

Aspectos regulatórios de contaminantes prioritários em efluentes: uma análise crítica de fármacos de preocupação emergente

Com o crescimento da população, os cuidados à saúde em todo o mundo dependem fortemente do consumo de fármacos, refletindo na expansão e aumento contínuo do mercado global de medicamentos para demanda populacional. Embora os benefícios do uso responsável dessas substâncias para saúde humana sejam reconhecidos, há, no entanto, uma preocupação crescente aos potenciais efeitos adversos dos fármacos nos seres vivos, através das matrizes aquáticas. A farmacocontaminação é um agravante de saúde pública e ambiental, pois são descartados em diferentes fases do seu ciclo de vida, desde a sua utilização até sua disposição em corpos hídricos através de estações de tratamento de águas residuárias em todo o mundo, tendo se descrito na literatura a ocorrência destes compostos em ambientes remotos como a Antártida. Vários países como os EUA, Canadá e Nova Zelândia ou os países integrantes da união europeia, a partir das comissões ambientais, listam os compostos prioritários de futuro monitoramento e regulamentação. No Brasil, por ser o quinto maior mercado farmacêutico, além de hábitos de automedicação, e o contexto pandêmico, o cenário de farmacocontaminação agravado pela falta de saneamento, como múltiplas fontes de emissões e vias de contaminação (poluição de fontes difusa e pontual de redes de esgoto ou lixiviados de aterros sanitários), assim como o baixo investimento em tecnologias de tratamento de efluentes urbanos, contribui com a contaminação dos ambientes aquáticos. Assim, este trabalho visa descrever e contextualizar os limiares dos medicamentos a serem considerados como contaminantes emergentes prioritários nas legislações ambientais do país como requisito ambiental para o monitoramento de efluentes tratados.

Palavras-chave: Farmacocontaminação; Água residuária; Estação de tratamento de efluentes; Regulamentação ambiental.

Regulatory aspects of priority contaminants in effluents: a critical analysis of drugs of emerging concern

With population growth, health care around the world depends heavily on the consumption of drugs, reflecting the expansion and continuous increase of the global drug market for population demand. Although the benefits of responsible use of these substances for human health are recognized, there is, however, a growing concern about the potential adverse effects of drugs on living beings, through aquatic matrices. Pharmaceutical contamination is an aggravating factor for public and environmental health, as they are discarded at different stages of their life cycle, from their use to their disposal in water bodies through wastewater treatment plants around the world, having been described in literature the occurrence of these compounds in remote environments such as Antarctica. Several countries such as the USA, Canada and New Zealand or the member countries of the European Union, based on the environmental commissions, list the priority compounds for future monitoring and regulation. In Brazil, as it is the fifth largest pharmaceutical market, in addition to self-medication habits, and the pandemic context, the pharmaceutical contamination scenario aggravated by the lack of sanitation, such as multiple sources of emissions and contamination routes (diffuse and punctual pollution from sewage or leachate from sanitary landfills), as well as the low investment in urban effluent treatment technologies, contributes to the contamination of aquatic environments. Thus, this work aims to describe and contextualize the thresholds of drugs to be considered as priority emerging contaminants in the country's environmental legislation as an environmental requirement for the monitoring of treated effluents.

Keywords: Pharmaceutical contamination; Wastewater; Effluent treatment station; Environmental regulation.

Topic: Engenharia Sanitária

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

Received: 11/11/2022

Approved: 23/11/2022

Úrsula Thais de Paula Medeiros

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6478394140113089>
utpmedeiros@hotmail.com

Julio Alejandro Navoni

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4452348339839616>
<http://orcid.org/0000-0001-8715-0527>
navoni.julio@gmail.com

Jean Leite Tavares

Instituto Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5264177368997967>
<http://orcid.org/0000-0002-5772-0493>
jeanl.tavares@gmail.com

Mayara Madja Fernandes Medeiros Santos

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8028191528245980>
<http://orcid.org/0000-0003-4186-3825>
mayaramfms@gmail.com

Viviane Souza do Amaral

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4440806451383783>
<http://orcid.org/0000-0002-9326-9054>
vi.mariga@gmail.com



DOI: 10.6008/CBPC2179-6858.2022.011.0007

Referencing this:

MEDEIROS, Ú. T. P.; NAVONI, J. A.; TAVARES, J. L.; TAVARES, J. L.; SANTOS, M. M. F. M.; AMARAL, V. S.. Aspectos regulatórios de contaminantes prioritários em efluentes: uma análise crítica de fármacos de preocupação emergente. *Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais*, v.13, n.11, p.70-85, 2022. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2022.011.0007>

INTRODUÇÃO

Os contaminantes emergentes são substâncias não contempladas na legislação ambiental, e portanto não reconhecidas como substâncias com potencial impacto ecológico e ou sanitário. Dentre estas substâncias elencam-se diversos produtos tais como aqueles de uso diário pelo homem, como de higiene e cuidados pessoais (cosméticos, filtro solar etc.), plastificantes, surfactantes, fármacos (hormônios, anti-inflamatórios, antiepiléticos, estatinas, antidepressivos, betabloqueadores, antibióticos, produtos de contraste etc.), pesticidas e outros (RICHARDSON et al., 2016). Esta diversidade de compostos é introduzida no meio ambiente através de várias atividades antropogênicas e seus resíduos são descartados em sistema de esgoto urbano e industrial que seguem para as plantas de tratamento de águas residuárias, sendo os efluentes das estações de tratamento uma das principais formas de entrada desses contaminantes nas matrizes de água superficial, subterrânea, água de abastecimento público e envasada (MARGOT et al., 2013; GAVRILESCU et al., 2015).

Os fármacos ocupam um papel prioritário nos impactos ambientais gerados pelos contaminantes emergentes devido a seu consumo massivo e produção exacerbada nas últimas décadas e mais recentemente, como consequência de eventos como a pandemia COVID -19 que levou ao consumo de uma diversidade de fármacos dirigidos ao tratamento sintomático dos casos (REINSTADLER et al., 2021; BEEN et al., 2021).

A presença dos fármacos em efluentes, e consequentemente o risco no ambiente aquático tem sido reconhecido como um problema ambiental emergente que requer atenção regulatória e científica (KÜSTER et al., 2014). Devido às limitações tecnológicas e práticas, o monitoramento não pode fornecer uma visão geral completa da situação global, visto que os fármacos como contaminantes emergentes reside na necessidade de tratamentos avançados para a remoção destes antes da entrada do efluente tratado no ambiente, pois as ETE convencionais são pouco eficientes na redução desses compostos (CHOUBERT et al., 2011; AMSTER, 2016), além disso, alguns farmacocontaminantes emergentes são persistentes no efluente e no ambiente sem ser degradado por anos (TIJANI et al., 2016). Estes tipos de substâncias muitas vezes não são removidos nas estações de tratamento de esgoto tanto por condições operacionais de tratamento quanto por características próprias do fármaco em questão, que em decorrência são posteriormente lançados no ambiente contaminando os distintos corpos hídricos (BEEK et al., 2016; WILKINSON et al., 2022). Assim, países em desenvolvimento é esperado que seus sistemas de tratamento sejam menos eficientes neste aspecto.

No Brasil, segundo dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS), estima-se que, em 2016, apenas 51,9% da população possuía acesso aos serviços de atendimento de rede de esgoto, e deste valor menos da metade (44,9%) recebe algum tipo de tratamento antes de ser liberado para o ambiente (SNIS, 2022). Sendo assim, uma grande quantidade do esgoto bruto é lançada diretamente nos corpos hídricos podendo impactar diretamente o ecossistema, devido os poluentes existentes, incluindo os resíduos de fármacos de uso humano. A presença de fármacos no ambiente aquático ocorre a partir da ação

deste composto nas diferentes etapas do chamado ciclo urbano do uso da água, envolvendo principalmente o descarte desses compostos através de efluentes domésticos e o aporte aos corpos hídricos a partir do escoamento superficial (FUNKE et al., 2016; RÍOS et al., 2018; GUZMÁN et al., 2019).

A liberação dos fármacos no meio ambiente traz muitos transtornos podendo levar a resistência microbiana e afetar a saúde da população (CHEN et al., 2011), a exemplo de antibióticos de uso extensivo. Estudos indicam que causam perturbações no sistema endócrino, exercem efeitos nefrotóxicos e mutagênicos, além de poderem trazer alterações do sistema reprodutivo, como induzir a feminização de espécies (PEREIRA et al., 2015; SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2018). Este problema se acentua em regiões onde há a prática, por parte da população da chamada automedicação (PARRA et al., 2018).

Portanto, os desafios para o resolução dessa problemática se tornam mais complexos devido à falta da identificação de substâncias prioritárias de potencial risco a saúde humana atrelados à falta de monitoramentos ambientais agravada pela inexistência ou pouca efetividade de normativas e regulamentos ambientais vigentes, a exemplo das Resoluções do Conselho Ambiental Brasileiro - CONAMA nº 357, 396 e 430 (BRASIL, 2005, 2008, 2011a, 2011b) que descrevem, respectivamente, a classificação dos corpos d'água e as diretrizes para sua utilização nas atividades de enquadramento, a classificação e diretrizes ambientais para uso de águas subterrâneas em atividades de enquadramento e as condições e padrões de lançamento de efluentes; não contemplam nenhuma dessas substância da classe dos fármacos, tão pouco a nova portaria de potabilidade da água (BRASIL, 2016).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi analisar e propor uma lista de fármacos a serem incluídos nas normativas brasileira vigente de lançamento de esgoto tratado contextualizado cientificamente com as informações disponíveis sobre segurança ambiental.

METODOLOGIA

A metodologia segue a de uma pesquisa descritiva utilizando uma abordagem qualitativa com foco na relevância das informações e sua abrangência em diferentes escalas temporais e espaciais obtidos a partir da consulta da bibliografia pertinente ao assunto na literatura científica, técnica, jurídica e legislativa, assim como órgãos brasileiros e internacionais, privados e públicos, relacionados ao tema. A leitura e análise dos documentos e dados foram a base para comparações entre países e para a construção da discussão de políticas públicas no Brasil. A análise do referencial teórico com o intuito de selecionar artigos atuais e de maior significância foi até o ano de 2022.

Esses documentos foram estudados e foram elencados questões de interesse ambiental para a investigação de fármacos como contaminantes emergentes prioritários presentes em águas residuárias domésticas utilizando os seguintes critérios: I) substâncias químicas prioritárias definidos por comissão internacionais nas diferentes matrizes de água; II) fármacos, como CE, que estão em grande maioria presente nos efluentes; III) concentrações de fármacos em efluentes previstos para monitoramentos futuros com base em literaturas; III) limites identificados nas águas e efluentes considerando os impactos causados no ambiente aquático; IV) estudos comparativos com pesquisas científicas no Brasil; V) análises compatíveis com

as condições de lançamento de esgoto no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os aspectos associados às políticas públicas ambientais que tratam da produção e uso de medicamentos, o monitoramento de fármacos em corpos hídricos é uma das principais temáticas que se conecta ao potencial impacto no ambiente, além da comercialização dessas substâncias e o descarte indevido. O monitoramento é o principal mecanismo para balizar as políticas entre os países, de modo a identificar quais deles já possuem limites máximos de concentração de fármacos, por exemplo, na matriz de água, e que fazem a regularização. A execução de políticas públicas, como por exemplo o marco regulatório do saneamento básico do Brasil da Lei 14.026/2020 atualizada, que tem esses aspectos em seu escopo pode ajudar a reduzir substancialmente a carga potencial de entrada de poluentes no meio ambiente.

O Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP, do inglês United Nations Environment Programme) e a Organização Mundial da Saúde classificam como sendo essencial e urgente o conhecimento das fontes, transformações e destino desses contaminantes orgânicos emergentes, como exemplo os fármacos, e isso gera um grande desafio para os legisladores que precisam lidar com mais de mil substâncias diferentes que necessitam ser priorizadas para então serem regulamentados, pois os níveis máximos de concentração para descarte não foram estabelecidos (GOGOI et al., 2018). Surge então o desafio de estabelecer regulamentos que tentam reduzir o uso e a produção desses compostos além de limitar suas concentrações nos diversos ambientes (BRACK et al., 2015).

Considerando o crescente aumento da ocorrência dos fármacos no meio ambiente e evidências de inúmeros danos observados aos organismos e à saúde pública (STEFANAKIS et al., 2016), a adoção de legislação tornou-se essencial para a segurança hídrica.

Na tabela 1 os documentos listados abaixo constituem a evolução das listas prioritária de substâncias para uma avaliação mais aprofundada do seu papel na saúde e no meio ambiente, como delineado na Comunicação da Comissão ao Conselho e ao Parlamento dos diferentes continentes sobre uma Estratégia Comunitária para contaminantes prioritários.

Tabela 1: Publicações de contaminantes prioritários para investigação em algumas regiões do mundo.

Região	Documentos, Relatórios e Leis / Publicação	Agencias ambientais de suporte
União Europeia	"Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption" /2000 "State of the art assessment of endocrine disruptors"/2010	Comissão Ambiental Europeia Diretiva de águas subterrâneas
Estados Unidos	"Contaminant Candidate List-5 (CCL-5) / 2021"	EPA; FDA; EDSTAC; Comissão Global de Pesquisa da Água
Oceania	"An Update on Emerging Organic Contaminants of Concern for New Zealand with Guidance on Monitoring Approaches for Councils" /2018	Projeto Colaborativo; REACH;
Brasil	"Relatório Final da Proposta para Derivatização de Critérios para Contaminantes Ambientais da Agricultura" /2010 "Guia de Potabilidade para Substâncias Químicas" /2021	CETESB Portaria de Consolidação No. 5 /2017

CE: Contaminantes Emergentes; EQSD: Diretiva sobre Padrões de Qualidade Ambiental; ; REACH: Registro, avaliação, autorização e restrição de produtos químicos; NORMAN: Rede de Acompanhamento Europeu; EPA: Agência de Proteção Ambiental; FDA: Administração de Medicamentos e Alimentos; EDSTAC: Comitê Consultivo para Triagem e Teste de Disruptores Endócrinos; CETESB: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo; ABES: Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental; Fonte: Adaptado de Berrones et al. (2020).

Na tabela 2 se elenca alguns órgãos reguladores que abordam de alguma maneira a emissão de fármacos e sua visão dos impactos ambientais atrelados, ajudando a preencher lacunas de conhecimento e, fornecendo detalhes e documentação sobre opções que podem resolver o problema. Cada Governo abaixo criou um documento de gerenciamento de produtos farmacêuticos com iniciativas de proteger a saúde humana e o meio ambiente, avaliando os produtos químicos considerados prejudiciais.

De acordo com estudo publicado pela Organização Mundial de Saúde - OMS (2012), a maioria dos países não possui programas rotineiros de monitoramento dos fármacos em água potável devido ao alto custo, baixa disponibilidade de tecnologias e métodos analíticos de rotina e infraestrutura laboratorial. Dessa forma, a maioria dos dados disponíveis sobre a ocorrência de fármacos em corpos hídricos advém de projetos, investigações e pesquisas científicas orientadas a objetivos acadêmicos, geralmente com o intuito de desenvolver, testar e ajustar métodos de detecção e análise.

Tabela 2: Resumo de algumas políticas públicas aplicadas a respeito ao monitoramento de fármacos ao redor do mundo.

	EUA	UE	CANADÁ
Órgãos Reguladores	“Food and Drug Administration” (FDA), “Environmental Protection Agency” (EPA)	Agência Ambiental da Europa (AAE), “European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations” (EFPIA)	Governo Canadense, “Post-Consumer Pharmaceutical Association” (PCPSA)
Monitoramento de contaminantes químicos/fármacos não regulamentados.	Regra de Monitoramento de Contaminantes Não Regulamentada e Lista de Contaminantes Candidatos	Opções para uma abordagem estratégica de produtos farmacêuticos no meio ambiente (consulta pública)	Plano de Gestão de Produtos Químicos

Fonte: EPA (2022), EC (2018), Government of Canadá (2022).

A busca pelo conhecimento nos diferentes modos de ação dos fármacos é processo dinâmico e interdisciplinar que considera aspectos químicos, ecotoxicológicos, regulatórios e socioeconômicos da presença deles no ambiente, para tal, os países implementaram metodologias para a priorização de contaminantes ambientais, a exemplo dos fármacos, com prioridade para estabelecer os parâmetros legais, ou priorizar pesquisas para comprovação de seus efeitos adversos (MONTAGNER et al., 2017).

Dentro desses modelos, os Estados membros da União Europeia destacam-se em medidas contínuas de monitoramento em matrizes ambientais e levantaram os compostos prioritários através de volume de produção, persistência no ambiente, efeitos adversos ao ambiente, riscos ecotoxicológicos, regiões mais impactadas e frequência detectada, e compararam com valores de compostos já conhecidos na água como o PNEC (do inglês, Predicted No-Effect Concentration) que representa os níveis previstos sem efeito e o MEC (do inglês, Measured Exposure Concentration). Com isso, introduziram uma lista de fármacos (tabela 3), sendo eles interferentes para desreguladores endócrinos ou não, através da participação de suas agências ambientais (KORTENKAMP et al., 2011).

Diretivas da UE orientam a busca por estratégias de substâncias farmacêuticas poluidoras da água, pois, a legislação preconiza que os Estados membros devem tomar as medidas necessárias para assegurar que a água destinada ao consumo humano esteja livre de substâncias, a exemplo dos fármacos, em concentrações que ofereçam perigo potencial para a saúde humana (ÅGERSTRAND et al., 2015; LEE et al., 2019).

Os Estados Unidos também se destacam pelo exemplo. Em julho de 2021 a EPA anunciou a lista CCL 5 (“Contaminant Candidate List-5) atualizada de contaminantes que atualmente não estão sujeitos a nenhuma regulamentação nacional de água potável primária proposta ou promulgada, mas que se sabe ou se prevê que ocorram em sistemas públicos de água, como também anunciou o programa “Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP)” de classificação de compostos com relação à perturbação endócrina à futuras regulamentações para água de abastecimento humano (EPA, 2021). Apesar do atual e importante mecanismo adotado nos Estados Unidos para a questão da regulamentação de poluentes emergentes, estabelecendo limites de concentrações, ainda não é suficiente para suprir a necessidade de um monitoramento regular da presença de fármacos em corpos hídricos.

No Canadá há também programa que fornece a base para formulação de políticas públicas no país. Em 2006, o governo lançou o “Chemicals Management Plan”, que tem como propósito reduzir os riscos impostos pelos produtos químicos à saúde humana e meio ambiente para melhoramento da Lei Canadense de Proteção Ambiental de 1999. Atualmente, há uma tabela de implementação do Plano de Gerenciamento de Produtos Químicos 2021-2024. Neste plano está incluso também o monitoramento de fármacos e produtos de higiene pessoal. Foram feitas iniciativas de monitoramento com cientistas do Ministério da Saúde e Ministério do Meio Ambiente do Canadá, além de parceiros externos e pesquisadores. No monitoramento é quantificado o nível de exposição e gerada informação científica necessária para identificar os riscos e o seu gerenciamento, além de entender o comportamento das substâncias no meio ambiente e avaliar o desempenho de ações de controle (CANADA, 2022).

No Brasil, o monitoramento institucional para micropoluentes emergentes, como os fármacos, é virtualmente inexistente e as pesquisas escassas, e dessa forma, impactos ambientais advindos de águas residuárias e efluentes tratados devem ser esperados em corpos hídricos devido a ocorrência de elevadas concentrações dessas substâncias descarregadas no ambiente.

Na Tabela 3 está apresentado um resumo das concentrações encontradas para a classe dos contaminantes fármacos determinadas em diferentes matrizes, sendo que a matriz esgoto foi contemplada em 41 trabalhos pesquisados e mais de 160 substâncias elencadas. As demais matrizes como água de abastecimento e superficial foram compilados dos relatórios de comissões ambientais a exemplo dos EUA, UE, Canadá e Nova Zelândia que visam investigar fármacos de prioridade emergente para futuro monitoramento.

O estabelecimento ou a compilação de padrões limites destes produtos nos efluentes e no ambiente são primordiais na adequada gestão ambiental desses contaminantes (PARRA et al., 2018). Alguns contaminantes emergentes são classificados pelos seus potenciais ou capacidades de causar efeitos adversos em organismos saudáveis ou em seus descendentes (LAMB IV et al., 2015). Alguns desses compostos apresentam perturbação endócrina e foram definidas pela Agência de Proteção Ambiental Americana dos Estados Unidos (USEPA, do inglês, United States Environmental Protection Agency) como *“um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação dos hormônios naturais no corpo que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou*

comportamento” (EPA, 2017).

Tabela 3: Fármacos prioritários de preocupação emergente identificados em águas residuárias, para inclusão em futuros programas de monitoramento.

Países /Fármacos	águas residuárias				Água superficial	Consumo Humano	Referências (Propostas das comissões ambientais UE, EUA e Canadá baseados em dados de pesquisa)
	Lixiviados/ ^{*1} efluentes Brutos (µg/L)	Bruto (ng/L)	Tratado (ng/L)	(ng/L)			
BRASIL (Fármacos em geral)		13,9 - 3800	680 – 3800	18,5	0,50 - 30421	18,5	Montagner et al. (2017)
Ao redor do mundo		13-253000	0,06-17200				Este trabalho
UE, North America e NZ				EUA **			
Carbamazepine	1,000–6,300			97-240			Ferrari et al. (2004), Moermond et al. (2016) Komori et al. (2013)
Ciprofloxacina				67-260			Radziwiłł et al. (2014) Sodré et al. (2018)
Diclofenac	11,2						García et al. (2014), Al Aukidy et al. (2012) Sodré et al. (2018)
Ibuprofen	69.9–166.624			460-4200			Sodré et al. (2018)
Naproxen	520	30-430 ^{*2}	10-110 ^{*2}	25-33900			García et al. (2014), Al Aukidy et al. (2012) Sodré et al. (2018)
Paracetamol	<2–96.9						Ferrari et al. (2004), Moermond et al. (2016)
Trimetropim		532	138	90-370			Kortesmaki et al. (2020), Wang et al. (2020). Al Aukidy et al. (2012)
Sulfamethoxazole				910-2900			Sodré et al. (2018)

USEPA indicam lista, CCL5, de substâncias prioritárias (Microorganismos, Desinfetantes, Subprodutos de Desinfecção, Químicos Inorgânicos, Químicos Orgânicos, Radionuclídeos) a serem monitoradas em água de consumo, mas sem valores máximos legislados para fármacos.

** Concentrações de fármacos priorizados em efluentes de 50 grandes estações de tratamento de águas residuais nos EUA (KOSTICH et al., 2014),

*1- Kosjek et al. (2009), Heberer et al. (2014), Ramakrishnan et al. (2015), *2- Suzuki et al. (2014).

Os fármacos descritos neste estudo estão entre os mais encontrados em amostras de esgoto doméstico, classificados como desreguladores endócrinos, por sua comprovada capacidade de alterar as funções do sistema endócrino e provocar efeitos adversos na saúde animal e humana, tais como o aumento da incidência de anomalias no sistema reprodutivo de animais, e redução da fertilidade incluindo o desenvolvimento de câncer em humanos (BILA et al., 2007; MEYER et al., 2011; ROSNER et al., 2013; SEGATTO et al., 2015). Essas substâncias vêm recebendo grande atenção a nível mundial. Por exemplo, a Organização Mundial da Saúde (WHO) e agência de proteção ambiental (USEPA) através da “Endocrine Disruptor Screening Program” (EDSP), desde fins da década de 90, tem promovido a instauração de programas para o monitoramento deste tipo de compostos e os potenciais efeitos ecológicos e sanitários (EPA, 2019).

A ciprofloxacina (CPX) predominante de efluentes hospitalares podem não ser o principal fator influenciando a prevalência geral de resistência de bactérias (MORRIS et al., 2015), dado o grande uso de antibióticos fora dos hospitais, e já estão presentes em altas proporções em todas as águas residuárias municipais. Montagner et al. (2017) determinaram concentrações média de CPX no efluente bruto do Hospital da Universidade Federal de Santa Maria (RS) da ordem de 54 µg L⁻¹, sendo encontradas até 200000 vezes maiores que aquelas previamente descritas na literatura. Esse fármaco pode persistir ao processo de tratamento de efluentes e ainda serem lançados no meio ambiente por meio do efluente tratado (SODRE et

al., 2018).

O diclofenaco (DFC) é um composto da família dos analgésicos anti-inflamatórios. A nível ecológico se pode exemplificar o efeito de transferência trófica, bioacumulação, toxicidade, em espécies aquáticas, expostas a estas substâncias em condições de campo. Na União Europeia, o diclofenaco é um dos principais candidatos propostos para monitoramento de águas superficiais (BARBOSA et al., 2016). Ainda, Oaks e colaboradores apresentaram fortes evidências de que as doenças com insuficiência renais que afetaram os animais foram decorrentes da ingestão da droga anti-inflamatória DFC por exposição oral direta e através da alimentação de abutres tratados com diclofenaco que continha 6,4 µg g⁻¹ (OAKS et al., 2004). No Brasil o diclofenaco tem sido reportado em amostras de águas superficiais e de esgotos (bruto e tratado) em concentrações entre 9 e 1600 ng L (MONTAGNER et al., 2017).

Em relação a estes tipos de substâncias por exemplo, os medicamentos anti-inflamatórios DFC e ibuprofeno (IBU) foram encontrados na maioria das estações de tratamento de esgoto estudadas na Grécia em concentrações suficientemente altas (270 a 3580 ng/l) para afetar potencialmente os ecossistemas (KOSMA et al., 2014), valores próximos aos encontrados nas 50 estações de tratamento de esgoto dos EUA (460 a 4200 ng/L) O IBU e o DFC são anti-inflamatórios amplamente utilizado que podem ser adquiridos sem prescrição médica. Já existem trabalhos que reportam sua presença em águas brasileiras associando-os ao elevado consumo, sendo 32 a 124 l/hab.d (0.002 a 35,33 µg L⁻¹) e 77 a 224 l/hab.d (0.01 µg L⁻¹ a 4.8 µg L⁻¹), respectivamente (GAMARRA JUNIOR et al., 2015). Ele apresenta tendencia geral à bioacumulação (BENOTTI et al., 2009).

Atualmente, o naproxeno, um anti-inflamatório, é detectado em todos os tipos de água, incluindo água potável e subterrânea. Sendo encontrados nos efluentes das estações de tratamento de efluentes, os níveis de concentração que variaram de 25 ng/l a 33,9 µg/l, e ainda, encontraram em 70% das amostras de água superficial de rios da Europa concentrações de até 2.027 µg/l (WOJCIESZYŃSKA et al., 2020).

A ocorrência de produtos farmacêuticos e o tratamento de águas residuárias abaixo do ideal levaram ao aumento dos níveis dessas substâncias nos ecossistemas aquáticos. Analgésicos, como paracetamol, que estão entre os medicamentos humanos mais abundantes no meio ambiente, também tem sido amplamente investigado. A persistência do paracetamol é bem documentada, com concentrações de até 6 µL⁻¹ em estações de esgoto europeias (SNELGROVE, 2017), 10 µL⁻¹ dentro Águas naturais dos EUA (BUXTON et al., 2005) e acima de 65 µL⁻¹ no Rio Tyne, Reino Unido (ROBERTS & THOMAS, 2006). Apesar disso, o número de estudos ecotoxicológicos sobre os efeitos potenciais do paracetamol em organismos selvagens ainda é escasso

Esses valores são obtidos por meio de testes empíricos ou por meio do levantamento de dados já existentes na literatura. Por exemplo, concentrações previstas sem efeito (PNECs) de dois produtos farmacêuticos, ibuprofeno (IBU) e sulfametoxazol (SMX) foram avaliados dados de sobrevivência, crescimento e reprodução. Os PNECs para IBU de reprodução foram 0,018 e 0,026 µg/L que foram significativamente menores do que os derivados de outros desfechos, enquanto o menor PNEC para SMX de crescimento com a concentração de 0,89 µg/L, significativamente maiores do que os derivados de outras

pesquisas (HUANG et al., 2018).

Cunningham et al. (2010) destacam que um dos principais ingredientes farmacêuticos encontrados nos ambientes aquáticos é a carbamazepina-CBZ e isso se deve ao grande consumo desse produto. Visto a presença mundial de produtos farmacêuticos no ambiente, a CBZ é um produto farmacêutico de uso humano amplamente detectado e relevante para a regulamentação. A CBZ devido à exposição a esses medicamentos humanos mostrou risco aquático aumentado de 10 a 20 vezes nos últimos 20 anos em todo o mundo (OLDENKAMP et al., 2019). Este fármaco é o mais frequentemente encontrado (um composto também decorrente do uso do estilo de vida), que fora detectado em mais de 50% dos rios monitorados globalmente de um total de 258. A frequência de detecção chegou a 62% nas bacias hidrográficas de todas as amostragens em todo o mundo (WILKINSON et al., 2022), ainda observou que os lugares mais comumente contaminados com a CBZ são aqueles de baixa e média renda, associados as más condições de infraestrutura, no caso o saneamento e a deficiência da gestão de águas residuárias.

Há uma grande variabilidade nos valores de CBZ observados em diferentes partes do mundo e de acordo com o local estudado. Por exemplo, no Brasil existem concentrações de CBZ nos efluentes de até 3000 ng/L, valores semelhantes as diversas concentrações da União Europeia. Contrariamente, encontra-se cerca de 10 vezes mais do que as concentrações encontradas nos EUA, 5 vezes mais das encontradas na Ásia e 2 vezes mais do que na Oceania. No entanto, as concentrações máximas encontradas em águas residuárias da África do Sul e do México são cerca de 30 e 2 vezes menos do que os encontrados no Brasil, respectivamente. Isso reforça a necessidade de regulamentações no uso e descarte dos fármacos mundialmente. A falta de informação no Brasil, enquanto país em desenvolvimento, pode ser atribuída ao alto custo no processo de tratamento e falta de infraestrutura analítica para quantificação (GUZMÁN et al., 2019).

Em águas residuárias a carbamazepina foi amplamente detectada. Por exemplo, um estudo realizado na República da Coreia monitorou efluentes de estações de tratamento de efluentes municipais, hospitalares, pecuárias e farmacêuticas. As concentrações máximas de Cbz encontradas nestes efluentes foram 21, 14,4, 10,2 e 150 $\mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente (SIM et al., 2011). No "EU Wide Monitoring Survey of Polar Persistent Pollutants in European River Waters", o Cbz foi um dos contaminantes mais frequentemente detectados em 122 rios analisados com concentrações máximas encontrada em $\mu\text{g L}^{-1}$ (LOOS et al., 2010).

Diante das informações coletadas acima, para dimensionar os efeitos ecológicos causados por fármacos no ambiente é de fundamental importância interpretar os resultados em termos dos efeitos tóxicos, aos organismos vivos, relacionado aos fármacos, mediante a análise dos PNEC que é um limite mínimo de concentração abaixo do qual um efeito adverso provavelmente não ocorrerá (EC, 2003).

A tabela 4 será citado os valores de PNEC dos respectivos compostos farmacológicos encontrados na literatura e que serão considerados nesse estudo por serem aqueles mais encontrados nas pesquisas e de maior ocorrência no meio ambiente. Todos os valores referentes às espécies de água doce superficial e água residuárias estão contemplando a necessidade para definir uma proposta de valores para futuros programas de monitoramento para legislação vigente da Resolução Federal nº430/2011 promulgada pelo Conselho

Nacional do Meio Ambiente (CONAMA).

Tabela 4: Proposta de valores de PNEC encontrados na literatura referente a cada composto selecionado como fármacos prioritários de preocupação emergente para inclusão em futuros programas de monitoramento de águas residuárias brasileiras.

Classe	Fármacos	PNEC (ng/L) Água Doce Superficial	Obtenção	PROPOSTA PNEC (ng/L) Águas Residuárias	Referências*
	Sulfamethoxazole	10	PNEC derivado de NOEC, com FA igual a 100.		Al Aukidy et al. (2012), Yang et al. (2008), Sodré et al. (2018)
Antibiótico	Trimetropim	16000	PNEC derivado de NOEC. Com FA igual a 100.	795000	Sanderson et al. (2003), Yang et al. (2008), Kibuye et al. (2019)
	Ciprofloxacina	50	PNEC derivado de NOEC. Com FA igual a 100.	60	Radziwiłł et al. (2014), Tell et al. (2019), Yang et al. (2008), Sodr� et al. (2018)
	Diclofenac	1000	PNEC calculado a partir de NOEC. Com FA igual a 100.	9700	García et al. (2014), Al Aukidy et al. (2012) Ferrari et al. (2003), Sodr� et al. (2018)
Anti-Inflamatório	Ibuprofen	2300	PNEC obtido a partir de dados de EC50, com FA igual a 1000.	5000	Lauridsen et al. (2000), Wuersch et al. (2005) Harada et al. (2008), Sodr� et al. (2018)
	Naproxen	2000	Calculado a partir de valores de NOEC. Com FA igual a 10.	2620	García et al. (2014), Al Aukidy et al. (2012) Gheorghe et al. (2016), Sodr� et al. (2018)
	Paracetamol	1000	Calculado a partir de valores de NOEC. Com FA igual a 10.	9200	Grung et al. (2008), Gheorghe et al., (2016), Ferrari et al. (2004), Moermond et al. (2016)
Anti-Depressivo	Carbamazepina	250	Calculado a partir de NOEC, com FA de 100.	500	Ferrari et al. (2004), Moermond et al. (2016) Komori et al. (2013)

* Propostas das comissões ambientais UE, EUA, Canadá e Nova Zelândia baseados em dados de pesquisa. NOEC (No Observed Effect Concentration); FA- Fator de avaliação.

Desafio para o Brasil

O Brasil consolidou em 2020 a ocupar o 5º lugar no ranking global no consumo de medicamento e até o final de 2022 ocupará a 5ª posição do ranking dos mercados farmacêuticos do mundo (ANTAS JUNIOR, 2020), além disso, podemos citar o panorama pandêmico, COVID -19, desde 2020, que se fez aumento do consumo de medicamentos, o que agrava a concentração de fármacos em efluentes domésticos e industriais, mesmos sabendo que os efluentes industriais requerem alguma etapa de tratamento prévio, satisfazendo aos critérios especificados pela Norma Brasileira (NBR) 9800/1987, para então serem misturadas com o esgoto sanitário municipal e enviadas para uma estação de tratamento de esgoto (ETE) convencional onde o efluente final deve estar em conformidade com o estabelecido pela Resolução Federal nº430/2011 promulgada pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente.

No entanto, no Brasil são encontradas dificuldades primárias, notadamente no que diz respeito a coleta e tratamento de esgotos. Segundo dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento -

SNIS, a proporção de municípios com rede de esgoto era de 60,3% em 2017, desses metade (50,8%) são tratados. Sendo assim, uma grande quantidade do esgoto bruto é lançada diretamente nos corpos hídricos podendo impactar diretamente o ecossistema, devido os poluentes existentes, incluindo os resíduos de fármacos de uso humano. Dessa forma, avanços no cenário dos micropoluentes emergentes apresentam grandes desafios.

O cenário mundial nos mostrou um avanço nas pesquisas relacionadas aos conhecimentos de micropoluentes emergentes no meio ambiente nos últimos anos e no desenvolvimento de programas de monitoramento de contaminantes prioritários, a exemplo dos fármacos, os quais poderão servir de exemplo para o Brasil. No entanto, é importante destacar que, apesar de poucos trabalhos descritos na literatura brasileira, há uma tendência em identificar contaminantes de preocupação emergente no meio ambiente, em especial em efluentes devido a fragilidade do saneamento básico e ao estresse hídrico de algumas regiões que inclusive levam ao uso informal dessas águas, como o reuso em agricultura.

Atualmente, o desafio das empresas de saneamento brasileira está em função do Marco Legal do Saneamento (Lei nº 14.026 de 15/07/2020, que alterou a Lei 11.445 de 05/01/2007), garantindo que até 2033, 99% da população brasileira tenha acesso à água potável e 90% a coleta e tratamento de esgoto. Ocorre que o desafio não será apenas atender à população desabastecida de água ou coletar e tratar o esgoto da população que ainda não dispõe desse serviço, vai além, por exemplo, modernizar as estações de tratamento de água e esgoto, de modo a reduzir micropoluentes que representam risco à saúde.

CONCLUSÕES

Esta pesquisa veio principalmente auxiliar na composição de documentos norteadores e diretrizes para segurança hídrica no Brasil mediante a implementação de valores guias de fármacos em ambientes aquáticos em decorrência da emissão de efluente tratado em corpos receptores. Desta forma estimula-se para que em um futuro, a legislação brasileira inclua vários destes fármacos na análise da qualidade dos corpos hídricos e que apresentem um caráter efetivamente protetor sobre a saúde humana.

Para isso será necessário a adequação legal e tecnológica como grande desafio para poder contar com ferramentas capazes de mensurar e detectar concentrações abaixo das quais são observados os efeitos deletérios provocados pela presença dos fármacos em corpos hídricos, o que requereria a atualização das portarias ambientais, promovendo a modernização das plantas de tratamento de esgoto como ações na minimização dos impactos ambientais.

REFERÊNCIAS

ÅGERSTRAND, M.; BERG, C.; BJÖRLENIUS, B.; BREITHOLTZ, M.; BRUNSTRÖM, B.; FICK, J.; GUNNARSSON, L.; LARSSON, D. G. J.; SUMPTER, J. P.; TYSKLIND, M.; RUDÉN, C.. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. *Environmental Science & Technology*, v.49, n.9, p.5336-5345, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.est.5b00302>

AL AUKIDY, M.; VERLICCHI, P.; JELIC, A.; PETROVIC, M.; BARCELÒ, D.. Monitoring release of pharmaceutical

compounds: occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. *Science of the Total Environment*, v.438, p.15-25, 2012. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.061>

AMSTER, E. D.. Mitigating pharmaceutical waste exposures: policy and program considerations. *Israel Journal of Health Policy Research*, v.5, n.1, p.58, 2016. DOI:

<http://doi.org/10.1186/s13584-016-0118-z>

ANTAS JUNIOR, R. M.. A articulação dos aconteceres na construção dos fluxos globais: notas sobre os Circuito Espacial Produtivo De Medicamentos na França e no Brasil.

GEOgraphia, v.22, n.48, 2020. DOI:

<http://doi.org/10.22409/GEOgraphia2020.v22i48.a28070>

BARBOSA, M. O.; MOREIRA, N. F. F.; PEREIRA, M. F. R.; SILVA, A. M. T.. Occurrence and removal of organic micropollutants: An overview of the watch list of EU Decision 2015/495. **Water Research**, v.94, p.257-279, 2016.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.watres.2016.02.047>

BEEK, T. A. D.; WEBER, F.; BERGMANN, A. HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A.; KÜSTER, A.. Pharmaceuticals in the environment: Global occurrences and perspectives.

Environmental Toxicology and Chemistry, v.35, n.4, p.823-835, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1002/etc.3339>

BEEN, F.; EMKE, F.; MATIAS, J.; BAZ-LOMA, J. A.; BOOGAERTS, T.; CASTIGLIONI, S.; CAMPOS-MAÑAS, M.; CELMAR, A.; COVACI, A.; VOOGT, P.; HERNÁNDEZ, F.; KASPRZYK-HORDERN, B.; LAAK, T.; REID, M.; SALGUEIRO-GONZÁLEZ, N.; STEENBEEK, R.; NUIJS, A.; ZUCCATO, E.; BIJLSMA, L.. Changes in drug use in European cities during early COVID-19 lockdowns: a snapshot from wastewater analysis. **Environment International**, v.153, p.106540, 2021.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106540>

BENOTTI, M. J.; TRENHOLM, R. A.; VANDERFORD, B. J.; HOLADY, J. C.; STANFORD, B. D.; SNYDER, S. A.. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. **Environmental Science & Technology**, v.43, n.3, p.597-603, 2009. DOI:

<http://doi.org/10.1002/9780470944479.ch9>

BERRONES, K. V.; JÁCOME, L. B.; MARTÍNEZ, L. D. L.; RAMÍREZ, R. F.. Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study-Nonylphenol. **Science of The Total Environment**, p.138493, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. Endocrine disrupters in the environment: part 1-effects and consequences. **Química Nova**, v.30, n.3, p.651-666, 2007. DOI:

<http://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300027>

BOXALL, A. B.; GUO, J.; SINCLAIR, C. J.. **Risk Based Prioritisation of Pharmaceuticals**. UK Water Industry Research Limited, 2014.

BRACK, W.; ALTENBURGER, R.; SCHÜÜRMAN, G.; KRAUSS, M.; HERRÁEZ, D. L.; GILS, J.; SLOBODNIK, J.; MUNTHE, J.; GAWLIK, B. M.; WEZEL, A. V.; SCHRIKS, M.; HOLLENDER, J.; TOLLEFSEN, K. E.; MEKENYAN, O.; DIMITROV, S.; BUNKE, D.; COUSINS, I.; POSTHUMA, L.; BRINK, P. J.; ALDA, M. L.; BARCELÓ, D.; FAUST, M.; KORTENKAMP, A.; SCRIMSHAW, M.; IGNATOVA, S.; ENGELEN, G.; MASSMANN, G.; LEMKINE, G.; TEODOROVIC, I.; WALZ, K.; DULIO, V.; JONKER, M. T. O.; JÄGER, F.; CHIPMAN, K.; FALCIANI, F.; LISKA, I.; ROOKE, D.; ZHANG, X.; HOLLERT, H.; VRANA, B.; HILCHEROVA, K.; KRAMER, K.; NEUMANN, S.; HAMMERBACHER, R.; MACK, J.; SEGNER, H.; ESCHER, B. UMBUZEIRO, G. A.. The SOLUTIONS project: challenges and responses for present and future emerging pollutants in land and water resources management. **Science of the Total Environment**, v.503,

p.22-31, 2015. DOI:

<http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.143>

BRASIL. **LEI Nº 14.026, de 15 de julho de 2020**. Atualiza o marco legal do saneamento básico e altera a Lei nº 9.984, de 17 de julho de 2000, para atribuir à Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA) competência para editar normas de referência sobre o serviço de saneamento, a Lei nº 10.768, de 19 de novembro de 2003, para alterar o nome e as atribuições do cargo de Especialista em Recursos Hídricos, a Lei nº 11.107, de 6 de abril de 2005, para vedar a prestação por contrato de programa dos serviços públicos de que trata o art. 175 da Constituição Federal, a Lei nº 11.445, de 5 de janeiro de 2007, para aprimorar as condições estruturais do saneamento básico no País, a Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, para tratar dos prazos para a disposição final ambientalmente adequada dos rejeitos, a Lei nº 13.089, de 12 de janeiro de 2015 (Estatuto da Metrópole), para estender seu âmbito de aplicação às microrregiões, e a Lei nº 13.529, de 4 de dezembro de 2017, para autorizar a União a participar de fundo com a finalidade exclusiva de financiar serviços técnicos especializados. Brasília: DOU, 2020.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **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 lançamento de efluentes, e dá outras providências. Brasília: DOU, 2005.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA Nº 396, de 03 de abril de 2008**. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. Brasília: DOU, 2008.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA Nº 430, de 13 de maio de 2011**. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Brasília: DOU, 2005.

BRASIL. Sistema Nacional de Informação sobre Saneamento. **Diagnóstico dos serviços de Água e Esgoto - 2014**. Brasília: SNIS, 2016.

BUXTON, H. T.; KOLPIN, D. W.. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams. **Water Encyclopedia**, v.5, p.605-608, 2005. DOI: <http://doi.org/10.1002/047147844X.gw2107>

CANADA. **Monitoring and surveillance activities under Canda's Chemicals Management Plan**. Ottawa, 2022.

CETESB. Companhia de Ambiental do Estado de São Paulo. **Proposta para derivação de critérios para contaminantes ambientais da agricultura**. São Paulo: Cetesb, 2010.

CHEN, Z.; WANG, H.; REN, N.; CUI, M.. Simultaneous removal and evaluation of organic substrates and NH₃-N by a novel combined process in treating chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater. **Journal of Hazardous Materials**, v.197, p.49-59, 2011. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.09.053>

CHOUBERT, J. M.; RUEL, S. M.; ESPERANZA, M.; BUDZINSKI, H.. Limiting the emissions of micro-pollutants: what

efficiency can we expect from wastewater treatment plants?. **Water Science and Technology**, v.63, n.1, p.57-65, 2011. DOI: <http://doi.org/10.2166/wst.2011.009>

EC. European Commission Dg Env. **Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption**. Bangladesh Chile, Colombia Kenya India, Sri Lanka, 2000.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. **Contaminant Candidate List 4-CCL 4**. Washington: EPA, 2000.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. **Contaminant Candidate List 5-CCL 5**. Washington: EPA, 2001.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. Regulatory Determination 4. Washington: EPA, 2021.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. **Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Screening Determinations and Associated Data Evaluation Records**. Washington: EPA, 2015.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruption. **Endocrine Disruptor Screening Program Federal Register Notices**. Washington: EPA, 2015.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruption. Overview of the First List of Chemicals for Tier 1 Screening under the Endocrine Disruptor Screening Program. Washington: EPA, 2015.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. **Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis**. Washington: EPA, 1997.

FERRARI, B.; MONS, R.; VOLLAT, B.; FRAYSSE, B.; PAXÉAUS, N.; GIUDICE, R. L.; POLLIO A.; GARRIC, J.. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v.23, n.5, p.1344-1354, 2004. DOI: <http://doi.org/10.1897/03-246>

FUNKE, J.; PRASSE, C.; TERNES, T. A.. Identification of transformation products of antiviral drugs formed during biological wastewater treatment and their occurrence in the urban water cycle. **Water Research**, v.98, p.75-83, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.watres.2016.03.045>

GAMARRA JUNIOR, J. S.; GODOI, A. F. L.; VASCONCELOS, E. C.; SOUZA, K. M. T.; OLIVEIRA, C. M. R.. Environmental Risk Assessment (ERA) of diclofenac and ibuprofen: A public health perspective. **Chemosphere**, v.120, p.462-469, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.08.020>

GARCÍA, S. A.; PINTO, G. P.; ENCINA, P. A. G.; MATA, R. I.. Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. **Ecotoxicology**, v.23, n.8, p.1517-1533, 2014. DOI:

<http://doi.org/10.1007/s10646-014-1293-8>

GAVRILESCU, M.; DEMNEROVÁ, K.; AAMAND, J.; AGATHOS, S.; FAVAS, F.. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v.32, n.1, p.147-156, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.01.001>

GHEORGHE, S.; PETRE, J.; LUCACIU, I.; STOICA, C.; LAZAR, M. N.. Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. **Environmental Monitoring and Assessment**, v.188, n.6, p.1-16, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10661-016-5375-3>

GOGOI, A.; MAZUMDER, P.; TYAGI, V. K.; CHAMINDA, T.; AN, G. G.; KUMAR, M. Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: a review. **Groundwater for Sustainable Development**, v.6, p.169-180, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gsd.2017.12.009>

GRUNG, M.; KÄLLQVIST, T.; SAKSHAUG, S.; SKURTVEIT, S.; THOMAS, K. V.. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.71, n.2, p.328-340, 2008. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.10.015>

GUZMÁN, C.; SÁNCHEZ, S. U.; MORA, K.; BUSTOS, R. H.; BARRERA, E. L.; ALVAREZ, J.; PINZÓN, M. R.. Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: a review of the current literature. **Journal of Environmental Management**, v.237, p.408-423, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>

HARADA, A.; KOMORI, K.; NAKADA, N.; KITAMURA, K.; SUZUKI, Y.. Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. **Water Science and Technology**, v.58, n.8, p.1541-1546, 2008. DOI: <http://doi.org/10.2166/wst.2008.742>

HEBERER, T.. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology letters**, v.131, n.1-2, p.5-17, 2002. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00041-3](http://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00041-3)

HEBERER, T.; FELDMANN, D.. Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents—modeling versus measurements. **Journal of Hazardous Materials**, v.122, n.3, p.211-218, 2005. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.007>

HUANG, Q.; BU, Q.; ZHONG, W.; SHI, K.; CAO, Z.; YU, G.. Derivation of aquatic predicted no-effect concentration (PNEC) for ibuprofen and sulfamethoxazole based on various toxicity endpoints and the associated risks. **Chemosphere**, v.193, p.223-229, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.0294>

KIBUYE, F. A.; GALL, H. E.; ELKIN, K. R.; AYERS, B.; VEITH, T. L.; MILLER, M.; JACOB, S.; HAYDEN, K. R.; WATSON, J. E.; ELLIOTT, H. A.. Fate of pharmaceuticals in a spray-irrigation system: From wastewater to groundwater. **Science of the Total Environment**, v.654, p.197-208, 2019. DOI:

<http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.442>

KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; MINAMIYAMA, M.; HARADA, A.. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk.

Environmental Monitoring and Assessment, v.185, n.6, p.4529-4536, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10661-012-2886-4>

KORTENKAMP, A.; MARTIN, O.; FAUST, M.; EVANS, R.; MCKINLAY, R.; ORTON, F.; ROSIVATZ, E.. State of the art assessment of endocrine disrupters. **Final Report**, v.23, 2011.

KORTESMÄKI, E.; ÖSTMAN, J. R.; MEIERJOHANN, A.; BROZINSKI, J. M.; EKLUND, P.; KRONBERG, L.. Occurrence of antibiotics in influent and effluent from three major wastewater treatment plants in Finland. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1002/etc.4805>

KOSMA, C. I.; LAMBROPOULOU, D. A.; ALBANIS, T. A.. Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: occurrence, removal and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, v.466, p.421-438, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.044>

KOSTICH, M. S.; BATT, A. L.; LAZORCHAK, J. M.. Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. **Environmental Pollution**, v.184, p.354-359, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>

KÜSTER, A.; ADLER, N.. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v.369, n.1656, p.20130587, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1098/rstb.2013.0587>

LAMB IV, J. C.; BOFFETTA, P.; FOSTER, W. G.; GOODMAN, J. E.; HENTZ, K. L.; RHOMBERG, L. R.; STAVELEY, J.; SWAEN, G.; VAN DER KRAAF, G. WILLIAMS, A. L.. Comments on the opinions published by Bergman et al.(2015) on Critical Comments on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals (LAMB et al., 2014). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.73, n.3, p.754-757, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.029>

LAURIDSEN, F. S.; BIRKVED, M.; HANSEN, L. P.; LÜTZHØFT, H. C. H.; SØRENSEN, B. H.. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. **Chemosphere**, v.40, n.7, p.783-793, 2000. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0045-6535\(99\)00453-1](http://doi.org/10.1016/s0045-6535(99)00453-1)

LEE, D.; CHOI, K.. Comparison of regulatory frameworks of environmental risk assessments for human pharmaceuticals in EU, USA, and Canada. **Science of the Total Environment**, v.671, p.1026-1035, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.372>

LOOS, R.; LOCORO, G.; COMERO, S.; CONTINI, S.; SCHWESIG, D.; WERRES, F.; BALSAA, P.; GANS, O.; WEISS, S.; BLAHA, L.; BOLCHI, M.; GAWLIK, B. M.. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. **Water Research**, v.44, n.14, p.4115-4126,

2010. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.watres.2010.05.032>

MARGOT, J.; KIENLE, C.; MAGNET, A.; WEIL, M.; ALECASTRO, L. F.; THONNEY, D.; CHÈVRE, N.; SCHÄRER, M.; BARRY, D. A.. Treatment of micropollutants in municipal wastewater: ozone or powdered activated carbon?. **Science of the Total Environment**, v.461, p.480-498, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.034>

MEYER, A.; ALEXANDRE, P. C. B.; CHRISMAN, J. R.; MARKOWITZ, S. B.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.. Esophageal cancer among Brazilian agricultural workers: Case-control study based on death certificates. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v.214, n.2, p.151-155, 2011. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.11.002>

MOERMOND, C. T. A.; SMIT, C.. Els. Derivation of water quality standards for carbamazepine, metoprolol, and metformin and comparison with monitoring data. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.35, n.4, p.882-888, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1002/etc.3178>

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D.. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, v.40, n.9, p.1094-1110, 2017. DOI: <http://doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>

MORRIS, D.; HARRIS, S.; MORRIS, C.; COMMINS, E.; CORMICAN, M.. **Hospital effluent**: impact on the microbial environment and risk to human health. Ireland: Environment Protection Agency. 2015.

OAKS, J. L.; GILBERT, M.; VIRANI, M. Z.; WATSON, R. T.; METEYER, C. U.; RIDEOUT, B. A.; SHIVAPRASAD, H. L.; AHMED, S.; CHAUDHRY, M. J. I.; ARSHAD, M.; MAHMOOD, S.; ALI, A.; KHAN, A.. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. **Nature**, v.427, p.6975, p.630-632, 2004. DOI: <http://doi.org/10.1038/nature02317>

OJCIESZYŃKA, D.; GUZIK, U.. Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.104, n.5, p.1849-1857, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>

OLDENKAMP, R.; BEUSEN, A. H.; HUIJBREGTS, M. A.. Aquatic risks from human pharmaceuticals—modelling temporal trends of carbamazepine and ciprofloxacin at the global scale. **Environmental Research Letters**, v.14, n.3, p.034003, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1088/1748-9326/ab0071>

PARRA, C. L. M.; BAMBAGUE, E. M. J. J.; VÉLEZ, A. F. T.; BORRERO, J. A. L.; RÍOS, D. F. B.; PARDO, V. D.. Estudio exploratorio de la presencia de microcontaminantes en el ciclo urbano del agua en Colombia: caso de estudio Santiago de Cali. **Rev. Int. Contam. Ambie.**, v.34, n.3, p.475-487, 2018.

PEREIRA, L. C.; SOUZA, A. O.; BERNANDES, M. F. F.; PAZIN, M.; TASSO, M. J.; PEREIRA, P. H.; DORTA, D. J. A perspective on the potential risks of emerging contaminants to human and environmental health. **Environmental Science and Pollution Research**, v.22, n.18, p.13800-13823, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11356-015-4896-6>

RADZIWIŁŁ, M. Z.; AFFEK, K.; RYBAK, J.. Ecotoxicity of chosen

- pharmaceuticals in relation to micro-organisms—risk assessment. **Desalination and Water Treatment**, v.52, n.19-21, p.3908-3917, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1080/19443994.2014.887503>
- RAMAKRISHNAN, A.; BLANEY, L.; KAO, J.; TYAGI, R. D.; ZHANG, T. C.; SURAMPALLI, R. Y.. Emerging contaminants in landfill leachate and their sustainable management. **Environmental earth sciences**, v.73, n.3, p.1357-1368, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12665-014-3489-x>
- REINSTADLER, V.; AUSWEGER, V.; GRABHER, A.; KREIDL, M.; HUBER, S.; GRANDER, J.; HASLACHER, S.; SINGER, K.; SCHLAPP-HACKL, M.; SORG, M.; ERBER, H.; OBERACHER, H.. Monitoring drug consumption in Innsbruck during coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown by wastewater analysis. **Science of the Total Environment**, v.757, p.144006, 2021. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144006>
- RICHARDSON, S. D.; KIMURA, S. Y.. Water analysis: emerging contaminants and current issues. **Analytical Chemistry**, v.88, n.1, p.546-582, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04493>
- RÍOS, D. F. B.; BORRERO, J. A. L.; PARDO, V. D.; PARRA, C. A. M.; JIMENEZ, E. M.; TORO, A. F.. Study of the occurrence and ecosystem danger of selected endocrine disruptors in the urban water cycle of the city of Bogotá, Colombia. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, v.53, n.4, p.317-325, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1080/10934529.2017.1401372>
- ROBERTS, P. H.; THOMAS, K. V.. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. **Science of the Total Environment**, v.356, n.1-3, p.143-153, 2006. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.04.031>
- ROSNER, D.; MARKOWITZ, G.. Persistent pollutants: a brief history of the discovery of the widespread toxicity of chlorinated hydrocarbons. **Environmental Research**, v.120, p.126-133, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.envres.2012.08.011>
- SANDERSON, H.; JOHNSON, D. J.; WILSON, C. J.; BRAIN, R. A.; SOLOMON, K. R.. Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. **Toxicology Letters**, v.144, n.3, p.383-395, 2003. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00257-1](http://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00257-1)
- SANTOS, N.; OLIVEIRA, R.; LISBOA, C. A.; PINTO, J. M.; MOURA, D. S.; CAMARGO, N. S.; PERILLO, V.; OLIVEIRA, M.; GRISOLIA, C. G.; DOMINGUES, I.. Chronic effects of carbamazepine on zebrafish: Behavioral, reproductive and biochemical endpoints. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.164, p.297-304, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.08.015>
- SEGATTO, M. M.; BONAMIGO, R. R.; HOHMANN, C. B.; MÜLLER, K. R.; BAKOS, L.; MASTROENI, S.; FORTES, C.. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. **International Journal of Dermatology**, v.54, n.12, p.e527-e538, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1111/ijd.12826>
- SILVA, A. P. A.; OLIVEIRA, C. D. L.; QUIRINO, A. P. S. SILVA, F. D. M.. Endocrine Disruptors in Aquatic Environment: Effects and Consequences on the Biodiversity of Fish and Amphibian Species. **Aquatic Science and Technology**, v.6, n.1, p.35-51, 2018. DOI: <http://doi.org/10.5296/ast.v6i1.12565>
- SIM, W. J.; LEE, J. W.; LEE, E. S.; SHIN, S. K.; HWANG, S. R.; OH, J. E.. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. **Chemosphere**, v.82, n.2, p.179-186, 2011. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.10.026>
- SNELGROVE, L. J.. **A study on the removal of common analgesics from waste water, using zeolites Clinoptilolite and Beta**. Dissertation (Physical and Computational Sciences) - University of Central Lancashire, London, 2017.
- SODRÉ, F. F.; DUTRA, P. M.. Pharmaceuticals and personal care products as emerging micropollutants in Brazilian surface waters: a preliminary snapshot on environmental contamination and risks. **Eclética Química**, v.43, p.22-34, 2018. DOI: <http://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v43.1SI.2018.p22-34>
- STEFANAKIS, A.; BECKER, J. A.. A review of emerging contaminants in water: classification, sources, and potential risks. In: Impact of Water Pollution on Human Health and Environmental Sustainability. **IGI Global**, p.55-80, 2016. DOI: <http://doi.org/10.4018/978-1-7998-1210-4.ch008>
- SUZUKI, T.; KOSUGI, Y.; HOSAKA, M.; NISHIMURA, T.; NAKAE, D.. Occurrence and behavior of the chiral anti-inflammatory drug naproxen in an aquatic environment. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.33, n.12, p.2671-2678, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1002/etc.2741>
- TELL, J.; CALDWELL, D. J.; HÄNER, A.; HELLSTERN, J.; HOEGER, B.; JOURNEL, R.; MASTROCCO, F.; RYAN, J. J.; SNAPE, J.; STRAUB, J. O.; VESTEL, J.. Science-based targets for antibiotics in receiving waters from pharmaceutical manufacturing operations. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v.15, n.3, p.312-319, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1002/ieam.4141>
- TIJANI, J. O.; FATOBA, O. O.; BABAJIDE, O. O.; PETRIK, L. F.. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v.14, n.1, p.27-49, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10311-015-0537-z>
- WANG, J.; CHU, L.; WOJNÁROVITS, L.; TAKÁCS, E.. Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant: An overview. **Science of the Total Environment**, v.744, p.140997, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140997>
- WILKINSON, J. L.; BOXALL, A.; KOLPIN, D.; LEUNG, K.; LAI, R.; GALBÁN-MALAGON, C.; ADELL, A.; MONDON, J.; METIAN, M.; MARCHANT, R.; BOUZAS-MONROY, A.; CUNI-SANCHEZ, A.; COORS, A.; CARRIQUIRIBORDE, P.; ROJO, M.; GORDON, C.; CARA, M.; MOERMOND, M.; LUARTE, T.; PETROSYAN, V.; PERIKHANYAN, Y.; MAHON, C.; CHRISTOPHER J. MCGURK, C.; HOFMANN, T.; KORMOKER, T.; INIGUEZ, V.; GUZMAN-OTAZO, J.; TAVARES, J. L.; DE FIGUEIREDO, F. G.; RAZZOLINI,

M.; DOUGNON V.; GBAGUIDI, G.; TRAORÉ, O.; BLAIS, J.; KIMPE, L.; WONG, M.; WONG, D.; ROMARIC NTCHANTCHO, R.; PIZARRO, J.; YING, G.; CHEN, C.; PÁEZ, M.; MARTÍNEZ-LARA, J.; OTOMANGA, J.; POTÉ, J. IFO, S.; WILSON, P.; ECHEVERRÍA-SÁENZ, S.; UDIKOVIC-KOLIC, N.; MILAKOVIC, M.; FATTA-KASSINOS, D.; IOANNOU-TTOFA, L.; BELUŠOVÁ, V.; VYMAZAL, J.; CÁRDENAS-BUSTAMANTE, M.; KASSA, B.; GARRIC, J.; CHAUMOT, A.; GIBBA, P.; KUNCHULIA, I.; SEIDENSTICKER, S.; LYBERATOS, G.; HALLDÓRSSON, H.; MELLING, M.; SHASHIDHAR, T.; LAMBA, M.; NASTITI, A.; SUPRIATIN, A.; POURANG, N.; ABEDINI, A.; ABDULLAH, O.; GHARIBIA, S.; PILLA, F.; CHEFETZ, B.; TOPAZ, T.; YAO, K.; AUBAKIROVA, B.; OLAKA, L.; MULU, J.; CHATANGA, P.; NTULI, V.; BLAMA, N.; SHERIF, S.; ARIS, A.; LOOI, L.; NIANG, M.; TRAORE, S.; OLDENKAMP, R.; OGUNBANWO, O.; ASHFAQ, M.; IQBAL, M.; ABDEEN, Z.; O'DEA, A.; MORALES-SALDAÑA, J.; CUSTODIO, M.; DE LA CRUZ, H.; NAVARRETE, I.; CARVALHO, F.; GOGRA, A.; KOROMA, B.; CERKVENIK-FLAJS, V.; GOMBAČ, M.; THWALA, M.; CHOI, K.; KANG, H.; LADU, J.; RICO, A.; AMERASINGHE, P.; SOBEK, A.; HORLITZ, G.;

ZENKER, A.; KING, A.; JIANG, J.; KARIUKI, R.; TUMBO, M.; TEZEL, U.; ONAY, T.; LEJGU, J.; VYSTAVNA, Y.; VERGELES, Y.; HEINZEN, H.; PÉREZ-PARADA, A.; SIMS, D.; FIGY, M.; GOOD, D.; TETA, C.. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.119, n.8, 2022. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>

WUERSCH, A.; ALENCASTRO, L. F.; GRANDJEAN, D.; TARRADELLAS, J.. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. **Water Research**, v.39, n.9, p.1761-1772, 2005. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.watres.2005.03.003>

YANG, L. H.; YING, G. G.; SU, H. C.; STAUBER, J. L.; ADAMS, M. S.; BINET, M. T.. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *pseudokirchneriella subcapitata*. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v.27, n.5, p.1201-1208, 2008. DOI: <http://doi.org/10.1897/07-471.1>

Os autores detêm os direitos autorais de sua obra publicada. A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detêm os direitos materiais dos trabalhos publicados (obras, artigos etc.). Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas ou digitais sob coordenação da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.