

Geama

Revista GEAMA – Ciências Ambientais e Biotecnologia
Scientific Journal of Environmental Sciences and Biotechnology
ISSN: 2447-0740

5

1

Influência de metais no comportamento reprodutivo de peixes, revisão bibliográfica

Influence of metals on fish reproductive behavior, review

Gabriela Zimmermann Prado Rodrigues¹, Aline Belem Machado¹, Günther Gehlen¹

¹ Universidade Feevale, Rio Grande do Sul, Brasil.
Todos autores contribuíram de forma igualitária

Palavras-Chave

metais
desreguladores endócrinos
toxicidade
sistema reprodutor
contaminação hídrica

Key-word

metals
endocrine disrupters
toxicity
reproductive system
water contamination

RESUMO

Metais pesados são contaminantes aquáticos comuns, liberados na biota aquática por diversas fontes. Tal contaminação causa preocupação devido ao fato da remoção incompleta destes poluentes pelos atuais sistemas de potabilidade de água, além do risco que representam para os organismos aquáticos. Entretanto, grande parte dos autores direciona seus estudos para a avaliação neurotóxica destes compostos. O objetivo do presente estudo foi compilar as informações disponíveis na literatura científica a cerca dos efeitos dos metais no sistema reprodutor de peixes. Observou-se uma predominância de estudos relatando efeitos no sistema reprodutor de peixes expostos a concentrações abaixo ou iguais às estabelecidas pela legislação brasileira, ressaltando a importância de monitorar e controlar a composição dos descartes domésticos e industriais. Embora os estudos aqui relatados tratem de exposições laboratoriais, os dados podem ser transpostos para o ambiente natural, onde alterações reprodutivas podem implicar em complicações na continuidade das gerações dos peixes, impactando em todo ecossistema. O estudo ressalta a importância de novos autores buscarem responder questões sobre a toxicidade específica de cada contaminante aquático.

ABSTRACTS

Heavy metals are common aquatic contaminants introduced into the aquatic biota by several sources. Such contamination is concerning because of the incomplete removal of these pollutants from existing water potability systems, in addition to the risk they pose to aquatic organisms. However, most of the authors direct their studies for the neurotoxic evaluation of these compounds. The aim of this study was to compile the information available in the scientific literature about the effects of metals in the fish reproductive system. There was a predominance of studies reporting effects on the reproductive system of fish exposed to concentrations below or similar to those established by Brazilian legislation, emphasizing the importance of monitoring and controlling the composition of domestic and industrial discharges. Although the studies reported here deal with laboratory exposures, the data are fully transposable to the natural environment, where reproductive changes may imply complications in the continuity of fish generations, impacting on the entire ecosystem. The study highlights the importance of new authors seeking to answer questions about the specific toxicity of each aquatic contaminant.

Informações do artigo

Recebido: 04 janeiro, 2019
Aceito: 11 fevereiro, 2019
Publicado: 30 abril, 2019

Introdução

Devido ao desenvolvimento populacional e econômico, e conseqüentemente, à rápida intensificação da utilização de produtos químicos nas mais diversas áreas, a qualidade dos reservatórios aquáticos regride de forma abrupta. Especialmente em locais próximos de atividades agrícolas e industriais, e onde há lançamento de efluente doméstico e industrial é comum a presença de metais nos ambientes aquáticos (ALAHABADI e MALVANDI, 2018). Além disso, estes elementos podem ser encontrados no meio ambiente devido às fontes naturais também, como por exemplo, em alguns tipos de rochas (ígneas, sedimentares e metamórficas) (SIEGEL, 2002). Estes compostos não são degradados em processos naturais e, portanto, acumulam-se nos sedimentos e organismos, representando ameaças a todo ecossistema (MALVANDI, 2017).

A toxicidade dos metais, elementos químicos cujos átomos apresentam a capacidade de perder elétrons e formar cátions, é amplamente descrita em animais (DALZUCHIO et al., 2016; ALTENHOFEN et al., 2017; NABINGER et al., 2018), e grande parte dos estudos relaciona seus efeitos para a neurotoxicidade (SENGER et al., 2006; ALTENHOFEN et al., 2017; WANG et al., 2018; NABINGER et al., 2018). No entanto, dentre os diversos mecanismos de ação associados à toxicidade destes poluentes, destaca-se a capacidade de atuação como desregulador endócrino (DEs) (ZHANG et al., 2018). Entende-se por DEs todo agente externo que interfere com a síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais no corpo, responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento ou comportamento (EPA, 1997). Tais mecanismos de ação referem-se a estrógenos, andrógenos, endógenos ou hormônios da tireoide (MONNERET, 2017).

Alguns metais como alumínio, cádmio, cobre e Chumbo já são classificados metaloestrógenos, devido a sua capacidade de interferir em hormônios estrogênicos (SAFE, 2003). Assim como os DEs, estas substâncias também são capazes de bloquear ou reduzir a ligação de estrogênios endógenos a seus receptores e agir como agonistas por meio da interação em domínios ligantes de ligação em receptores estrogênicos (DARBRE, 2006). Além disso, Martin e colaboradores (2003) relatam que metais como cromo, cobalto, chumbo, mercúrio e níquel, podem dissociar o 17 β -estradiol de um receptor estrogênico.

Choe e colaboradores (2003) avaliaram a estrogenicidade dos principais metais pesados, ou seja, a capacidade das substâncias produzirem respostas biológicas qualitativamente similares àquelas produzidas pelo hormônio endógeno 17 β estradiol, fato que até o presente momento não estava esclarecido. Os resultados foram pioneiros em sugerir que metais como bário e cromo podem ser estrogênicos. Trabalhos realizados em diferentes linhagens celulares também relatam estrogenicidade de outros metais (GARCÍA-MORALEZ et al., 1994; MARTIN et al., 2003; WILSON et al., 2004). Ademais, além de atingir a saúde humana, através da ingestão de água potável contendo os DEs metálicos ou outras exposições ocupacionais, existe o risco também para a biota aquática, que é diretamente afetada. O declínio exacerbado nas populações globais de peixes pode ser consequência da presença dos DEs nos ambientes aquáticos (ISMAIL et al., 2017), perturbando a homeostase de todo ecossistema. Entretanto, a literatura volta suas atenções muito mais para a saúde humana e carece de estudos que caracterizem os metais como DEs nos organismos aquáticos.

Neste contexto, objetivou-se no presente estudo, relatar, por meio de uma revisão bibliográfica, os efeitos causados por diferentes metais, comumente encontrados no meio ambiente, sobre o sistema reprodutor de peixes, organismo essencial para a manutenção do ecossistema aquático.

Material e Métodos

Para realização do trabalho, buscaram-se artigos científicos nas principais bases de dados (Scopus e Science Direct) que relatassem exposições em laboratório com concentrações conhecidas de metais pesados isolados, realizadas em peixes de qualquer espécie, e que avaliassem algum parâmetro reprodutivo. As palavras-chave utilizadas, em diferentes combinações, foram: metals, reproductive, fish, toxicity. Portanto, estudos realizados em campo, com amostras complexas contendo mais de uma substância, ou que não avaliassem o sistema reprodutor, não foram considerados. Devido ao pequeno número de artigos englobando tais requisitos e palavras-chave (n= 30), o ano de publicação não foi delimitado.

Resultados e Discussões

A Tabela 1 apresenta todos os manuscritos encontrados, identificando a espécie de peixe utilizada, metais avaliados, bem como suas concentrações, período de exposições e efeitos causados no sistema reprodutor. Na Figura 1, pode-se observar que grande parte dos trabalhos publicados (56,66%) utiliza como espécie indicadora o *Danio rerio*, também conhecido como peixe-zebra, confirmando sua ampla utilização em ensaios de toxicidade em laboratório nos dias atuais. Observou-se também, uma predominância de estudos publicados entre os anos de 2016 e 2018 (50%), indicando que a abordagem quanto à toxicidade reprodutiva dos metais esteja sendo mais discutida recentemente.

Figura 1 - Publicações resultantes da busca bibliográfica classificadas por espécie de peixe utilizada como modelo animal.

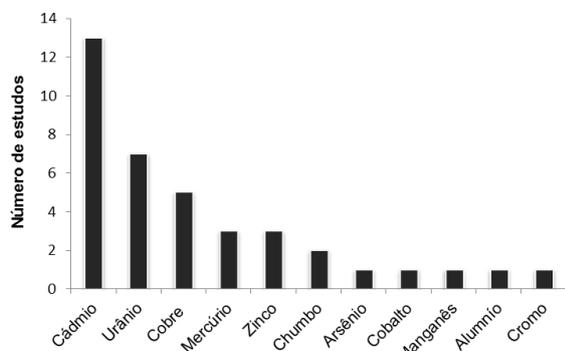


Fonte: Autor (2019)

A Figura 2 ilustra os mesmos estudos encontrados, porém classificando-os pelo tipo de metal avaliado em cada trabalho. Destaca-se que os mais estudados são cádmio e urânio (13 e 7 estudos, respectivamente), seguidos de cobre, mercúrio, zinco, chumbo, arsênio, cobalto, manganês, alumínio e cromo. O cádmio, especialmente, vem sendo relatado na literatura como principal metal com capacidade direta de induzir respostas dependes de estrogênio, ligando-se ao receptor α de estrogênio e liberando 17- β - estradiol, estrogênio natural (TILTON et al., 2003; GÁRRIZ et al.,

2018). Anteriormente, em cultivos celulares, outros autores já haviam relatado esta teoria em células de câncer de mama humano MCF7 (GARCIA-MORALES et al., 1994; STOICA et al., 2000; CHOE et al., 2003). Em humanos, o cádmio afeta a síntese de progesterona e estradiol (mulheres) e leva à supressão de testosterona (homens) (LASKEY e PHELPS, 1991; PIASEK et al., 2001).

Figura 2 - Publicações resultantes da busca bibliográfica classificadas por tipo de metal avaliado.



Fonte: Autor (2019)

Em peixes, os estudos aqui apresentados, com cádmio, relatam, de maneira geral, alterações morfológicas e hormonais, como a redução do nível esteroidal e alterações espermáticas, que levaram a redução do sucesso reprodutivo.

Existem poucas informações disponíveis sobre a toxicidade reprodutiva do urânio; em ratos e camundongos, alguns autores o relacionam com danos ao DNA de espermatozoides, redução na taxa de reprodução e mortalidade embrionária (HU e ZHU, 1990; LLOBET et al., 1991; ZHU et al., 1994), assim como os estudos em peixes aqui relatados, que em sua maioria foram realizados em machos.

Devido à fecundação externa dos peixes, os espermatozoides são células altamente atingidas pelos contaminantes aquáticos. Barillet e colaboradores (2010) e Acosta e colaboradores (2016) relataram alterações morfológicas e de motilidade em espermatozoides de *Danio rerio* expostos ao urânio e cádmio, tais alterações resultam em problemas na fertilização.

A regulação fisiológica da reprodução de peixes adultos é mediada pelo eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, que integra informações externas (estímulos sociais potenciais de acasalamento) e ambientais (temperatura da água) com sinais internos, como por exemplo, o estado nutricional do animal, promovendo então a maturação das gônadas, comportamento reprodutivo e desova (SEGNER, 2011). Portanto, alterações nestes fatores, incluindo os ambientais, desregulam todo o processo subsequente.

Para alguns metais o mecanismo de ação envolvido na toxicidade reprodutiva já é descrito, como por exemplo, o cádmio, conforme já abordado anteriormente, interage diretamente no eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, estimulando a liberação do hormônio luteinizante, aumentando assim a esteróidogênese (THOMAS e KHAN, 1995). Entretanto, sabe-se que a mistura composta de variados metais desencadeia processos danosos ao sistema reprodutor ainda mais graves (DRIESSNACK et al., 2017; ZHENG et al., 2019), e melhor simula os efeitos causados nos animais que encontram-se no meio ambiente em regiões contaminadas por estas substâncias (URIEN et al., 2008; PASCHOALINI et al., 2019). É recomendada a avaliação de alguns parâmetros para verificar a capacidade reprodutiva de

peixes, como o número de ovos gerados por fêmea, frequência de desova, índice gonadosossômico (proporção das gônadas para determinado peso corporal), dosagem de níveis hormonais e de vitelogenina, e histopatologia de gônadas (SEGNER, 2011); todos utilizados nos manuscritos encontrados. Observou-se que grande parte dos autores (53,3%) relata alterações em mais de um parâmetro reprodutivo após exposição a metais, isso ocorre porque uma alteração pode originar outras; a redução da fecundidade, por exemplo, pode ser consequência da deterioração da maturação gonadal.

Embora a contaminação do ambiente por metais ocorra, na maioria das vezes, em baixas concentrações, salienta-se que a exposição dos organismos ocorre de maneira prolongada e crônica, aumentando assim, o risco de desenvolvimento de alterações reprodutivas que podem acarretar em reduções de comunidades. Além de estas exposições ocorrerem a misturas de diferentes substâncias, acarretando no sinergismo de efeitos causados por tais.

Atualmente a legislação brasileira vigente (BRASIL, 2005) que dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, estabelece valores de referência para substâncias lançadas nos corpos hídricos, como por exemplo, os metais. Portanto, na Tabela 1, foram destacados (sublinhados) trabalhos que apresentaram danos causados por metais em concentrações iguais ou inferiores às recomendadas pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), que na maioria das vezes traz limites superiores ao permitido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, destaca-se que no meio ambiente, os valores encontram-se muitas vezes excedentes ao permitido (MACHADO et al., 2017; DALZUCHIO et al., 2018; BRITO et al., 2018), e mesmo quando inferiores, o presente estudo demonstrou evidências de que estas concentrações limites podem não ser seguras para os organismos da biota aquática e consequentemente para a saúde humana. Apesar de estarmos considerando apenas estudos de laboratório, devem-se ampliar os efeitos relatados para condições ambientais reais, visto que, o sucesso da reprodução das diferentes espécies e o seguimento das gerações futuras, depende diretamente e principalmente das condições morfológicas e estruturais normais do sistema reprodutor e equilíbrio hormonal e antioxidante.

Inúmeros casos no Brasil (RIETZLER et al., 2001; DALLA VECCHIA et al., 2015; DALZUCHIO et al., 2018) e no mundo (NITZSCHE et al., 2015; KAKKOI et al., 2016; MARSIDI et al., 2018) exemplificam o problema ambiental que a contaminação aquática por metais representa. Inclusive, recentemente, Vollprecht e colaboradores (2019) relatam que a União Européia elencou inúmeros metais como sendo potencialmente críticos, devido à susceptibilidade a escassez futura, resultante especialmente da não recuperação dos mesmos durante os tratamentos de águas convencionais. Fato que, associado ao dano ambiental, justifica o crescente número de estudos visando à remoção destas substâncias da água superficial e potável (KOBIELSKA et al., 2018; JABEEN et al., 2019; YADAV et al., 2019; VOLLPRECHT et al., 2019). Por fim, além da presença de metais nas diferentes fontes de água, o enriquecimento de metais pesados em organismos através da cadeia alimentar representa ameaças consequentemente para os seres humanos também (LEI et al., 2016), podendo ocasionar danos aos rins, ossos, doenças neurodegenerativas e até mesmo aumento do risco de câncer (JOMOVA e VALKO, 2011; LUCCHINI et al., 2014; OULHOTE et al., 2014), caracterizando então, além de um problema ambiental, um risco para a saúde pública.

Tabela 1 - Estudos encontrados na revisão bibliográfica. Valores sublinhados representam concentrações de metais inferiores ou iguais ao limite recomendado pela legislação brasileira atual (CONAMA nº357), para águas de classe 1, destinadas ao abastecimento humano após tratamento simplificado.

Metal	Espécie	Concentração de efeito (mg L ⁻¹)	Legislação (mg L ⁻¹)	Exposição	Efeito	Autor
Alumínio e Manganês	<i>Astyanax altiparanae</i>	0,5	0,1	96 horas	Al – aumento de testosterona Mn – aumento de 17β estradiol	Kida et al., 2016
		<u>0,5</u>	0,1			
Arsênio	<i>Danio rerio</i> Embriões	64,9	0,01	48, 56 e 72 horas	Atraso na eclosão, morfologia anormal e retardo de desenvolvimento.	Li et al., 2009
Cádmio	<i>Oryzias latipes</i>	<u>0,001</u>	0,001	7 semanas	Redução na liberação de esteroides gonadais por machos e fêmeas.	Tilton et al., 2003
Cádmio	<i>Danio rerio</i>	0,4	0,001	96 horas	Redução de ovócitos vitelogênicos, indução de metalotioneínas (gônadas).	Chouchene et al., 2011
Cádmio	<i>Danio rerio</i>	6,52	0,001	72 horas	Perturbação da fecundidade da prole, retardo no desenvolvimento e crescimento dos gametas e redução na taxa de acasalamento.	Wu et al., 2013
Cádmio e Chumbo	<i>Oreochromis niloticus</i>	0,003	0,001	2 dias 20 dias	Redução de TSH e FSH (expostos ao Cd e Pb)	Atli et al., 2015
		<u>0,006</u>	0,01			
Cádmio	<i>Gymnotus carapo</i>	0,91	0,001	24 e 96 horas	Alterações progressivas nas estruturas testiculares.	Vergilio et al., 2015
Cádmio	<i>Danio rerio</i> Adulto	0,005	0,001	*diluído do sêmen pós morte	Redução da motilidade, velocidade e integridade de membrana (espermatozoides)	Acosta et al., 2016
Cádmio	<i>Danio rerio</i> Adulto	1,0	0,001	24 e 96 horas	Aumento nos níveis de TNF-α nas gônadas.	Zheng et al., 2016
Cádmio	<i>Acrossocheilus fasciatus</i>	0,25	0,001	96 horas	Aumento da expressão de CAT, alterações histológicas testiculares.	Zhao et al., 2016
Cádmio e Zinco	<i>Pimephales promelas</i>	0,2 <u>0,006</u>	0,001 0,18	21 dias	Redução no nível do cortisol de fêmeas expostas ao Cd e Zn; aumento de atresia folicular gonadal.	Driessnack et al., 2017
Cádmio Cromo Cobre Zinco	<i>Odontesthes bonariensis</i>	0,02	0,001	14 dias	Fibrose testicular, células picnóticas.	Gárriz et al., 2018.
		<u>0,004</u>	0,05			
		0,02	0,009			
		0,211	0,18			
Cádmio	<i>Sebastiscus marmoratus</i>	0,004	0,001	21 dias	Alterações hormonais plasmáticas (EE ₂) e alterações na expressão de vitelogenina.	Zheng et al., 2019

Cobalto	<i>Danio rerio</i>	<u>0,05</u>	0,05	96 horas e 13 dias	Redução da taxa de fertilização e sobrevivência de embriões; aumento nas quebras de DNA de espermatozoides.	Reinardy et al., 2013
Cobre	<i>Carassius auratus</i> e <i>Xiphophorus helleri</i>	<u>0,009</u>	0,009	100 dias	Redução no desempenho reprodutivo.	James et al., 2008
Cobre	<i>Nothobranchius furzeri</i>	0,01	0,009	21 dias	Estimulação sobre o pico de fecundidade	Philippe et al., 2017
Cobre e Cádmi	<i>Gambusia affinis</i>	<u>0,009</u> <u>0,001</u>	0,009 0,18	10 dias	Redução no desempenho reprodutivo.	Cazan e Klerks, 2015
Cobre e Cádmi	<i>Pimephales promelas</i>	0,06 Sem efeito	0,009 0,18	21 dias.	Redução no desempenho reprodutivo	Driessnack et al., 2016
Chumbo	<i>Danio rerio</i> larvas	<u>0,01</u>	0,01	03 meses	Redução nos níveis de testosterona em adultos e ovos, transferência anormal dos hormônios sexuais reprodutivos para ovos da prole.	Chen et al., 2017
Mercúrio	<i>Danio rerio</i> Adulto	0,01	0,0002	21 dias	Retardo na espermatogênese; alterações morfológicas ovocitárias	Wang et al., 2016
Mercúrio	<i>Danio rerio</i>	0,03	0,0002	30 dias	Alterações histológicas e atividades de enzimas antioxidantes em gônadas. Diminuição de testosterona nos testículos.	Zhang et al., 2016
Mercúrio	<i>Trichogaster fasciata</i>	0,05	0,0002	30 dias	Bloqueio na maturação dos ovócitos.	Guchhait et al., 2018
Urânio	<i>Danio rerio</i> Embrião	<u>0,02</u>	0,02	120 horas	Atraso na taxa de eclosão.	Bourrachot et al., 2008
Urânio	<i>Danio rerio</i> Adulto	0,10	0,02	20 dias	Alterações morfológicas nos espermatozoides.	Barillet et al., 2010.
Urânio	<i>Danio rerio</i> adulto	<u>0,02</u>	0,02	40 e 260 dias	Redução no desempenho reprodutivo.	Simon et al., 2014
Urânio	<i>Danio rerio</i> Adulto	<u>0,02</u>	0,02	20 dias	Genotoxicidade em células gonadais; alterações morfológicas em espermatozoides, e desestruturação tubular.	Bourrachot et al., 2014
Urânio	<i>Danio rerio</i> Adulto	<u>0,02</u>	0,02	10 dias	Alterações morfológicas em ovócitos e testículos.	Gombeau et al., 2017
Urânio	<i>Danio rerio</i> adulto	<u>0,02</u>	0,02	20 dias	Potenciais responsáveis pelo controle do estresse oxidativo, estrutura do citoesqueleto e desenvolvimento inicial do embrião em gônadas.	Levadoux et al., 2017

Urânio	<i>Danio rerio</i> Adulto	<u>0,02</u>	0,02	28 dias	Alteração estrutural de túbulos seminíferos; danos às células de Sertoli e Leydig.	Simon et al., 2018
Zinco	<i>Danio rerio</i> Adulto	<u>0,005</u>	0,18	9 dias	Atraso na desova.	Speranza et al., 1977

Fonte: Autor (2019)

Conclusão

Embora grande parte dos dados disponíveis na literatura voltem suas atenções para a neurotoxicidade acarretada pelas exposições ambientais aos metais, o presente estudo, demonstra o quanto concentrações relativamente baixas, e dentro dos limites estabelecidos pela legislação brasileira atual, podem ocasionar alterações reprodutivas nos organismos. Peixes, especialmente, estão expostos a uma ampla e variada gama de substâncias com potenciais de desregulação endócrina, que quando têm seus mecanismos de ação associados podem resultar em danos ainda mais graves ao sistema reprodutor, prejudicando todo desenvolvimento de gerações futuras, e afetando assim, diretamente o ecossistema envolvido.

Além da escassez de estudos que relatem a reprotoxicidade dos metais, existe também uma predominância de autores relatando efeitos reprodutivos causados por amostras ambientais (rios, lagos) enriquecidas por algum metal específico, entretanto, nestes casos, conforme já citado no presente estudo, pode ocorrer o sinergismo das diferentes substâncias encontradas no local, e, portanto a resposta apresentada pelo animal não pode ser diretamente relacionada a nenhum metal específico.

Ressalta-se que para o campo ambiental, o primeiro passo a ser tomado, visando reduzir impactos e recuperar a vida aquática de ambientes poluídos, deve ser a identificação das alterações e danos causados por cada contaminante hídrico específico, incluindo os contaminantes persistentes e novos fármacos, bem como os seus respectivos mecanismos de ação. Somente após esta caracterização é que se deveria tentar explanar os efeitos sinérgicos que ocorrem no ambiente real. Assim, o presente estudo abre precedentes para novos autores se motivem a estudarem os efeitos causados pela ampla gama de contaminantes ambientais na biota aquática.

Agradecimentos

Universidade Feevale, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do RS (FAPERGS), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

ACOSTA, I.B.; JUNIOR, A.S.V.; SILVA, E.F.; CARDOSO, T.F.; CALDAS, J.S.; JARDIM, R.D.; CORCINI, C.D. Effects of exposure to cadmium in sperm cells of zebrafish, *Danio rerio*. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 696- 700, 2016.

ALAHABADI, A.; MALVANDI, H. Contamination and ecological risk assessment of heavy metals and metalloids in surface sediments of the Tajan River, Iran. **Marine Pollution Bulletin**, v. 133, p. 741- 749, 2018.

ALTENHOFEN, S.; WIPRICH, M.T.; NERY, L.R.; LEITE, C.E.; VIANNA, M.R.M.R.; BONAN, C.D. Manganese(II) chloride alters behavioral and neurochemical parameters in larvae and adult zebrafish. **Aquatic Toxicology**, v. 182, p. 172- 183, 2017.

ATLI, G.; ARIYUREK, S.Y.; KANAK, E.G.; CANLI, M. Alterations in the serum biomarkers belonging to different metabolic systems of fish (*Oreochromis niloticus*) after Cd and Pb exposures. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 40, p. 508- 515, 2015.

BARILLET, S.; LARNO, V.; FLORIANI, M.; DEVAUX, A.; ADAM- GUILLERMIN, C. Ultrastructural effects on gill, muscle, and gonadal tissues induced in zebrafish (*Danio rerio*) by a waterborne uranium exposure. **Aquatic Toxicology**, v. 100, p. 295-302, 2010.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA, 2005 [viewed 25 November 2014]. **Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005**. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de efluentes, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil [online], Brasília, 18 mar. pp. 58-63. Available from: <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>

BRITO, I.A.; GARCIA, J.R.E.; SALAROLI, A.B.; FIGUEIRA, R.C.L.; MARTINS, C.C.; NETO, A.C.; GUSO- CHOUERI, P.K.; CHOURERI, R.B.; ARAUJO, S.B.L.; RIBEIRO, C.A.O. Embryo toxicity assay in the fish species *Rhamdia quelen* (Teleostei, Heptaridae) to assess water quality in the Upper Iguaçú basin (Parana, Brazil). **Chemosphere**, v. 208, p. 207-218, 2018.

BOURRACHOT, O.; SIMON, R.; GILBIN, R. The effects of waterborne uranium on the hatching success, development, and survival of early life stages of zebrafish (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, v. 90, p. 29- 36, 2008.

BOURRACHOT, S.; BRION, F.; PEREIRA, S.; FLORIANI, M.; CAMILLERI, V.; CAVALIÉ, I.; PALLUEL, O.; ADAM- GUILLERMIN, C. Effects of depleted uranium on the reproductive success and F1 generation survival of zebrafish (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, v. 154, p. 1-11, 2014.

CAZAN, A.M.; KLERKS, P.L. Effects from a short-term exposure to copper or cadmium in gravid females of the livebearer fish (*Gambusia affinis*). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 118, p. 199-203, 2015.

CHEN, L.; WANG, X.; ZHANG, X.; LAM, P.K.S.; GUO, Y.; LAM, J.C.W.; ZHOU, B. Transgenerational endocrine disruption and neurotoxicity in zebrafish larvae after parental exposure to binary mixtures of decabromodiphenyl ether (BDE-209) and lead. **Environmental Pollution**, v. 230, p. 96- 106, 2017.

CHOE, S.Y.; KIM, S.J.; KIM, H.G.; LEE, J.H.; CHOI, Y.; LEE, H.; KIM, Y. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. **Science of The Total Environment**, v. 312, v. 1-3, p. 15-21, 2003.

CHOUCHENE, L.; BANNI, M.; KERKENI, A.; SAID, K.; MASSAOUDI, I. Cadmium-induced ovarian pathophysiology is mediated by change in gene expression pattern of zinc transporters in zebrafish (*Danio rerio*). **Chemico-Biological Interactions**, v. 193, n. 2, p. 172-179, 2011.

- DALZOCCHIO, T.; GOLDONI, A.; RODRIGUES, G.Z.P.; PETRY, I.E.; SILVA, L.B.; GEHLEN, G. Gill histopathology and micronucleus test of *Astyanax jacuhiensis* (Cope, 1894) (*Teleostei, Characidae*) to evaluate effects caused by acute exposure to aluminum. **Biotemas**, v. 29, n. 1, p. 75-83, 2016.
- DALZOCCHIO, T.; RODRIGUES, G.Z.P.; SIMÕES, L.A.R.; SOUZA, M.S.; PETRY, I.E.; ANDRIGUETTI, N.B.; SILVA, G.J.H.; SILVA, L.B.; GEHLEN, G. In situ monitoring of the Sinos River, southern Brazil: water quality parameters, biomarkers, and metal bioaccumulation in fish. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 10, p. 9485-9500, 2018.
- DARBRE, P.D. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. **Journal of Applied Toxicology**, v. 26, p. 191-197, 2006.
- DELLA VECCHIA, A.; RIGOTTO, C.; STAGGMEIER, R.; SOLIMAN, M.C.; SPUZA, F.G.; HENZEL, A.; SANTOS, E.L.; DO NASCIMENTO, C.A.; DE QUEVEDO, D.M.; FLECK, J.D.; HEINZELMANN, L.S.; ALMEIDA, S.E.M.; SPILKI, F.R. Surface water quality in the Sinos River basin, in Southern Brazil: tracking microbiological contamination and correlation with physicochemical parameters. **Environmental Science Pollution Research International**, v. 22, n. 13, p. 9899- 911, 2015.
- DRIESSNACK, M.K.; MATTHEWS, A.L.; RAINE, J.C.; NIYOGI, S. Interactive effects of chronic waterborne copper and cadmium exposure on tissue-specific metal accumulation and reproduction in fathead minnow (*Pimephales promelas*). **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C**, v. 179, p. 165- 173, 2016.
- DRIESSNACK, M.K.; JAMWAL, A.; NIYOGI, S. Effects of chronic waterborne cadmium and zinc interactions on tissuespecific metal accumulation and reproduction in fathead minnow (*Pimephales promelas*). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 140, p. 65- 75, 2017.
- Environmental Protection Agency (EPA). Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Washington, DC: US **Environmental Protection Agency**; 1997.
- GARCIA-MORALES, P.; SACEDA, M.; KENNEY, N.; KIM, N.; SALOMON, D.S.; GOTTARDIS, M.M.; SOLOMON, H.B.; SHOLLER, P.F.; JORDAN, V.C.; MARTIN, M.B. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, n. 24, p. 16896- 16901, 2003.
- GÁRRIZ, A.; DEL FRESNO, P.S.; CARRIQUIRIBOR, P.; MIRANDA, L.A. Effects of heavy metals identified in Chascomús shallow lake on the endocrine-reproductive axis of pejerrey fish (*Odontesthes bonariensis*). **General and Comparative Endocrinology**, v. 22, 2018.
- GOMBEAU, K.; BOURDINEAUD, J.P.; RAVANAT, J.L.; ARMANT, O.; CAMILLERI, V.; CAVALIE, I.; FLORIANI, M.; GUILLERMIN-ADAM, C. A. Epigenetic, histopathological and transcriptomic effects following exposure to depleted uranium in adult zebrafish and their progeny. **Aquatic Toxicology**, v. 184, p. 14-25, 2017.
- GUCHHAIT, R.; CHATTERJEE, A.; GUPTA, S.; DEBNATH, M.; MUKHERJEE, D.; PRAMANICK, K. Molecular mechanism of mercury-induced reproductive impairments in banded gourami, *Trichogaster fasciata*. **General and Comparative Endocrinology**, v. 255, p. 40-48, 2018.
- HU, Q.; ZHU, S. Induction of chromosomal aberrations in male mouse germ cells by uranyl fluoride containing enriched uranium. **Mutation Research**, v. 244, p. 209-14, 1990.
- ISMAIL, N.A.H.; WEE, S.Y.; ARIS, S.Z. Multi-class of endocrine disrupting compounds in aquaculture ecosystems and health impacts in exposed biota. **Chemosphere**, v. 188, p. 375- 388, 2017.
- JABEEN, E.; JANJUA, N.K.; AHMED, S. Removal of metal ions using metal-flavonoid-DNA adduct protocol. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 23, n. 1, p. 118- 126, 2019.
- JAMES, R.; SAMPATH, K.; JOTHILAKSHMI, S.; VASUDHEVAN, I.; THANGARATHINAM, R. Effects of copper toxicity on growth, reproduction and metal accumulation in chosen ornamental fishes. **Ecology and Hydrobiology**, v. 8, p. 89 -97, 2008.
- JOMOVA, K.; VALKO, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology**, v. 283, p. 65- 87, 2011.
- KAKOI, B.; KALULI, J.W.; NDIBA, P.; THIONG'O, G. Banana pith as a natural coagulant for polluted river water. **Ecological Engineering**, v. 95, p. 699-705, 2016.
- KIDA, B.M.S.; ABDALLA, R.P.; MOREIRA, R.G. Effects of acidic water, aluminum, and manganese on testicular steroidogenesis in *Astyanax altiparanae*. **Fish Physiology Biochemistry**, v. 42, p. 1347- 1356, 2016.
- KOBIELSKA, P.A.; HOWARTH, A.J.; FARHA, O.K.; NAYAK, S. Metal-organic frameworks for heavy metal removal from water. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 358, n. 1, p. 92- 107, 2018.
- LASKEY, J.W.; PHELPS, P.V. Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 108, n. 2, p. 296- 306, 1991.
- LEVADOUX, Y.E.; FRELON, S.; SIMON, O.; ARNAUDGUILHEM, C.; LOBINSKI, R.; MOUNICOU, S. In vivo identification of potential uranium protein targets in zebrafish ovaries after chronic waterborne exposure. **Metallomics**, v. 9, 2017.
- LEI, K.; GIUBILATO, E.; CRITTO, A.; PAN, H.; LIN, C. Contamination and human health risk of lead in soils around lead/zinc smelting areas in China. **Environment Science and Pollution Research**, v. 23, p. 13128-13136. 2016.

- LI, D.; LU, C.; WANG, J.; HU, W.; CAO, Z.; SUN, D.; XIA, H.; MA, X. Developmental mechanisms of arsenite toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. **Aquatic Toxicology**, v. 91, p. 229- 237, 2009.
- LLOBET, J.M.; SIRVENT, J.J.; ORTEGA, A.; DOMINGO, J.L. Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 16, p. 821–9, 1991.
- LUCCHINI, R.G.; GUAZZETTI, S.; ZONI, S.; BENEDETTI, C.; FEDRIGHI, C.; PELI, M.; DONNA, F.; BONTEMPI, E.; BORGESSE, L.; MICHELETTI, S.; FERRI, R.; MARCHETTI, S.; SMITH, D.R. Neurofunctional dopaminergic impairment in elderly after lifetime exposure to manganese. **Neurotoxicology**, v. 45, p. 309-17, 2014.
- MACHADO, C.S.; FREGONESI, B.M.; ALVES, R.I.S.; TONANI, K.A.A.; SIERRA, J.; MARTINIS, B.S.; CELERE, B.S.; MARI, M.; SCHUHMACHER, M.; NADAL, M.; DOMINGO, J.L.; SEGURA-MUÑOZ, S. Health risks of environmental exposure to metals and herbicides in the Pardo River, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 25, p. 20160-20172, 2017.
- MALVANDI, H. Preliminary evaluation of heavy metal contamination in the Zarrin- Gol River sediments, Iran. **Marine Pollution Bulletin**, v. 117, p. 547-533, 2017.
- MARSIDI, N.; HASAN, H.A.; ABDULAH, S.R.S. A review of biological aerated filters for iron and manganese ions removal in water treatment. **Journal of Water Process Engineering**, v. 23, p. 1-12, 2018.
- MARTIN, M.B.; REITER, R.; PHAM, T.; AVELLANET, Y.R.; CAMARA, J.; LAHM, M.; PENTECOST, E.; PRATAP, K.; GILMORE, B.A.; DIVEKAR, S.; DAGATA, R.S.; BULL, J.L.; STOICA, A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2425- 2436, 2003.
- MONNERET, C. What is an endocrine disruptor? **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 9-10, p. 403- 405, 2017.
- NABINGER, D.D.; ALTENHOFEN, S.; BITENCOURT, P.E.R.; NERY, L.R.; LEITE, C.E.; VIANA, M.R.M.R.; BONAN, C.D. Nickel exposure alters behavioral parameters in larval and adult zebrafish. **Science of Total Environment**, v. 15, p. 1623- 1633, 2018.
- NITZSCHE, K.S.; WEIGOLD, P.; LOSEKANN-BEHRENS, T.; KAPPLER, A.; BEHRENS, S. Microbial community composition of a household sand filter used for arsenic, iron and manganese removal from groundwater in Vietnam. **Chemosphere**, v. 138, p. 47–59, 2015.
- OULHOTE, Y.; MERGLER, D.; BARBEAU, B.; BELLINGER, D.C.; BOUFFARD, T.; BRODEUR, M.E.; SAINT-AMOUR, D.; LEGRAND, M.; SAUVE, S.; BOUCHARD, M.F. Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 12, p. 1343-1350, 2014.
- PASCHOALINI, A.L.; SAVASSI, L.A.; ARANTES, F.P.; RIZZO, E.; BAZZOLI, N. Heavy metals accumulation and endocrine disruption in *Prochilodus argenteus* from a polluted neotropical river. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 169, p. 539-550, 2019.
- PIASEK, M.; BLANUSA, M.; KOSTIAL, K.; LASKEY, J.W. Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. **Reproductive Toxicology**, v. 15, p. 673–681, 2001.
- REINARDY, H.C.; SYRETT, J.R.; JEFFREE, R.S.; HENRY, T.B.; JHA, A.N. Cobalt-induced genotoxicity in male zebrafish (*Danio rerio*), with implications for reproduction and expression of DNA repair genes. **Aquatic Toxicology**, v. 126, p. 224- 230, 2013.
- RIETZLER, A.C.; FONSECA, A.L.; LOPES, G.P. Heavy metals in tributaries of Pampulha Reservoir, Minas Gerais. **Brazilian Journal of Biology**, v. 61, n. 3, p. 363-370, 2001.
- SAFE, S. Cadmium's disguise dupes the estrogen receptor. **Nature Medicine**, v. 9, p. 1000-01, 2003.
- SENGER, M.R.; RICO, E.P.; ARIZI, M.B.; FRAZZON, A.P.G.; DIAS, R.D.; BOGO, M.R.; BONAN, C.D. Exposure to Hg²⁺ and Pb²⁺ changes NTPDase and ecto-5'-nucleotidase activities in central nervous system of zebrafish (*Danio rerio*). **Toxicology**, v. 226, n. 2-3, p. 229-237, 2006.
- SEGNER, H. Reproductive and developmental toxicity in fishes. In: **Reproductive and Developmental Toxicology**. Gupta, R.C. Elsevier, 2011, 1243 p.
- SIMON, O.; FLOCH, E.; GEFFROY, B.; FRELON, S. Exploring ecotoxicological fish bioassay for the evaluation of uranium reprotoxicity. **Environmental Toxicology**, v. 33, n. 8, p. 1817- 1824, 2014.
- SIMON, O.; GAGNAIRE, B.; CAMILLERI, V.; CAVALIÉ, I.; FLORIANI, M.; GUILLERMIN, C.A. Toxicokinetic and toxicodynamic of depleted uranium in the zebrafish, *Danio rerio*. **Aquatic Toxicology**, v. 197, p. 9-18, 2018.
- SPERANZA, A.W.; SELEY, R.J.; SELEY, V.A.; PERMUTTER, A. The effect of sublethal concentrations of zinc on reproduction in the zebrafish, *Brachydanio rerio* Hamilton-Buchanan. **Environmental Pollution**, v. 12, 1977.
- STOICA, A.; KATZENELLENBOGEN, B.S.; MARTIN, M.B. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. **Molecular Endocrinology**, v. 14, n. 4, p. 545- 553, 2000.
- THOMAS, P.; KHAN, I.A. Mechanisms of chemical interference with reproductive endocrine function in sciaenid fishes. **Chemically induced alterations in functional development and reproduction of fishes**, v. 29, 1997.
- TILTON, S.C.; FORAN, C.M.; BENSON, W.H. Effects of cadmium on the reproductive axis of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 136C, p. 265- 276, 2003.

- URIEN, N.; COOPER, S.; CARON, A.; SONNENBERG, H.; ROZON-RAMILO, L.; CAMPBELL, P.C.G.; COUTURE, P. Subcellular partitioning of metals and metalloids (As, Cd, Cu, Se and Zn) in liver and gonads of wild white suckers (*Catostomus commersonii*) collected downstream from a mining operation. **Aquatic Toxicology**, v. 202, p. 105-116, 2018.
- VERGILIO, C.S.; MOREIRA, R.V.; CARVALHO, C.E.V.; MELO, E.J.T. Evolution of cadmium effects in the testis and sperm of the tropical fish *Gymnotus carapo*. **Tissue and Cell**, v. 47, n. 2, p. 132-139, 2015.
- VOLLPRECHT, D.; KROIS, L.M.; SEDLAZECK, K.P.; MÜLLER, P.; MISCHITZ, R.; OLBRICH, T.; POMBERGER, R. Removal of critical metals from waste water by zero-valent iron. **Journal of Cleaner Production**, v. 208, p. 1409- 1420, 2019.
- WANG, P.; DU, Z.; GAO, S.; ZHANG, X.; GIESY, J.P. Impairment of reproduction of adult zebrafish (*Danio rerio*) by binary mixtures of environmentally relevant concentrations of triclocarban and inorganic mercury. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 134, p. 124 – 132, 2016.
- WANG, X.; ZENG, Y.X.; ZHAO, H.; CAO, J.; JIANG, W. Effects of chlorogenic acid against aluminium neurotoxicity in ICR mice through chelation and antioxidant actions. **Journal of Functional Foods**, v. 40, p. 365-376, 2018.
- WILSON, V.S.; BOBSEINE, K.; GRAY JR, L.E. Development and characterization of a cell line that stably expresses an estrogen-responsive luciferase reporter for the detection of estrogen receptor agonist and antagonists. **Toxicological Sciences**, v. 81, n. 1, p. 69-77, 2004.
- WU, S.M.; TSAI, P.J.; CHOU, M.Y.; WANG, W.D. Effects of Maternal Cadmium Exposure on Female Reproductive Functions, Gamete Quality, and Offspring Development in Zebrafish (*Danio rerio*). **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 65, p. 521- 536, 2013.
- YADAV, V.B.; GADI, R.; KALRA, S. Clay based nanocomposites for removal of heavy metals from water: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 232, p. 803- 817, 2019.
- ZHANG, J.; YANG, Y.; LIU, W.; LIU, J. Potential endocrine-disrupting effects of metals via interference with glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. **Environmental Pollution**, v. 242, p. 12-18, 2018.
- ZHAO, Y.Q.; LIU, G.D.; HOU, C.C.; HAN, Y.L.; ZHU, J.Q. Effect of cadmium exposure on antioxidant enzyme catalase in different tissues of *Acrossocheilus fasciatus*. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 12, p. 255- 263, 2016.
- ZHENG, J.L.; YUAN, S.S.Y.; WU, C.W.; LV, Z.M. Acute exposure to waterborne cadmium induced oxidative stress and immunotoxicity in the brain, ovary and liver of zebrafish (*Danio rerio*). **Aquatic Toxicology**, v. 180, p. 36-44, 2016.
- ZHENG, R.; ZHANG, Y.; FANG, C.; CHEN, M.; HONG, F.; BO, J. Joint effects of chronic exposure to environmentally relevant levels of nonylphenol and cadmium on the reproductive functions in male rockfish *Sebastes marmoratus*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 215, p. 25- 32, 2019.
- ZHU, S.P.; HU, Q.Y.; LUN, M.Y. Studies on reproductive toxicity induced by enriched uranium. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 28, p. 219- 22, 1994.