

EFLUENTES NEOPLÁSICOS: O NOVO MAL DO SÉCULO XXI - REVISÃO DE LITERATURA

NEOPLASTIC EFFLUENTS: THE NEW EVIL OF THE 21ST CENTURY- REVIEW

¹SOUZA, G. G.; ²SOUZA, F. B.

¹Discente de Medicina Veterinária nas Faculdades Integralizadas de Ourinhos – FIO

²Docente de Medicina Veterinária nas Faculdades Integralizadas de Ourinhos - FIO

RESUMO

Atualmente inúmeras substâncias encontradas na água estão causando alterações nos organismos vivos. Várias fontes contribuem para a potencial contaminação do ambiente, como emissões da indústria ou descarte direto de produtos farmacêuticos nos domicílios, mas a principal fonte de compostos citostáticos no esgoto ou no ambiente são excreções (urina e fezes) de pacientes em tratamento, que são após o seu consumo e metabolismo eliminados nas excretas humanas e animais. Hoje o câncer é a principal causa de óbito de cães e gatos, é provável que a alta prevalência das doenças malignas nessas espécies esteja correlacionada à maior longevidade desses animais, levando à maior exposição aos agentes cancerígenos. O objetivo do trabalho foi mostrar a importância do estudo de efluentes com potencial carcinogênico para homens e animais, focando nos antineoplásicos, interferentes endócrinos e agrotóxicos.

Palavras-chave: Efluentes. Antineoplásicos. Interferentes Endócrinos. Agrotóxicos e Carcinogênicos.

ABSTRACT

Currently, innumerable substances found in water are causing changes in living organisms. Several sources contribute to the potential contamination of the environment, such as industry emissions or direct disposal of pharmaceuticals in households, but the main source of cytostatic compounds in sewage or in environmental are excretion (urine and feces) of patient in treatment, that are after their consumption and metabolism eliminated in human and animal excreta. Today, the cancer is the main cause of dogs and cats death, probably by the high prevalence of malignant diseases in that species are correlated with the longer longevity of these animals, leading to increased exposure to carcinogens. The objective of the study was to show the importance of the study of effluents with carcinogenic potential for men and animals, focusing on antineoplastic agents, endocrine disruptor and pesticides.

Keywords: Effluents. Antineoplastics. Endocrine Disruptors. Pesticides and Carcinogenics.

INTRODUÇÃO

Recentemente substâncias químicas, como fármacos desreguladores endócrinos e poluentes orgânicos persistentes (POP) estão sendo frequentemente encontrados em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e águas naturais, merecendo uma atenção, já que, antineoplásicos, desreguladores endócrinos e pesticidas podem apresentar um potencial carcinogênico para humanos e animais, além de seus efeitos no meio ambiente (BILA e DEZOTTI, 2007, ERICKSON, 2002 e ARAÚJO, 2006).

O aumento de substâncias químicas no ambiente tem afetado o equilíbrio dos ecossistemas e conseqüentemente, tem-se estudado quanto aos perigos que essas substâncias podem trazer para a saúde dos organismos vivos (LEME;

MARINMORALES, 2009). Muitos problemas de saúde humana e animal, incluindo alguns tipos de câncer, vêm sendo atribuídos à presença de diversos contaminantes no meio ambiente, tais como: câncer de mama, vagina, útero, ovário, testículo e próstata (FATIMA; AHMAD, 2006).

O câncer é a principal causa de morte nos países economicamente desenvolvidos e a segunda principal causa de morte em países em desenvolvimento (JEMAL et al., 2011). Atualmente o câncer é a principal causa de óbito de cães e gatos. É provável que a alta prevalência das doenças malignas nessas espécies esteja correlacionada à maior longevidade desses animais, levando à maior exposição aos agentes cancerígenos (DALECK et al., 2008).

Os resíduos de serviços de saúde podem se configurar como potenciais geradores de impacto ambiental caso não sejam adotadas medidas adequadas de gerenciamento, tratamento e disposição final. Atualmente, diversos estudos foram feitos acerca dos potenciais impactos ambientais associados à disposição inadequada de resíduos de serviços de saúde, uma vez que dentre estes resíduos, têm se destacado a presença de resíduos de medicamentos em efluentes hospitalares (LENZ et al., 2007; VERLICCHI et al., 2012; FATTA-KASSINOS et al., 2011, CHAGAS et al., 2011) e estações de tratamento (ZORITA et al., 2009; MARTÍN et al., 2011; YU et al., 2013).

Alguns produtos farmacêuticos, mesmo após o tratamento de água e efluentes, não são capazes de se degradar ou serem eliminados completamente, podendo levar a efeitos adversos tanto à organismos aquáticos como à terrestres, dentre estes, os medicamentos antineoplásicos, devido a seu caráter citotóxico e mutagênico, têm sido associados à um impacto ambiental com um grande potencial para causar efeitos negativos no ambiente. (BESSE et al., 2012)

Os estrogênios naturais, estrona e 17β -estradiol que são responsáveis pela formação das características femininas, são naturalmente e diariamente excretados na urina das mulheres, animais fêmeas e homens, e descartados no esgoto doméstico, assim como o 17α -etinilestradiol, estrogênio sintético encontrado nas pílulas anticoncepcionais também aplicado nas terapias de reposição hormonal (BILA et al., 2007). Os esteróides podem, em alguns casos, estar envolvidos na iniciação de um tumor e induzirem eventos críticos na “progressão” maligna destes cânceres (DICKSON, et al., 1986).

Outra classe de químicos que estão causando problemas são os pesticidas (inseticidas, herbicidas e fungicidas), que foram largamente utilizados no mundo por vários anos na aquicultura, no uso domiciliar e na agricultura, sendo o maior grupo de substâncias classificadas como desreguladores endócrinos. Estes produzem substâncias que não são biodegradáveis e podem permanecer no solo durante anos, também contaminam as águas superficiais e subterrâneas, carregando toxinas para outros ecossistemas (SILVA, 2013).

Devido à característica de persistência no ambiente, os organoclorados têm maior chance de penetrar nas diversas cadeias alimentares e permanecer, por tempo indeterminado, no ecossistema. O que torna esses compostos danosos, além do seu efeito acumulativo, é o fato de serem lipossolúveis e de difícil eliminação. Eles permanecem estocados no tecido adiposo da cadeia animal, o que faz com que os animais constituam-se em verdadeiros compartimentos de reserva desses produtos. (NAKAGAWA et al., 1999).

Por esses motivos o objetivo do trabalho é mostrar a importância do estudo de efluentes com potencial carcinogênico para homens e animais.

DESENVOLVIMENTO

Entende-se por poluição da água a alteração de suas características por quaisquer ações ou interferências, sejam elas naturais ou provocadas pelo homem (BRAGA, 2005).

Segundo Broséus et al. (2009) produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal, componentes desreguladores endócrinos e pesticidas são grupos de micropoluentes rotineiramente detectados em águas superficiais e até mesmo em água potável. Várias fontes contribuem para a potencial contaminação do ambiente com medicamentos, como emissões da indústria ou descarte direto de produtos farmacêuticos nos domicílios, mas a principal fonte de compostos citostáticos no esgoto ou no ambiente são excreções (urina e fezes) de pacientes em tratamento, que são, após o seu consumo e metabolismo, eliminados nas excretas humanas e animais.

A detecção dos riscos genotóxicos associados com a poluição da água foi iniciada quando novos métodos foram desenvolvidos para monitorar a presença de produtos lesivos ao DNA no ambiente aquático. Esse método buscava corrigir lesões pré-mutagênicas para não ocorrerem maiores consequências ao organismo

(FRENZILLI, NIGRO & LYONS, 2009). Entretanto, se a correção não acontecer, as quebras dão chances para as aberrações cromossômicas, que podem acarretar morte celular e levar a condições fisiopatológicas severas (JHA, 2008). As alterações no DNA dos organismos podem afetar inclusive a função reprodutiva, implicando danos para a população e a comunidade (BOLOGNESI & HAYASHI, 2011).

Antineoplásicos

Os antineoplásicos são os medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico de pacientes com câncer. A quimioterapia juntamente com a cirurgia e a radioterapia configura-se como um dos três tratamentos estabelecidos para tratar o câncer por meio da prevenção do crescimento e da proliferação das células cancerígenas (KOSJEK; HEATH, 2011). Estes fármacos irão atuar no corpo atingindo células que estão em processo de divisão celular, com o intuito de cessar a neoplasia; porém, estes não matam somente células cancerígenas, atingindo também células normais (FONSECA et al., 2000).

Os antineoplásicos atuam diretamente sobre o DNA, danificando e inibindo a sua síntese, interrompendo a replicação celular, provocando alterações metabólicas e morfológicas nas células, podendo através de diversos mecanismos de ação causar efeitos citotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos (BESSE, 2012). Tais medicamentos possuem ação não-seletiva, atingindo todas as células em replicação, apresentando um potencial cancerígeno (YIN et. al, 2010; LENS et. al, 2007; MULLOT et al., 2009). Devido a sua ação como disruptor endócrino, supõe-se que os antineoplásicos provocam danos à vida humana e selvagem em baixas doses (MULLOT et al., 2009).

Teoricamente, considera-se que todos os fármacos antineoplásicos são teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos pelo fato de interferirem nos mecanismos genéticos e de divisão celular. Consequentemente, os pacientes tratados com estes agentes, bem como qualquer animal que entre em contato com estes, poderão desenvolver neoplasias (FONSECA et al., 2000). Os esgotos contendo quimioterápicos podem atingir os corpos de água de onde será, posteriormente, coletada para o abastecimento das cidades (KUMMERER, 2004).

Levando-se em consideração o caráter citotóxico dos medicamentos antineoplásicos e o fato de já terem sido detectados diretamente em efluentes hospitalares, estações de tratamento, águas superficiais e águas potáveis, este grupo

de medicamentos tem sido classificado como micropoluinte ambiental emergente. Um agravante em relação à presença destes fármacos em efluentes é que muitos dos efeitos associados à estes medicamentos não foram ainda completamente estudados (CANELA et al., 2012). Em relação à biodegradabilidade destes fármacos, estudos experimentais têm demonstrado que muitos deles apresentam uma meia-vida de degradação superior a 100 dias e muitas vezes podem persistir por anos. Além disso, estes fármacos não são sensíveis a processos de degradação por hidrólise química ou por enzimas comumente presentes no ambiente aquático e no solo (BOTTONI et al., 2010).

Ao lançar as excretas dos pacientes no sistema de águas residuais, há uma diluição e uma dispersão dos citostáticos e seus metabólitos, o que dificulta sua remoção em estações de tratamento de efluentes, levando à sua eliminação incompleta (LENZ et al., 2007).

“As excretas de pacientes tratados com quimioterápicos antineoplásicos podem ser eliminadas no esgoto, desde que haja Sistema de Tratamento de Esgotos na região onde se encontra o serviço. Caso não exista tratamento de esgoto, devem ser submetidas a tratamento prévio no próprio estabelecimento (ANVISA, 2004)”.

Entretanto, ainda não existe nas cidades brasileiras um sistema separado de coleta e tratamento dos dejetos domésticos e hospitalares. Estudos ecotoxicológicos tem demonstrado que a presença de fármacos residuais na água, entretanto, ainda são pouco conhecidos os riscos provocados por estes poluentes aos seres vivos, e são quase inexistentes as normas que regulam sua presença no meio ambiente. No entanto, a legislação brasileira não estabelece limites para compostos farmacêuticos em amostras de água (ZAMPIERI, 2013).

Interferentes endócrinos

Há grande interesse científico em um grupo de substâncias químicas presentes no meio ambiente que podem interferir no sistema endócrino de humanos e outros animais e, com isso, afetar a saúde, o crescimento e a reprodução. Essas substâncias são conhecidas como Desreguladores Endócrinos (também designados perturbadores endócrinos, interferentes endócrinos, disruptores endócrinos, interferentes hormonais) são substâncias químicas que exercem influência no

funcionamento natural do sistema endócrino de espécies animais, incluindo os seres humanos (BILA; DEZOTTI, 2007).

Esses compostos merecem atenção especial já que são encontrados comumente em águas, pois são excretados na urina, por fêmeas, independente da espécie e, em menor quantidade, por machos na forma de conjugados polares inativos, assim como pelas fezes (na forma livre), podendo posteriormente provocar efeitos prejudiciais ao ecossistema (DIAS, 2012).

Há alguns efeitos citados na literatura relacionados aos animais, tais como diminuição na eclosão de ovos de pássaros, peixes e tartarugas; feminização de peixes machos; problemas no sistema reprodutivo em peixes, répteis, pássaros e mamíferos e, desajuste na reprodução e o desenvolvimento dos organismos (FOX, 2001), alterações no sistema imunológico de mamíferos marinhos, têm sido associados à exposição de espécies de animais aos desreguladores endócrinos. Em alguns casos esses efeitos podem conduzir ao declínio da população.

Os efeitos provocados à saúde humana associada aos interferentes endócrinos ainda não são definitivamente comprovados, porém há estudos que sugerem a antecipação na idade da menarca (HERMAN-GIDDENS, 2007), deterioração na qualidade do sêmen (WEBER et al., 2002), aumento da incidência de câncer de mama (WOLFF et al., 1993) podem estar associados à exposição dos animais de uma forma geral frente a esses compostos. Miodovnik e colaboradores (2011) mostram que a exposição pré-natal aos interferentes endócrinos pode potencializar o desenvolvimento precoce do cérebro, nessa mesma linha Wan et al., 2010 aponta efeitos negativos no desenvolvimento neurológico de bebês cujo teve o transporte do bisfenol A pela placenta. Segundo Alves et al. (2007) e Hamann (1990), os efeitos em humanos incluem a diferenciação sexual, a redução da quantidade de esperma, o aumento da incidência de câncer de mama, útero, de testículo e de próstata, aumento de incidência de ovários policísticos e disfunção deles, a endometriose, infertilidade e alterações nos níveis hormonais da tireoide.

Os estrogênios podem ser naturais ou sintéticos e merecem à devida atenção, pois são excretados em grande quantidade. Os estrogênios naturais são secretados pelos ovários e promovem o desenvolvimento das características femininas secundárias que aparecem no início da puberdade, também estimulam o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez e induzem o cio dos

animais. Entre os principais estrogênios podemos citar 17β -estradiol, estriol, estrona e 17α -etinilestradiol (sintético) (DIAS, 2012).

Alguns tipos de câncer podem estar ligados à exposição inadequada e/ou prolongada a hormônios endógenos ou substâncias estrogênicas. A proliferação celular aumenta devido à indução de estrogênios, o que leva ao aumento da probabilidade de ocorrerem mutações durante a síntese de DNA (BILA, 2007).

Agrotóxicos

O uso indiscriminado de agrotóxicos pode trazer prejuízos à saúde humana, animal e ao ambiente. A contaminação pode ocorrer pelo consumo de água e alimentos e pela exposição durante a aplicação do agrotóxico (KOIFMAN, HATAGIMA, 2003).

A plausibilidade biológica da associação entre a exposição a agrotóxicos e alguns tipos de câncer, sobretudo aos de natureza hormônio-dependente (câncer de mama, testículo, ovário, próstata e tireóide), parece relacionada aos mecanismos potenciais de desregulação endócrina verificados entre os disruptores endócrinos (COCCO, 2002), sendo relativamente pouco conhecido seu impacto na população brasileira (MEYER, SARCINELLI & MOREIRA, 1999).

Os organoclorados, isto é, compostos de carbono, hidrogênio e cloro, são extremamente persistentes no meio ambiente se acumulam em diversos compartimentos ambientais (CIRCUNVIS, 2010), apresentam grande permanência residual, acumulando-se no tecido gorduroso (NAKAGAWA, 1999).

Após cerca de 30 anos de uso extensivo dos organoclorados em todo mundo, somente no início da década de 70 intensificaram-se os estudos clínico-epidemiológicos para investigar a associação entre exposição e patologias humanas, principalmente os cânceres. Há estimativa de que cerca de 96% da exposição humana aos organoclorados e dioxinas dá-se por meio de ingestão de alimentos principalmente de origem animal como peixes, carnes, ovos, leite e seus derivados (BIRMINGHAM et al., 1989; NAKAGAWA et al., 1999).

Foram descritas a ocorrência de taxas elevadas de infertilidade e câncer de testículo em municípios com níveis altos de produção agrícola nos Estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, (KOIFMAN, KOIFMAN & MEYER, 2002) bem como alterações nas características do esperma de adolescentes saudáveis (MORI et al., 2002); aumento da mortalidade por câncer de pâncreas, fígado, laringe, bexiga.

Foram encontrados tumores hematológicos em homens e mulheres de uma população residente nos arredores de uma antiga fábrica de agrotóxicos em Duque de Caxias, Rio de Janeiro; (KOIFMAN, KOIFMAN & MEYER, 2002) e resultados de uma pesquisa realizada na região serrana do Rio de Janeiro, produtora de hortifrutigranjeiros e flores, são sugestivos no que diz respeito à influência da exposição ocupacional a agrotóxicos no processo de carcinogênese (neoplasias de testículo, próstata, estômago, esôfago, fígado, laringe, etc.) (KOIFMAN, HATAGIMA, 2003).

Alguns agrotóxicos como o DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) são considerados carcinógenos humanos e animais em potencial além de promotores tumorais e são incluídos no grupo B1 (substâncias provavelmente carcinogênicas) da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (Iarc). O DDT assim como as bifenilas policloradas (PCBs), as dioxinas, o hexaclorociclohexano (HCH) e o hexaclorobenzeno constituem um grupo diverso de substâncias químicas sintéticas denominadas agrotóxicos organoclorados (CALLE et al., 2002).

O DDT e seus subprodutos foram pesticidas muito utilizados em todo mundo durante as décadas de 50 e 60, e que ainda hoje é usado em alguns países. Estudos mostraram que o DDT é persistente no meio ambiente, apresenta atividade estrogênica e pode afetar o sistema reprodutivo de mamíferos e pássaros resultados de um estudo epidemiológico, que relaciona a exposição a pesticidas durante os anos 80 e distúrbios reprodutivos, tais como, câncer de mama, ovário e próstata, taxas de avaliação de esperma, observados nos anos 90 em estados brasileiros (TORRES et al., 2002).

Dentre os mais sérios danos destes compostos está a genotoxicidade, que merece atenção especial, em função da natureza irreversível do processo (NUNES, 1998). Outra consideração importante é aumento da incidência nas alterações no desenvolvimento do trato reprodutivo e na fertilidade masculina observados nas últimas décadas, decorrentes do aumento da exposição intra-uterina a compostos estrogênicos e antiandrogênicos, como os organoclorados (COLBORN, 2002).

Outras alterações descritas em seres humanos e animais, como a modificação na razão entre sexos ao nascimento, infertilidade, mal-formações congênitas no trato genital masculino, sobretudo criptorquidia e hipospádia, modificações na qualidade do sêmen (em termos de motilidade, concentração, contagem e presença de formas anômalas), tumores hematológicos, tumores do sistema nervoso, câncer na infância,

pâncreas, câncer renal, tumores associados a um perfil hormonal (mama, endométrio, ovário, testículo, próstata e tireóide), têm sido investigados quanto à potencial associação de natureza causal decorrente do uso de agrotóxicos (KOIFMAN, HATAGIMA, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A água é um veículo de extrema importância para antineoplásicos, hormônios e agrotóxicos. No Brasil, estes não recebem o tratamento adequado, sendo verificado o aparecimento de diversas alterações no ecossistema, animais e humanos, então criou-se uma correlação entre a exposição aos efluentes e o desenvolvimento de diferentes potenciais carcinogênicos nos seres vivos.

REFERÊNCIAS

- ALVES C, FLORES LC, CERQUEIRA TS, TORALLES MBP. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1005-1014, 2007.
- ARAÚJO, J. C. D. Estudo da eficiência do tratamento de efluentes domésticos da cidade de Araraquara-SP na remoção de hormônios sexuais. 2006. 84 Dissertação (Mestrado). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Carlos.
- BESSE, J. P.; LATOUR, J.F.; GARRIC, J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?. **Environment international**, v. 39, n. 1, p. 73-86, 2012.
- BILA, D.M; DEZOTTI,M; Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química nova**, São Paulo v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.
- BOLOGNESI, C.; HAYASHI, M. Micronucleus assay in aquatic animals. **Mutagenesis**, Oxford, v. 26, n. 1, p. 205-213, 2011.
- BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILOLO, A. B. Pharmaceuticals as priority water contaminants. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.
- Braga, B. et al. **Introdução à engenharia ambiental**. São Paulo: Prentice Hall. 2005.
- BROSEUS, S. VINCENT , K. ABOULFADL, A. DANESHVAR, S. SAUVE´,B. BARBEAU , M. PRE´VOST. Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment. **Water Research**, Montreal v.43, n.18, p. 4707-4717, 2009. R.

CALLE, E. E. et al. Organochlorines and breast cancer risk. **C A Cancer J Clin**, v. 52 n.5 p.301-309, set.-out. 2002.

CHAGAS, T. P.; SEKI, L. M; CURY, J. C.; OLIVEIRA, J. A.; DÁVILA, A. M.; SILVA, D. M.; ASENSI, M. D. Multiresistance, betalactamase encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of applied microbiology**. v. 111, n. 3, p. 572-581, 2011

CIRCUNVIS. B. C.; Organoclorados e organofosforados: principais características e seus efeitos potenciais à saúde Humana. **UNINGÁ Review**. Maringá, n. 03. p. 50-61. 2010.

DIAS, D. X. **Impacto ambiental e métodos de tratamento de micropoluentes para a minimização de efeitos nocivos ao ecossistema**. 2012. 40 páginas. Monografia, Engenharia Bioquímica, ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA-USP, Lorena-SP

DALECK, C.R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008.

DICKSON, R. B.; LIPPMAN, M. E. Role of estrogens in the malignant progression of breast cancer: new perspectives; *Tips*, p. 294-296, 1986.

ERICKSON, B. E. Analysing the ignored environmental contaminants. **Environmental Science & Technology**, v. 36, p. 140-145, 2002.

FATTA-KASSINOS, D.; MERIC, S.; NIKOLAOU, A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 399, n. 1, p. 251-275, 2011.

FATIMA, R.A.; AHMAD, M. Genotoxicity of industrial wastewaters obtained from two different pollution sources in northern India: a comparison of three bioassays. **Mutation Research**, Amsterdam, v.609, p.81-91, 2006.

FONSECA, S. M. et al. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso Ed., 2000. 164 p.

FOX, G. A. Wildlife as sentinels of human health effects in the Great Lakes - St. Lawrence basin. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, p. 853-861, 2001.

FRENZILLI, G.; NIGRO, M.; LYONS, B. P. The Comet assay for the evaluation of genotoxic impact in aquatic environments. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 681, p. 80-92, 2009.

GÓMEZ-CANELA, C.;CORTÉS-FRANCISCO,N.;CAIXACH,J.;LACORTE,R.. Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and high resolution mass spectrometry as analytical tools to characterize multi-class cytostatic compounds. **Journal of Chromatography A**, 2012.

HAMANN, C. J., MCEWEN, J., & MYERS, A. Guide to selection of water treatment processes. In F. Pontius, **Water quality and treatment: a handbook of community water supplies**. USA: 4th Edition, American Water Works Association, McGraw-Hill. p. 157-187. 1990.

HERMAN-GIDDENS M. E. A The decline in the age of menarche in the United States: Should we be concerned? **Journal of Adolescent Health**; Chapel Hill, 40; p 201-203, 2007

JEMAL, AHMEDIN; BRAY, FREDDIE; CENTER, MELISSA M.; FERLAY, JACQUES; WARD, ELIZABETH; FORMAN, DAVID. Global câncer statistics. CA: A **Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, m. 2, p. 69–90, 2011.

JHA, A. N. Ecotoxicological applications and significance of the comet assay. **Mutagenesis**, Oxford. v. 23, n. 3, p. 207–221, 2008.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. & MEYER, A. Human reproductive disturbances and pesticide exposure in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, m.2, p. 435-445, 2002.

KOIFMAN, S., and HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. In: PERES, F., and MOREIRA, JC., orgs. *É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ. p. 75-99. 2003

KOSJEK, T.; HEATH, E.. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 1065-1087, 2011.

KUMMERER, K. Resistance in the environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford. v.54, n.2, p.311-320, 2004

LEME, D. M.; MARIN-MORALES, M. A. Chromosome aberration and micronucleus frequencies in *Allium cepa* cells exposed to petroleum polluted water – a case study. **Mutation Research**, Amsterdam, v.650, p.80-86, 2008.

LEME, D. M.; ANGELIS, D. F.; MARIN-MORALES, M. A. Action mechanisms of petroleum hydrocarbons present in waters impacted by an oil spill on the genetic material of *Allium cepa* root cells, **Aquatic Toxicology**, New York, v.88, p.214-219, 2008.

LENZ,K; KOELLENSPERGER,G.; HANN,S.; WEINSSENBACHER,N.; MAHNIK,S.N.; FUERHACKER,M.. Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents. **Chemosphere**, v. 69, n. 11, p. 1765-1774, 2007.

MARTÍN, J.; BUCHBERGER,W.; ALONSO,E.; HIMMELSBACH,M.; APARICIO,I.. Comparison of different extraction methods for the determination of statin drugs in wastewater and river water by HPLC/Q-TOF-MS. *Talanta*, v. 85, n. 1, p. 607-615, 2011

MIODOVNIK, A., ENGEL, S. M., ZHU, C., YE, X., SOORYA, L. V., SILVA M.J., CALAFAT, A. M., WOLFF, M. S. Endocrine disruptors and childhood social impairment; **Neurotoxicology**; v. 32; p 261, 2011

MORI ET AL. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. **Proc Natl Acad Sci**, v. 99 p.8242-8247, 2002.

MULLOT, J.-U; KAROLAK, S.; FONTOVA,A; HUART,B.& LEVI, Y.. Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater. **Analyt.Bioanalyt.Chem.**, v. 394, p. 2203-2212, 2009.

NAKAGAWA, R. et al. Maternal body burden of organochlorine pesticides and dioxins. **Journal of AOAC International**, Rockville v. 82, n. 3, p. 716-724, 1999.

SILVA, E. F. Efeito da qualidade da água de irrigação sobre os atributos físicos de um neossoloflúvico do Município de Quixeré-CE. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, Viçosa. v. 36, p. 1778-1786, 2013.

TORRES, J. P. M.; MALM, O.; VIEIRA, E. D. R.; JAPENGA, J.; KOOPMANS, G. F. Micro-poluente orgânico em sedimentos fluviais no Estado do Rio de Janeiro, Sudeste do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n.2, p.477-488, 2002.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; GALLETTI, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. **Science of The Total Environment**, v. 430, p. 109-118, 2012.

WAN, Y., CHOI, K., KIM, S., JU, K., CHANG, H., WISEMAN, S., JONES, P. D., KHIM, J. S., PARK S., PARK, J., LAN, M. H. W., GIESY, J. P., Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers and bisphenol a in pregnant woman and their matching fetuses: placental transfer and potential risks; **Environ.Sci. Technol.** v. 44, p 5233. 2010

WEBER, R. F. A., PIERIK, F. H., DOHLE G.R., BURDORF A. Environmental influences on male reproduction, **BJU Int.**; 89; p 143, 2002

WOLFF, M. S., TONIOLO, P., LEE, E., RIVERA, M., DUBIN, N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer; **J.Natl.Cancer Inst.Oxford.** v.85; p 648, 1993

YIN, J.; SHAO, B.; ZHANG, J.; LI, K. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. **Bulletin of environmental contamination and toxicology**, v. 84, n. 1, p. 39-45, 2010

YU, Y.; WU, L. Comparison of four extraction methods for the analysis of pharmaceuticals in wastewater. **Journal of Chromatography A**, v.1218, n.18, p.2483-2489, 2011.

ZAMPIERI, D. A. **Avaliação da presença de antineoplásico em água residuária de um hospital oncológico e do sistema de esgotamento sanitário municipal.** 2013. 53 páginas. Dissertação de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu. 2013.

ZORITA, S.; MÅRTENSSON, L.; MATHIASSEN, L. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. **Science of the total environment**, v. 407, n. 8, p. 2760-2770, 2009.