E SUAS REPERCUSSÕES PSIQUIÁTRICAS. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.]*, v. 9, n. 9, p. 1069–1079, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i9.11243. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11243>.

CHAMPAGNE, F., DIORIO, J.S., SHARMA, M.J. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001. 98: 12736–12741.

CHEN, Jin-Qiang et al. "Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications." *Biochimica et biophysica acta* vol. 1793,10 (2009): 1540-70. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.06.001

DAHER, E. D. F., FERNANDES, P. H. P. D., MENESES, G. C., BEZERRA, G. F., FERREIRA, L. D. S. L., VIANA, G. D. A., ... & SILVA JUNIOR, G. B. D. (2018). Novel

kidney injury biomarkers among anabolic androgenic steroids users-evidence of subclinical kidney disease.

DAHER, E. F., MENESES, G. C., SILVA JÚNIOR, G. B., FORTE, G. A., LIMA, L. L., PARENTE FILHO, S. L., ... & MARTINS, A. M. (2020). Enfermedad renal asociada con esteroides anabólicos androgénicos y abuso de suplementos vitamínicos: ¡tenga cuidado!. *Nefrología*, 40(1), 26-31.

DANE, F. Research methods. Brooks/Cole Publishing Company: California, 1990.

DARIUSH, A et al. "A comprehensive review on current technologies for removal of endocrine disrupting chemicals from wastewaters." *Environmental Research*, vol. 207 (2022): 112196, ISSN0013-9351, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112196>.
DA SILVA, M. A.; DE MELLO, M. R.; PALHANO, H. Inseminação artificial e inseminação artificial em tempo fixo em bovinos. *Revista Científica do UBM*, v. 23, n. 45, p. 79-97, 6 jul. 2021.

DELBES, G et al. "Effects of endocrine disrupting chemicals on gonad development: Mechanistic insights from fish and mammals." *Environmental research* vol. 204, Pt B (2022): 112040. doi:10.1016/j.envres.2021.112040

DÍAZ-GARDUÑO, B., PINTADO-HERRERA, M. G., BIEL-MAESO, M., RUEDA-MÁRQUEZ, J. J., LARA-MARTÍN, P. A., PERALES, J. A., MANZANO, M. A., GARRIDO-PÉREZ, C., & MARTÍN-DÍAZ, M. L. (2017). Environmental risk assessment of effluents as a whole emerging contaminant: Efficiency of alternative tertiary treatments for wastewater depuration. *Water research*, 119, 136–149. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.04.021>

Directive, Council. "74/EC of 22 September 2003 amending Council Directive 96/22/EC concerning the prohibition on the use in stockfarming of certain substances having hormonal or thyreostatic action and of beta agonists." *Off J Eur Commun L* 262 (2003): 17-21.

FARLOW DW, Xu X, VEENSTRA TD. Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(13):1327-1334. doi:10.1016/j.jchromb.2009.01.032

GARRIDOPEREZ, C., MARTÍN-DÍAZ, M.L. Environmental risk assessment of effluents as a whole emerging contaminant: Efficiency of alternative tertiary treatments for wastewater depuration. *Water Research*. v. 119, p. 136-149, 2017.

GINTHER, O J et al. "Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two and three follicular waves." *Journal of reproduction and fertility* vol. 87,1 (1989): 223-30. doi:10.1530/jrf.0.0870223.

GONÇALVES, Paulo Bayard Dias; FIGUEIREDO, Jose Ricardo de; FREITAS, Vicente Jose de Figueiredo. *Biotécnicas aplicadas à reprodução animal*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. xii, 395 p. ISBN 9788572417440.

GONSIOROSKI, A.; MOURIKES, V.E.; FLAWS, J.A. Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1929. <https://doi.org/10.3390/ijms21061929>

GOVERS LC, PHILLIPS TR, MATTISKE DM, et al. A critical role for estrogen signaling in penis development. *FASEB J.* 2019;33(9):10383-10392. doi:10.1096/fj.201802586RR

HAFEZ, B.; HAFEZ, E. S. E. Reprodução Animal. 7. ed. São Paulo: Manole. 2004. 513p.

HARTH, F. U. R., ARRAS, C., BRETTSCHEIDER, D. J., MISOVIC, A., OEHLMANN, J. Small but with big impact? Ecotoxicological effects of a municipal wastewater effluent on a small creek. *J Environ Sci Health.* v. 53 (13). p. 1149-1160, 2019.

HAYES, T. B. et al. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, v. 107 (10), p. 4612-4617, 2010.

HIROSHI I., MASAYA U., KEISUKE Y., YUTA I., RYOKO Y., YOSHINORI I., MASAHITO K., NOBUHIRO I., YUJI T., NOBUAKI T., YASUHIRO I., KOJI A. Occurrence and seasonal variation of equine estrogens, equilin and equilenin, in the river water of Japan: Implication with endocrine-disrupting potentials to Japanese medaka (*Oryzias latipes*), *Environmental Pollution*, Volume 239, 2018, Pages 281-288, ISSN 0269-7491, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.029>.

HOTCHKISS, A. K.; RIDER, CYNTHIA V.; BLYSTONEI, C. R.; WILSON, V. S.; HARTIG, PHILLIP C.; ANKLEY, G. T.; FOSTER, PAULI M.; GRAY, CLARK L.; GRAY, L. Earl - Fifteen years after "Wingspread"- environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*. Vol. 105. n.º 2 (2008). p. 235-259.

HOUTMAN, C.J., BROEK, R. BROUWER, A. Steroid hormonal bioactivities, culprit natural and synthetic hormones and other emerging contaminants in waste water measured using 76 bioassays and UPLC-tQ-MS. *Science of the Total Environment*. v. 630, p. 1492-1501, 2018.

JUDD, Howard L. and Nicole Fournet. "Changes of ovarian hormonal function with aging." *Experimental Gerontology* 29 (1994): 285-298.

KHOODORUTH MAS, KHAN AA. Anabolic steroids-induced delirium: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21639. doi:10.1097/MD.00000000000021639

KONIECZNA, A.; RACHON, D.; OWCZAREK, K.; KUBICA, P.; KOWALEWSKA, A.; KUD?AK, B.; WASIK, A.; NAMIESNIK, K. Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*, v. 82, p.32-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.09.006>.

MACHADO, R. G. Estudo da remoção de contaminantes emergentes em estação de tratamento de esgoto equipada com biorreator acoplado a filtração por membrana: uma alternativa para a produção de água de reuso. Tese (Doutorado em Ciências). Centro de Ciências Exatas e Tecnologia. Universidade Federal de São Carlos. São Paulo, 2022.

MACMILLAN, K. L.; BURKE, C. R. Effects of oestrus cycle control on reproductive efficiency. *Animal Reproduction Science*, v. 42, p. 307-320, 1996.

MANTZOUKI, C.; BLIATKA, D.; ILIADOU, P.K.; MARGELI, A.; PAPASSOTIRIOU, I.; MASTORAKOS, G.; KOUSTA, E.; GOULIS, D.G. Serum Bisphenol A concentrations in men with idiopathic infertility. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 125, 562–565

MAROTTA, V., MALANDRINO, P., RUSSO, M., PANARIELLO, I., IONNA, F., CHIOFALO, M. G., & PEZZULLO, L. (2020). Fathoming the link between anthropogenic chemical contamination and thyroid cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 150, 102950. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102950>

MAROTTA, V., GRUMETTO, L., NERI, I., RUSSO, G., TORTORA, A., IZZO, G., PANARIELLO, I., ROCCO, D., PEZZULLO, L., & VITALE, M. (2023). Exposure to Bisphenol A increases malignancy risk of thyroid nodules in overweight/obese patients. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 316(Pt 1), 120478. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120478>

MATTHIESSEN, P. - An assessment of endocrine disruption in mollusks and the potential for developing internationally standardized mollusk life cycle test guidelines. *Integrated Environmental Assessment and Management*. Vol. 4. n.º 3 (2008). p. 274-284.

MCLACHLAN, J. A.; SIMPSON, E.; MARTIN, M. - Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 20. n.º 1 (2006). p. 63-75.

MEDALHA, Adriana Gonçalves et al. Utilização do dispositivo intravaginal de progesterona, em até três usos, para inseminação artificial em tempo fixo de fêmeas *Bos indicus*. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, v. 16, p. 458-469, 2015.

MORAES, J. C. F. et al. Controle de estro e da ovulação em ruminantes. In: GONÇALVES, P. B. D.; FIGUEIREDO, J. R. de; FREITAS, V. J. *Biotécnicas Aplicadas À Reprodução Animal*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 3. p. 33-56.

MORAES, J. C. F.; SOUZA, C. J. H.; GONSALVES, P. B. D. Controle do estro e da ovulação em bovinos e ovinos. In: GONSALVES, P. B. D.; FIGUEIREDO, J. R.; FREITAS, V. J. F. *Biotécnicas aplicadas à Reprodução Animal*. São Paulo: Varela, 2002. cap. 3, p. 25-55.

NARVÁEZ, N. J. et al. Assessment of endocrine disruptor effects of levonorgestrel and its photoproducts: Environmental implications of released fractions after their photocatalytic removal. *Journal of Hazardous Materials*, v. 371, p. 273–279, 2019.

NEVES, J. P.; MIRANDA, K. L.; TORTORELLA, R. D. Progresso científico em reprodução na primeira década do século XXI. *Revista Brasileira de Zootecnia*, Viçosa, v. 39, p. 414-421, 2010.

PARKS, L. G., LEBLANK, G. A. Reductions in steroid hormone biotransformation/elimination as a biomarker of pentachlorophenol chronic toxicity. *Aquatic Toxicology*, v. 34 (4), p. 291-303, 1996.

PATRICK SM, ANECK-HAHN NH, VAN WYK S, VAN ZIJL MC, HUMA M, DE JAGER C. Veterinary growth promoters in cattle feedlot runoff: estrogenic activity and potential effects on the rat male reproductive system. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Apr;27(12):13939-13948. doi: 10.1007/s11356-020-07966-3. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32034597.

PIVONELLO, Rosario; DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia (Ed.). *Environmental Endocrinology and Endocrine Disruptors: Endocrine and Endocrine-targeted Actions and Related Human Diseases*. Springer Nature, 2023.

POLLONI-SILVA, J., VALDEHITA, A., FRACÁCIO, R., NAVAS, J.N. Remediation efficiency of three treatments on water polluted with endocrine disruptors: Assessment by means of in vitro techniques. *Chemosphere*. v. 173, p. 267-274, 2017.

REIS FILHO, R. W., ARAÚJO, J. C. VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. *Química Nova*, v. 29 (4), p. 817-822, 2006.

REZENDE, Amanda Teixeira de. *Avaliação de risco ambiental associado a produtos farmacêuticos e desreguladores endócrinos em águas superficiais brasileiras*. 2022. 96 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2022.

ROCHA, M. J., ROCHA, E. Estrona, estradiol, etinilestradiol e diclofenaco em águas superficiais portuguesas e sua contextualização internacional. *Associação Portuguesa dos Recursos Hídricos*. v. 40 (1), 2019.

ROCHA, Maria João; ROCHA, Eduardo. Synthetic progestins in waste and surface waters: Concentrations, impacts and ecological risk. *Toxics*, v. 10, n. 4, p. 163, 2022.

SAARISTO, M., JOHNSTONE, CP, XU, K., ALLINSON, M., & WONG, BB (2019). O desregulador endócrino, 17 α -etinilestradiol, altera a escolha do parceiro masculino em peixes de água doce. *Toxicologia Aquática*, 208, 118-125.

SANTOS, K.J.G. et al. Biotecnologias reprodutivas e fisiologia reprodutiva da fêmea bovina – conhecimento para o sucesso. *PUBVET*, Londrina, V. 6, N. 36, Ed. 223, Art. 1483, 2012.

SILVA, Priscila Romana da. Avaliação ecotoxicológica de esgoto sanitário antes e após tratamento anaeróbio. 2019. 97 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2019.

SZYMANSKA, Kamila; GONKOWSKI, Slawomir. Caracterização neuroquímica dos neurônios entéricos do jejuno suíno em condições fisiológicas e sob influência do bisfenol A (BPA). *Neurogastroenterologia & Motilidade*, v. 31, n. 6, pág. e13580, 2019.

SEGNER, H.; GUPTA, R. C. Reproductive and developmental toxicity in fishes. *Reproductive and Developmental Toxicology*. 2011.

SEKI, M., FUJISHIMA, S., NOZAKA, T., MAEDA, M., e KOBAYASHI, K. 2006. Comparação da resposta à 17 β -trembolona entre três espécies de peixes pequenos. *Ambiente. Tóxico. Chem.* 25 : 2742 – 2752. doi: <https://doi.org/10.1897/05-647R>.

Skoupá K, Šťastný K, Sládek Z. Anabolic Steroids in Fattening Food-Producing Animals-A Review. *Animals (Basel)*. 2022;12(16):2115. Published 2022 Aug 18. doi:10.3390/ani12162115

STEWART, M.K., MATTISKE, D.M. & PASK, A.J. Estrogen suppresses SOX9 and activates markers of female development in a human testis-derived cell line. *BMC Mol and Cell Biol* 21, 66 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12860-020-00307-9>

TETREAUL, G., Bennett, CJ, Shires, K., Knight, B., Servos, MR, e McMaster, ME. 2011. Intersexo e comprometimento reprodutivo de peixes selvagens expostos a múltiplas descargas de águas residuais. *Aquat. Tóxico.* 104 : 278 – 290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.05.008>.

THOENE, M., GODLEWSKI, J., RYTEL, L., DZIKA, E., BEJER-OLENSKA, E., & WOJTKIEWICZ, J. (2018). Alterations in porcine intrahepatic sympathetic nerves after bisphenol A administration. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 56(2), 113-121.

VIEIRA, Rômulo José. Biotécnicas aplicadas à reprodução bovina: generalidades. *Ci&nc. Anim.(Impr.)*, p. 55-65, 2012.

WATANABE, A., MYOSHO, T., ISHIBASHI, A., YAMAMOTO, J., TODA, M., ONISHI, Y., & KOBAYASHI, T. (2023). Levonorgestrel causes feminization and dose-dependent masculinization in medaka fish (*Oryzias latipes*): Endocrine-disruption activity and its correlation with sex reversal. *Science of The Total Environment*, 876, 162740.

WILSON, T.A., Garner, S.C., Anderson, J.J.B. Dietary protein source and serum estradiol concentrations of rats during pregnancy, lactation and post-lactation, *Nutr. Res.* 2000.20:1735–1747.

WU, W., LI, M., LIU, A., WU, C., LI, D., DENG, Q., ... & HONG, Y. (2020). Bisphenol A and the risk of obesity a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Dose-Response*, 18(2), 1559325820916949.

XU G, HAN A, XU N, SU P. [Efeitos da exposição materna ao bisfenol A durante a gravidez na puberdade antecipada e nível de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise

gonadal na prole feminina]. Wei Sheng yan jiu = Jornal de Pesquisa em Higiene. Maio de 2018;47(3):425-431. PMID: 30082011.

YOU, HYEKYOUNG HANNAH; SONG, GWONHWA. Review of endocrine disruptors on male and female reproductive systems. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, v. 244, p. 109002, 2021.