

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**ANÁLISE DA PRESENÇA DE CONTAMINANTES
FARMACÊUTICOS EM EFLUENTES E SEUS
IMPACTOS AMBIENTAIS**

Raquel Briese Staschower

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Elizabeth de Souza
Nascimento

São Paulo

2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	2
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
3.1 Estratégias de pesquisa	7
3.2 Critérios de inclusão	7
3.3 Critérios de exclusão	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4.1 Contaminantes farmacêuticos emergentes	8
4.2 Vias de contaminação	14
4.3 Impactos dos contaminantes farmacêuticos no meio ambiente	19
4.4 Métodos de tratamento de efluentes	21
5. CONCLUSÃO	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredients</i>
CCL	<i>Environmental Protection Agency's Contaminant Candidate List</i>
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CMP	<i>Chemicals Management Plan</i>
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
E2	Estradiol
EE2	Etinilestradiol
EEA	<i>European Environment Agency</i>
EII	<i>Environmental Impact Initiative</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
ETAs	Estações de Tratamento de Águas
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFAs	Ingredientes Farmacêuticos Ativos
KNAPPE	<i>Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PHARMAS	<i>Ecological and Human Health Risk Assessments of Antibiotics and Anti-cancer Drugs Found in the Environment</i>

PILLS	<i>Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources</i>
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
SABESP	Companhia de Saneamento Básico de São Paulo
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SDWA	<i>Safe Drinking Water Act</i>
UNEP	<i>United Nations Environment Programme</i>
USP	Universidade de São Paulo

RESUMO

STASCHOWER, R. B. **Análise da presença de contaminantes farmacêuticos em efluentes e seus impactos ambientais.** 2009. no.31 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Efluentes; Contaminantes; Farmacêuticos.

INTRODUÇÃO: Uma análise histórica revela que a preocupação com contaminantes nas águas é antiga, vinda desde os romanos com o arsênio e, atualmente, com os compostos farmacêuticos. Esses compostos fazem parte de um grupo diversificado de moléculas utilizadas no tratamento de doenças e suas prevenções. Sua comercialização e uso crescem em consequência do aumento da expectativa de vida. Esses compostos contaminam as águas por diversas vias, sendo detectados no meio ambiente, que, mesmo em pequenas concentrações, podem causar efeitos tóxicos aos ecossistemas. Os contaminantes farmacêuticos ainda não são regulamentados pelas leis ambientais, e, apesar do tratamento dos efluentes, sua remoção não é eficiente. Estudos mostram como sua presença e consequentes impactos ambientais demandam uma urgência no monitoramento e controle da qualidade das águas. **OBJETIVO:** O objetivo do estudo foi analisar os principais contaminantes farmacêuticos, suas vias de contaminação das águas e consequente impactos ambientais, comparando-se as legislações e tratamentos internacionais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando documentos recentes, de 2006 a 2019, obtidos através de bases científicas como PubMed®, ISI Web of Science® e Scientific Electronic Library Online® (Scielo), livros didáticos, dissertações e teses, além de decretos, guias e manuais oficiais de agências nacionais sobre o tratamento de efluentes contendo contaminantes farmacêuticos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Compostos farmacêuticos fazem parte de uma categoria com ampla variedade de moléculas, havendo a dificuldade na análise de seus impactos no ciclo da água. Seus perfis de contaminação variam também pelas regiões nos quais estão inseridos, com características geográficas, sociais e econômicas diferentes. Nas últimas décadas houve um aumento na detecção desses contaminantes nas águas, impulsionado pelos avanços nos métodos de análise e monitoramento, o que mostrou que, mesmo em baixas concentrações, esses contaminantes podem apresentar efeitos tóxicos tanto na vida aquática como na terrestre, sendo absorvido por diversas vias de contaminação. O tratamento tradicional dos efluentes tem se mostrado ineficaz na remoção desses compostos das águas, sendo necessário o estudo de novos métodos como a oxidação avançada e ozonização, podendo levar à inserção desses contaminantes em legislações de controle da qualidade das águas, que hoje têm como foco a preservação das características físico-químicas dos efluentes. **CONCLUSÃO:** Com o consumo crescente de produtos farmacêuticos, cresce também sua detecção nas águas. O potencial nocivo dos contaminantes farmacêuticos para a saúde humana e ecossistemas, apesar de reconhecido, é pouco entendido em sua correlação causa/efeito. A ausência de regulamentações e tratamentos pouco eficientes em sua remoção, demandam urgência por um maior entendimento dos efeitos desses compostos no meio ambiente e o controle de suas concentrações, sendo necessário o

compartilhamento de experiências e aprendizados de organismos mais avançados nos métodos de tratamento desses compostos, como os encontrados nos EUA e Europa. No caso do Brasil, o tema de tratamento de efluentes perde seu foco e prioridade, sendo necessário um avanço prévio na criação de redes de coleta de esgoto de acesso ao país como um todo.

1. INTRODUÇÃO

A água é fonte essencial para a vida e para boa parte das atividades econômicas, mas que muitas vezes apresenta diferentes tipos de poluentes (UNEP, 2015).

Uma análise histórica mostra que a preocupação com contaminantes presentes em águas superficiais e subterrâneas e o estudo de seus impactos ambientais é de longa data, evoluindo desde problemas com a quantidade de arsênio nos abastecimentos de água, com os romanos há 2000 anos atrás, para a contaminação com produtos farmacêuticos, produtos de higiene e microplásticos, na atualidade (SAUVÉ e DESROSIERS, 2014).

Compostos farmacêuticos representam um grupo vasto e diversificado de moléculas usadas para a prevenção e o tratamento de doenças, o que significa que são ampla e mundialmente utilizados (PIVETTA e GASTALDINI, 2019).

O rápido crescimento econômico e a melhora das condições de vida tendem a aumentar a expectativa de vida da população e, consequentemente, a demanda de produtos farmacêuticos, que por diversas vias, tem como destino a contaminação de águas superficiais e subterrâneas (LI, 2014).

Os contaminantes farmacêuticos e seus metabólitos são detectados no meio ambiente e, mesmo em pequenas concentrações (ng/L ou µg/L) podem causar efeitos tóxicos nos ecossistemas e na saúde humana (HERNANDO et al., 2006). Sua presença em efluentes ainda não é regulamentada por leis, e muitos compostos ainda possuem seus impactos ambientais desconhecidos, tornando-se um desafio para as agências regulatórias e estações de tratamento, que, apesar de realizarem o tratamento das águas, estes não são suficientemente eficientes na sua remoção, lançando-os no meio ambiente (GHESTI PIVETTA e DO CARMO CAUDURO GASTALDINI, 2019).

Recentemente, estudos analisaram a presença e os impactos dos contaminantes farmacêuticos nos efluentes pelo mundo, explorando a urgência no monitoramento e controle da qualidade das águas.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo a revisão dos conhecimentos atuais relacionados aos principais contaminantes farmacêuticos presentes em efluentes, a partir da análise dos compostos de maior relevância atualmente e suas vias de contaminação das águas, com seus consequentes impactos ambientais. Em paralelo, é estabelecida uma comparação entre as legislações e tratamentos de efluentes no Brasil e em organismos de países como Estados Unidos, Canadá, e os da União Europeia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando artigos publicados no período de 2006 a 2019, obtidos através de bases científicas como PubMed®, ISI Web of Science® e Scientific Electronic Library Online® (Scielo), livros didáticos, dissertações e teses, além de decretos guias e manuais oficiais de agências nacionais sobre o tratamento de efluentes contendo contaminantes farmacêuticos.

3.1. Estratégias de pesquisa

Para o levantamento de artigos científicos e literaturas técnicas nas bases de dados anteriormente citadas utilizou-se a estratégia de pesquisa individual ou em combinação dos seguintes termos, incluindo-se os seus equivalentes em inglês: "Contaminantes", "Farmacêuticos", "Efluentes", "Tratamento" e "Ecotoxicidade". Para consultas a dados oficiais de autoridades e agências renomadas, foram visitados seus respectivos sites.

3.2. Critérios de inclusão

Para escolha e coleta dos materiais de trabalho oficiais e científicos, foram adotados dois critérios de inclusão. O primeiro foi a temporalidade dos estudos, artigos científicos e literaturas técnicas relacionados ao tema do trabalho, publicadas entre os anos de 2006 e 2019 e que estivessem escritos em português ou em inglês. O segundo

foi o de legislações, decretos, guias e manuais oficiais, referentes aos tratamentos dos efluentes e classificação e padronização das concentrações dos contaminantes, atualmente seguidas pelas autoridades e agências reguladoras brasileiras, americanas, europeias, canadenses e japonesas. Além de informações publicadas entre os anos de 2006 e 2019 por agências e organizações renomadas como a Organização Mundial da Saúde (OMS).

3.3. Critérios de exclusão

Artigos científicos e literaturas técnicas que não atendiam aos dois critérios de inclusão ou que não estavam relacionados ao tema e assunto do trabalho, foram excluídos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Contaminantes farmacêuticos emergentes

Compostos farmacêuticos são produtos sintéticos ou naturais, que possuem ação terapêutica com benefícios para a sociedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O termo “emergentes” refere-se ao fato de sua presença no meio ambiente e consequente impacto ambiental estarem crescendo de forma acelerada há uma ou duas décadas (SAUVÉ e DESROSIERS, 2014).

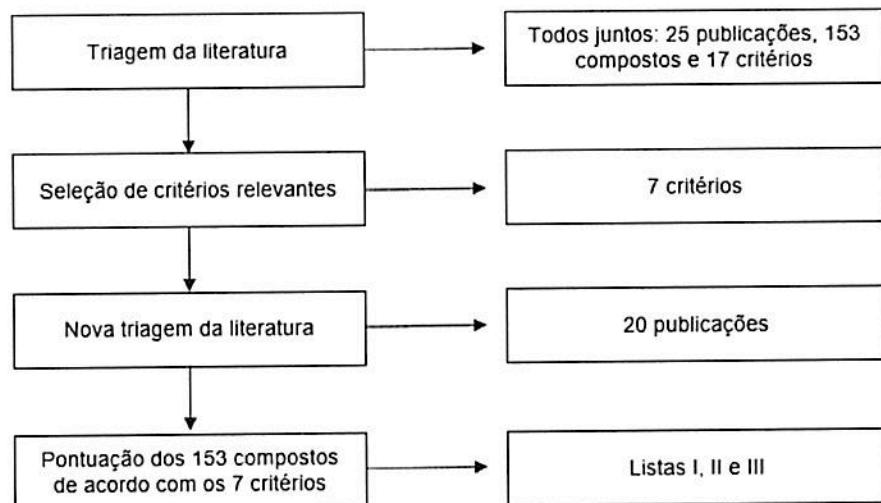
Nestes últimos dez anos, principalmente, observou-se uma rápida expansão da população mundial acompanhada do aumento na produção e consumo de produtos farmacêuticos e, apesar de seus benefícios, esses excessos deixam suas marcas nos ecossistemas e meio ambiente (KAMBA et al., 2017). Diferente de outros tipos de contaminantes, os farmacêuticos ainda não possuem uma regulamentação global, porque seus riscos ainda não foram bem elucidados, mas seus impactos vão além de interações fármaco-fármaco, resistência, bioacumulação e diminuição da produção de alimentos.

Por se tratar de uma ampla variedade de compostos incluídos no grupo de contaminantes, há a dificuldade de escolha e análise de seus impactos no ciclo da água. Com o objetivo de criar um documento que auxilie na identificação dos contaminantes mais encontrados nos sistemas de suprimento de água e que tenham um efeito significativo na saúde humana e dos ecossistemas, a Global Water Research Coalition propôs a criação de uma lista com as principais moléculas farmacêuticas que podem ser encontradas em águas de abastecimento.

Em 25 estudos, realizados em diversos países, como Estados Unidos, Austrália, Suíça, Holanda, Singapura, França, Alemanha, Inglaterra e África do Sul, foram investigados a presença de muitos contaminantes farmacêuticos. Com base em uma lista de 17 critérios, foram selecionados 7 dos de maior importância, apresentados na Tabela 1, sendo esses critérios aplicados na classificação de 44 compostos em três grupos de acordo com a relevância de sua análise em futuros estudos (GLOBAL WATER RESEARCH COALITION, 2008).

A figura 1 ilustra o método usado na publicação para a criação das listas dos compostos finais.

Figura 1: Representação esquemática do método usado no estudo para a criação das listas dos compostos farmacêuticos finais inseridos nas classificações.



Fonte: Adaptado de Global Water Research Coalition, 2008.

A tabela 1 apresenta os critérios utilizados para a seleção dos compostos farmacêuticos relevantes para futuros estudos.

Tabela 1: Critérios utilizados para a seleção dos compostos farmacêuticos relevantes para futuros estudos.

Critério	Razão
Regulamentação	Os tratamentos devem cumprir as regulamentações dos países, sendo, portanto, um critério mandatório.
Consumo/vendas	A quantidade consumida tem relação direta à probabilidade de ocorrência no meio ambiente.
Propriedades físico-químicas	Propriedades físico-químicas como polaridade e solubilidade determinam o comportamento das moléculas no meio ambiente, assim como em efluentes.
Persistência/degradação	A degradação dos componentes durante o tratamento de efluentes ou no meio ambiente, diminuem significativamente sua relevância ambiental.
Resistência ao tratamento	Produtos farmacêuticos dificilmente removidos durante o tratamento são considerados de alta relevância.
Toxicidade	A proteção da vida humana e da vida selvagem são os objetivos principais da análise, sendo, portanto, um critério de extrema importância.
Ecotoxicidade	Se o composto é encontrado no meio ambiente, é considerada sua relevância em estudos. A diferença nos tipos de águas não tem importância, inicialmente, mas caso o composto só seja encontrado em uma delas, por exemplo na água da estação de tratamento, sua relevância será menor.
Ocorrência nas águas	
Ocorrência nos efluentes	

Fonte: Adaptado de Global Water Research Coalition, 2008.

A partir desses critérios, os contaminantes farmacêuticos foram subdivididos em:

- Alta prioridade: compostos citados em 5 ou mais dos estudos selecionados para a criação de uma classificação que atendesse mais de 4 dos 7 critérios.
- Média prioridade: compostos citados em 2 ou mais dos estudos selecionados para a criação de uma classificação que atendesse mais de 2 dos 7 critérios.
- Baixa prioridade: compostos citados em 2 dos estudos selecionados para a criação classificatória que atendesse a 2 ou mais dos 7 critérios.

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam a classificação dos fármacos de alta, media e baixa prioridade encontrados em águas e considerados relevantes pela Global Water Research Coalition, 2007.

Tabela 2: Classe I: fármacos de alta prioridade (10 compostos)

Nome	Número de ocorrência nas listas	Tipo de critério	Número de critérios	Classificação
carbamazepina	15	1,2,3,4,5,6,7	7	
sulfametoxalol	13	1,2,3,4,5,6,7	7	
diclofenaco	12	1,2,3,4,5,6,7	7	
ibuprofeno	11	2,3,4,5,6,7	6	
naproxeno	8	2,4,5,6,7	5	
bezafibrato	7	2,3,4,5,6,7	5	
atenolol	6	2,4,5,6,7	5	
ciprofloxacino	6	2,4,5,6,7	5	
eritromicina	6	2,4,5,6,7	5	
genfibrozila	5	2,4,5,6,7	5	Classe I

Fonte: Adaptado de Global Water Research Coalition, 2008.

Tabela 3: Classe II: fármacos de média prioridade (18 compostos)

Nome	Número de ocorrência nas listas	Tipo de critério	Número de critérios	Classificação
paracetamol	7	2,4,5,6	4	
ácido acetilsalicílico	5	2,4,5,6	4	
ácido clofíbrico	5	2,4,5,6	4	
ciclofosfamida	5	2,4,5,6	4	
furosemida	5	2,4,5,6	4	
iopromida	5	2,3,5,7	4	
ácido diatrizoico	5	1,2,5	3	
diazepam	4	2,3,4,5,7	5	
lincomicina	4	2,4,5,6,7	5	
amoxicilina	4	2,4,5,6	4	
hidroclorotiazida	4	2,4,5,6	4	
metoprolol	4	2,5,6,7	4	
ranitidina	4	2,4,5,6	4	
trimetropina	4	2,4,5,7	4	
sotalol	4	2,4,5	3	
codeína	3	2,4,5,7	4	
ofloxacino	3	2,4,5,6	4	
claritromicina	3	2,4,5	3	
Classe II				

Fonte: Adaptado de Global Water Research Coalition, 2008.

Tabela 4: Classe III: fármacos de baixa prioridade (16 compostos)

Nome	Número de ocorrência nas listas	Tipo de critério	Número de critérios	Classificação
iomeprol	3	2,5	2	
iopamidol	3	1,5	2	
metformina	3	2,4	2	
dilantina	2	2,4,5,7	4	
doxiciclina	2	2,4,5,6	4	
enalapril	2	2,4,5,7	4	
fluoxetina	2	2,4,5,7	4	
norfluoxetina	2	2,4,5,7	4	
oxazepam	2	2,4,5,7	4	
Classe III				

salbutamol	2	2,4,5,6	4
sinvastatina	2	2,4,5,7	4
cefalexina	2	2,5,6	3
cimetidina	2	2,5,7	3
clotrimazol	2	1,2,4	3
diltiazem	2	2,5,7	3
ácido valpróico	2	2,5,6	3

Fonte: Adaptado de Global Water Research Coalition, 2008.

O Brasil possui uma vasta extensão territorial, com grandes variações demográficas, de clima e condições sociais diversas, portanto, as características dos contaminantes variam de uma região para outra (STARLING, AMORIM e LEÃO, 2019). Em Manaus, o rio Igarapé possui 400 efluentes desembocando em suas margens, sendo grande parte deles contaminados com resíduos de medicamentos. A análise das amostras das águas confirmou a presença de moléculas como carbamazepina, sertralina, metoprolol, diclofenaco, propanolol, amitriptilina e citalopram. O antiepileptico, carbamazepina, foi encontrado em todas as amostras e em uma quantidade entre 58 e 652 ng/L. Os antidepressivos foram encontrados em quantidades em torno de 30ng/L, no caso da amitriptilina, e entre 30 e 164ng/L, com a sertralina. Os β-bloqueadores, metoprolol e propanolol, foram encontrados em concentrações entre 14 e 28ng/L e 26ng/L, respectivamente. No caso do diclofenaco, sua presença foi confirmada em apenas uma amostra, na concentração de 165-390 ng/L. Apesar das concentrações encontradas nas amostras serem próximas das analisadas em países europeus, não se pode fazer uma associação direta, uma vez que, por diferenças sociais e econômicas, a quantidade usada em Manaus não é a mesma que na Europa (THOMAS et al., 2014).

Em Morro Redondo, no Rio Grande do Sul, uma cidade, com 6227 habitantes, que vive principalmente da agricultura de pêssego, laranja, uva e figo, fez parte de um estudo comparativo com amostras de água coletada do Arroio do Carvão, riacho local, antes e depois de seu tratamento, sendo ele receptor de resíduos predominantemente residenciais e agrícolas. Além de contaminantes como praguicidas, foram encontrados resíduos de cimetidina, metilparabeno e propilparabeno. A cimetidina, inibidor de receptores H₂, foi encontrado em concentrações entre 200 e 300 ng/L e os parabenos,

utilizados em medicamentos tópicos e parenterais como antimicrobiano, foram quantificados entre 4,427 e 1,658 ng/L para o metilparabeno e entre 1,945 e 77 ng/L no caso do propilparabeno (CALDAS et al., 2013).

Em São Paulo, o rio Monjolinho, parte importante da bacia hidrográfica Tietê-Jacaré localizado em São Carlos, coleta efluentes residuais de 220.000 habitantes e dos centros industriais como o automotivo, cosmético e têxtil. Cerca de 99,6% do esgoto produzido na cidade é coletado, mas apenas 85% é tratado, sendo o rio Monjolinho receptor tanto de águas tratadas como não tratadas. Suas amostras identificaram contaminantes como cafeína, atenolol, propanolol, triclosan e paracetamol. A cafeína, presente não apenas em produtos farmacêuticos, foi o componente mais encontrado nas amostras, com concentração média de 14955 ng/L. Apesar de sua concentração ser semelhante a de outras regiões do Brasil, é considerada elevada se comparada com a quantidade encontrada nos EUA (28,8 ng/L) e Europa (entre 137 e 455 ng/L). Em seguida tem-se os β -bloqueadores, atenolol e propanolol, com concentrações de 1182 ng/L e entre 15,2 e 77,3ng/L. Suas concentrações diferem muito, pois o atenolol é excretado em sua forma original em aproximadamente 90%, enquanto o propranolol, 1%. Entre os analgésicos/anti-inflamatórios, o paracetamol foi o mais encontrado, com concentrações de aproximadamente 3702 ng/L, enquanto o ibuprofeno e o diclofenaco apresentaram concentrações entre 655,2 e 743,9 ng/L e 385,7 ng/L, respectivamente. Essa relação pode ser justificada pelo uso sem prescrição médica do paracetamol em comparação com os outros anti-inflamatórios analisados (CAMPANHA et al., 2015).

Observou-se que a exposição constante a contaminantes farmacêuticos, mesmo em pequenas concentrações, pode causar consequências inesperadas em espécies não-alvo e ser prejudicial à saúde humana e aos ecossistemas, sendo ressaltada a importância da análise e conhecimento de como esses compostos chegam às águas e quais seus efeitos tóxicos relacionados a essa contaminação (SUI et al., 2015).

4.2 Vias de contaminação

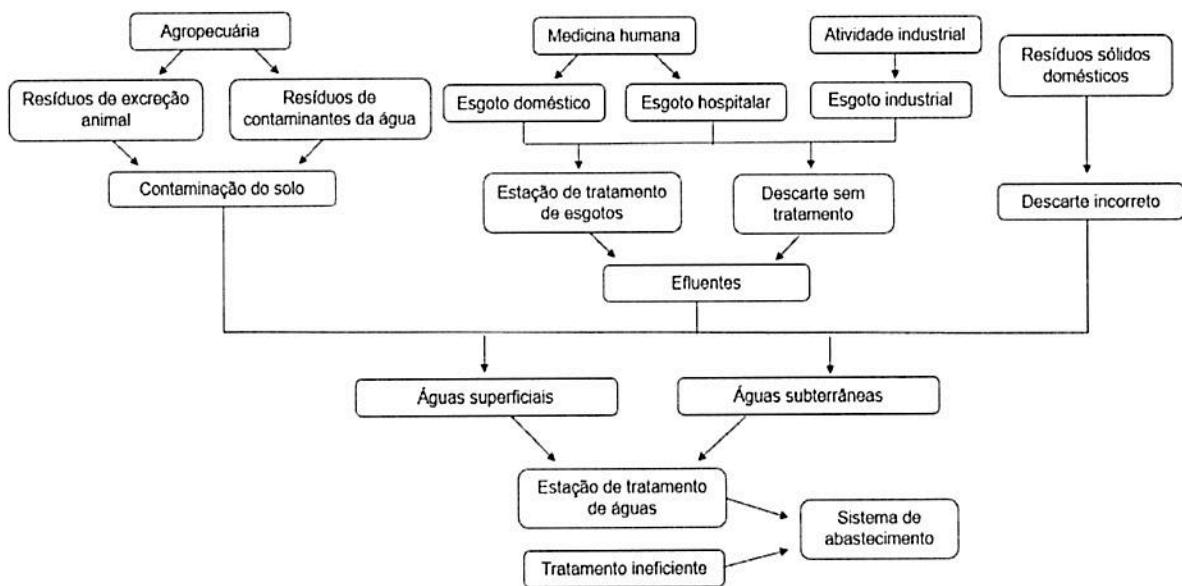
Nas últimas décadas, houve um aumento com a preocupação ambiental em relação aos impactos dos compostos farmacêuticos em ambientes aquáticos. Esses compostos são removidos de forma ineficiente pelos tratamentos convencionais de águas e seu comportamento pseudo-persistente e persistente no ecossistema tem como consequência sua detecção em efluentes tratados e não tratados, águas de superfície, subterrâneas e potáveis em concentrações entre ng/L e mcg/L (K'OREJE et al., 2016).

O aumento nos relatos de detecção de contaminantes em concentrações baixíssimas no meio ambiente, inclusive no ciclo da água, é atribuído principalmente ao avanço nas tecnologias, em função do aprimoramento da sensibilidade e precisão dos equipamentos de detecção, quantificação e métodos de análise. Entretanto, pode-se citar o aumento no consumo de produtos farmacêuticos pela população mundial, com e sem prescrição médica, como fator importante para o aumento da contaminação de efluentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O Brasil ocupa a sexta posição entre os maiores mercados consumidores de medicamentos no cenário mundial. Um dos fatores é o envelhecimento da população brasileira, que vem avançando anualmente. Segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população acima dos 60 anos de idade deve passar de 14,9 milhões (7,4% do total), em 2013, para 58,4 milhões (26,7% do total) até 2060, devido ao contínuo aumento da expectativa de vida (IBGE, 2011).

Esse aumento no consumo de medicamentos tem como consequência uma maior emissão desses compostos nos efluentes. Os contaminantes farmacêuticos chegam às águas de diferentes formas, como: excreção humana, descarte incorreto dos medicamentos e práticas agrícolas e pecuárias, que chegam ao meio ambiente tanto por águas tratadas como não tratadas. A figura 2 ilustra um diagrama com as vias de contaminação das águas (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Figura 2 – Esquema com possíveis rotas de contaminação das águas.

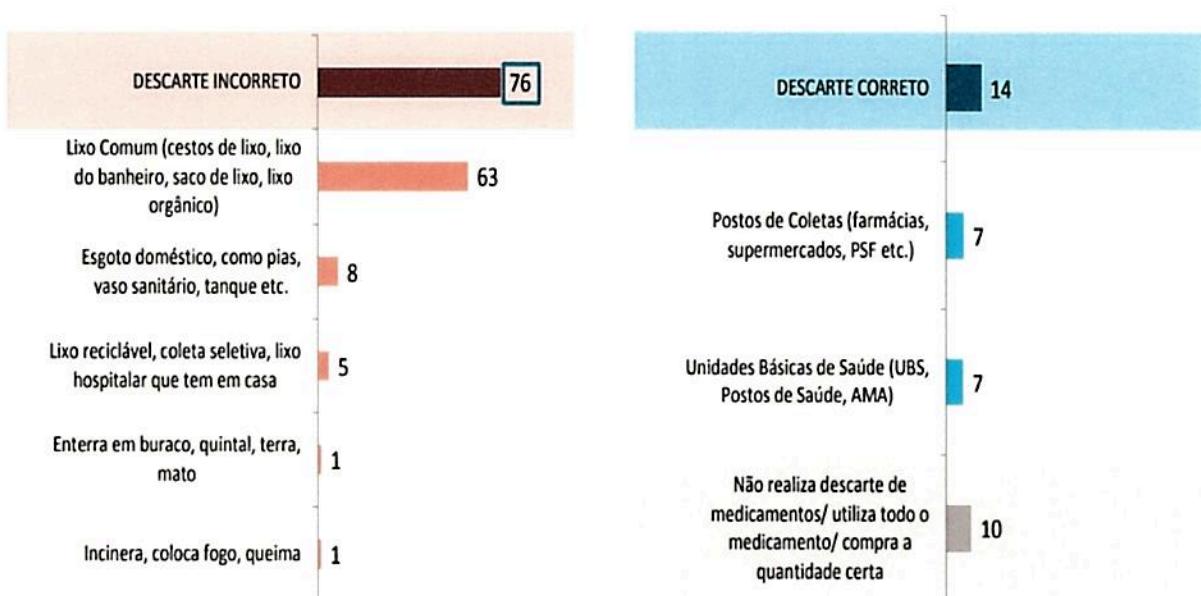


Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2011.

Os produtos farmacêuticos descartados de forma incorreta, como o descarte de medicamentos vencidos ou não utilizados, em lixeiras, vasos sanitários e em pias, faz com que as substâncias cheguem até rios e mananciais, contaminando as águas.

Uma pesquisa realizada pelo Datafolha em 2019 revelou que 76% dos entrevistados realizam o descarte dos medicamentos que sobram ou vencem de maneiras incorretas para a destinação final desses resíduos. A maioria descarta esses medicamentos no lixo comum e quase 10% afirmam que jogam os restos no esgoto doméstico, como pias, vasos sanitários e tanques. O gráfico 1 ilustra os locais de maior frequência que a população utiliza no descarte de medicamentos (USP, 2019).

Gráfico 1 - Locais utilizados para o descarte dos medicamentos.



Fonte: Pesquisa Datafolha, 2019.

Embora a mudança de alguns hábitos seja essencial para não acentuar ainda mais o problema, causas naturais também contribuem para essa contaminação. Depois da administração de um medicamento por humanos ou animais, uma certa quantidade dos compostos farmacêuticos é excretada, por meio da urina ou fezes, inalterado ou juntamente com seus metabólitos, atingindo sistemas de esgoto e, posteriormente, estações de tratamento de águas (ETAs), nas quais os compostos não são totalmente eliminados (GÓMEZ-OLIVÁN, 2018).

No caso da pecuária, produtos farmacêuticos são utilizados em animais para tratar ou prevenir doenças. Esses medicamentos veterinários e seus metabólitos são excretados pelos animais pela urina e fezes, alcançando as águas de superfície e os lençóis freáticos por meio do escoamento. Entretanto, como alguns antibióticos são utilizados tanto em animais como em humanos, a determinação exata da procedência dessa contaminação é imprecisa (AUS DER BEEK et al., 2016). Outra fonte importante de emissão é a agricultura, que ao usar antibióticos para o tratamento de infecções e promover o crescimento das plantações, causa o aumento das concentrações locais dos contaminantes (POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, 2016).

É de se esperar que hospitais também tenham influência na contaminação dos efluentes com produtos farmacêuticos e que suas concentrações sejam maiores que as dos esgotos municipais. Estes estabelecimentos realizam diversas atividades que envolvem medicamentos, entretanto, suas águas residuais quase sempre atingem redes de água municipais sem tratamento. Esta forma de dejetos tende a não ser tratada, pelas ETAs, por não possuírem um método de remoção de moléculas complexas como os compostos farmacêuticos (VERLICCHI, et al., 2012). Uma análise feita nas águas que chegam numa estação de tratamento dos EUA mostrou que a contribuição hospitalar dos analgésicos (51%), antibióticos (41%) e anti-inflamatórios (32%) é maior que das águas municipais, sendo apresentados como os maiores contaminantes dos efluentes de hospitais no local (SANTOS, et al., 2013).

Da mesma forma na Itália, ficou evidente que as concentrações dos antibióticos, como o ofloxacino (67%), azitromicina (67%), claritromicina (53%) e metronidazol (45%), e o antagonista do receptor H₂, ranitidina (52%) são maiores nos efluentes hospitalares que nas águas municipais (VERLICCHI, et al., 2012).

Entretanto, no caso da Europa, foi criado o projeto *Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources* (PILLS), que busca analisar o impacto de hospitais como fontes de contaminantes, tanto farmacêuticos como patógenos, incluindo a resistência bacteriana, com o objetivo de aumentar a discussão sobre o tema e desenvolver melhorias nos processos de tratamento (PILLS, 2014).

Há pouco tempo atrás, achava-se também que as indústrias farmacêuticas tinham pouca participação nos processos de contaminação de águas com os chamados Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFA ou *Active Pharmaceutical Ingredients*, APIs como é denominado em inglês), mas estudos recentes demonstraram o contrário, evidenciando a responsabilidade que algumas indústrias distribuídas globalmente possuem no descarte desses IFAs no meio ambiente (YAKUBU, 2017).

No caso das indústrias farmacêuticas, a concentração e as características dos contaminantes varia no tipo de processo de produção do produto e a época, sendo boa parte gerada a partir do residual de limpeza dos equipamentos. Em países desenvolvidos, a emissão de contaminantes farmacêuticos da indústria é bem

regulamentada, mas ainda é deficiente em países em desenvolvimento (GÓMEZ-OLIVÁN, 2018).

O aumento no consumo de medicamentos e as diversas fontes de contaminação elevam a presença de produtos farmacêuticos nas águas, que em conjunto com a ausência de uma rotina de testes e métodos para a remoção desses compostos em estações de tratamento de água, prejudicam a saúde da população mundial e de sua fauna e flora, mesmo nas menores concentrações.

4.3 Impactos dos contaminantes farmacêuticos no meio ambiente

Uma vez no meio ambiente, as concentrações dos contaminantes farmacêuticos são atenuadas pelos processos de diluição, absorção, biodegradação, fotólise ou outras transformações abióticas. Alguns compostos que não são facilmente removíveis durante o processo de tratamento dos efluentes, podem persistir nas águas e contaminarem águas potáveis (NACWA e ASSOCIATION OF METROPOLITAN WATER AGENCIES, 2009).

Organismos de vida aquática são expostos constantemente ao meio em que vivem. Diferente dos humanos que possuem uma exposição mais limitada, os animais de vida aquática sofrem um contato maior com os contaminantes farmacêuticos, que, como consequência, aumenta seus efeitos adversos, representando o pior cenário de contaminação. Um estudo realizado com *Vibrio fischeri*, uma bactéria marinha que produz luz por uma reação química intracelular, e lodo ativado, usado em algumas estações de tratamento, avaliou a ecotoxicidade de 26 compostos, entre eles acetominofeno, ciprofloxacino, claritromicina, ibuprofeno e omeprazol. Considerando que a susceptibilidade aos contaminantes seja na ordem de *Vibrio fischeri* > algas > crustáceos > lodo ativado, 65,4% dos compostos estudados foram classificados entre altamente tóxicos e prejudiciais aos organismos aquáticos (DE GARCIA et al., 2014).

As algas, por exemplo, são amplamente distribuídas no ecossistema aquático e exercem um papel fundamental na cadeia alimentar, sendo responsáveis também pela fixação e conversão do nitrogênio em moléculas mais facilmente assimiladas pelas plantas, além da produção de oxigênio. Os contaminantes farmacêuticos podem afetá-

las tanto diretamente, por possuírem similaridades de receptores e vias metabólicas com de outros organismos alvos de produtos farmacêuticos, como indiretamente, por afetarem a interação alga-bactéria, crucial para a troca de capacidades metabólicas e resistência contra substâncias tóxicas. Os antibióticos claritromicina, eritromicina e amoxicilina, apresentam-se como os principais agentes prejudiciais ao crescimento das algas, apresentando uma relação causal entre as concentrações com efeito previsto/sem efeito previsto maiores que 1. Fazendo uma comparação entre os efeitos dos produtos farmacêuticos e os herbicidas, conhecido por ser altamente prejudicial às algas, nota-se que suas toxicidades são similares e, que em casos como a da claritromicina, seu potencial de dano supera o de herbicidas (GUO, BOXALL e SELBY, 2015).

Apesar de afetarem diretamente o ecossistema aquático, o impacto dos contaminantes farmacêuticos atinge também a vida terrestre. Na África, houve um crescimento das plantações de subsistência para suprir o problema da fome, como por exemplo, em países como a Nigéria. Consequentemente, aumentaram também formas alternativas de irrigação, como o uso de efluentes, águas de rios, lagos e córregos poluídos, muitas vezes contaminados por compostos farmacêuticos como antibióticos. Foi analisada em um estudo a relação do metronidazol com as plantações de soja (*Glycine max*), que constatou uma relação direta entre a diminuição no crescimento da planta com a concentração do composto, podendo levar até a morte da plantação (YAKUBU, 2017).

Analizando a percepção da população sobre os impactos ambientais causados por produtos farmacêuticos, a Arábia Saudita realizou um estudo que revela como a falta de conhecimento da população afeta suas decisões no descarte dos medicamentos. Dos entrevistados, 70,7% disse saber que os compostos farmacêuticos podem ser encontrados nas águas, e 75% entende que esses contaminantes são prejudiciais à saúde, entretanto, 62,9% descarta seus medicamentos em lixos domésticos, 16,6% em pias e vasos sanitários, e apenas 6,5% retorna os produtos para a farmácia. Ao perguntar quais suas percepções em relação aos prejuízos ao meio ambiente, 51,2% respondeu que acha que os antibióticos têm um impacto negativo, mas 66,9% e 62,7% disseram achar que os hormônios e analgésicos, respectivamente,

não eram nocivos. Em relação aos responsáveis pela contaminação das águas, o agente mais citado foram as indústrias farmacêuticas (37,2%), sendo o descarte incorreto o penúltimo fator indicado pelos entrevistados (23,2%) (SHAABAN, et al., 2018).

Apesar dos contaminantes farmacêuticos serem encontrados no meio ambiente muitas vezes em pequenas concentrações, seus efeitos na vida aquática, na saúde humana e nos ecossistemas têm se tornado uma preocupação. O sistema de tratamento tem se mostrado pouco eficaz na eliminação dos produtos farmacêuticos e seus metabólitos das águas, e em paralelo, o desconhecimento da população sobre os impactos desses contaminantes e as causas de seu lançamento ao meio ambiente, resultam em um aumento desses poluentes nas águas, realimentando o ciclo de contaminações.

4.4 Métodos de tratamento de efluentes

O tratamento de esgotos consiste na remoção de poluentes e o método a ser utilizado depende das características físicas, químicas e biológicas destes, sendo essencial para a conservação do meio ambiente e saúde da população e outros organismos vivos (SABESP, 2019).

Apesar de garantir condições de qualidade aos efluentes e eliminar compostos como metais pesados, os processos convencionais de tratamento não são capazes de remover os contaminantes farmacêuticos e seus derivados das águas, sendo estes lançados aos corpos receptores e, posteriormente, poluindo o meio ambiente. Para a remoção dos compostos, é preciso conhecer suas características físico-químicas, sendo essa uma relação direta com sua degradação e destino final durante o tratamento dos esgotos (COLACO, GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015).

O método convencional de tratamento de efluentes consiste em duas fases. A fase primária é constituída de processos físico-químicos que buscam remover os sólidos em suspensão, materiais flutuantes e matéria orgânica, sendo feita a partir da adição de reagentes e posterior floculação e decantação das águas. Secundariamente é feito o tratamento biológico por lodos ativados, um conjunto de bactérias aeróbias que acelera a decomposição da matéria orgânica. Apesar de sua alta aplicabilidade, esse

método de remoção mostra-se pouco eficaz na remoção de compostos farmacêuticos relativamente hidrofóbicos, podendo variar de acordo com a idade do lodo, temperatura e tempo de retenção no tanque de reação. Outros tratamentos como ozonização, tratamento por membrana e oxidação avançada alcançam maiores valores de remoção dos contaminantes farmacêuticos se comparados com os métodos convencionais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Por meio de estudo, mostrou-se que o tratamento feito com lodo ativado tem grande eficiência na remoção de contaminantes como AINES, cetoprofeno e naproxeno, sendo maior que 80%. Entretanto, compostos como o fenofibrato, atorvastatina, diazepam e claritromicina apresentaram uma remoção de 20%, que foi absorvido pelo lodo. O lodo das estações de tratamento tem como destinação final aterros sanitários ou até mesmo sua aplicação na agricultura, o que gera uma contaminação indireta por esse acúmulo de contaminantes farmacêuticos no material (DEBIASI, 2011).

No caso do tratamento com ozônio combinado ao lodo ativado, alcançou-se uma remoção maior que 99% de carbamazepina e de aproximadamente 98% de venlafaxina, moléculas persistentes nos efluentes (LESTER et al., 2013).

No Brasil o lançamento de efluentes é regulamentado pela Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente Nº 430 de 2011 (CONAMA, 2011), sendo o foco principal do documento a remediação dos parâmetros físico-químicos da água, não existindo um limite para o rejeito de contaminantes emergentes, como os fármacos, na legislação vigente. Apesar de não estabelecer valores para o lançamento de produtos farmacêuticos, a resolução afirma que é proibido o lançamento de Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs), sendo alguns compostos farmacêuticos pertencentes a essa classe, devendo-se assegurar que o efluente não causará ou apresentará potenciais tóxicos aos organismos aquáticos no corpo receptor, de acordo com critérios estabelecidos pelo órgão ambiental competente (COLAÇO, GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015).

No caso do estado de São Paulo, há o controle do lançamento de efluentes pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), que, adicional à RDC Nº430, rege o Decreto nº 8.468 de 1976. Nesse documento é descrito como poluente qualquer composto que possa tornar as águas, o ar ou o solo prejudiciais à saúde ou à

fauna e à flora, constatando-se nesses termos que fica proibida a emissão de efluentes em águas interiores ou costeiras, superficiais ou subterrâneas em desacordo com os padrões estabelecidos pelo documento. Pelo decreto, os efluentes deverão estar dentro das especificações físico-químicas e garantir as concentrações máximas de metais pesados, podendo variar de valor a depender do caso, a critério da CETESB. Neste contexto, os contaminantes farmacêuticos ficam excluídos da lista de poluentes controlados pelo tratamento de águas (CETESB, 2009).

Tecnologias avançadas de tratamento de efluentes, com o objetivo de incrementar a remoção de contaminantes farmacêuticos, têm sido utilizadas especialmente em países desenvolvidos (COLAÇO, GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015). Na Europa, não há uma regulamentação para os parâmetros de tratamento e concentrações permitidas de produtos farmacêuticos em suas águas, mas alguns compostos como o anti-inflamatório diclofenaco, os hormônios estradiol (E2) e etinilestradiol (EE2) e os antibióticos claritromicina, azitromicina e eritromicina estão incluídos na primeira lista de compostos vigiados pela a agência reguladora European Environment Agency (EEA), com o objetivo de facilitar a determinação de medidas para a análise do risco ambiental. Em paralelo, é criada uma legislação para a lidar com compostos perturbadores do sistema endócrino e a adoção do tratamento secundário dos efluentes com oxidação avançada, que se mostrou eficiente na remoção desses contaminantes (EEA, 2018).

Destaca-se também o papel pioneiro da Europa nos estudos focados na relação contaminante-meio ambiente como, por exemplo, o projeto *Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters* (KNAPPE, 2007-2008), que avaliou os impactos dos fármacos no meio aquático, e o projeto *Ecological and Human Health Risk Assessments of Antibiotics and Anti-cancer Drugs Found in the Environment* (PHARMAS, 2011-2014), que analisou os riscos à saúde causados por antibióticos e produtos oncológicos nos ecossistemas.

Nos Estados Unidos, desde 1990, o *U.S. Geological Survey*, instituição científica, multidisciplinar que se dedica ao estudo da topografia, dos recursos naturais e dos desastres naturais que os ameaçam, conduziu diversos estudos de monitoramento para investigar as fontes, a distribuição e os produtos farmacêuticos que contaminavam as

águas nacionais. Apesar dos contaminantes farmacêuticos não estarem incluídos no *Safe Drinking Water Act* (SDWA), documento responsável por definir os padrões de tratamento das águas do país, a agência reguladora *Environmental Protection Agency* (EPA) elabora a cada 5 anos uma lista de compostos ainda não regulamentados no país que se encontram sob sua vigilância, com o objetivo de coletar dados sobre a presença de compostos nas águas e seu impacto ambiental. Atualmente, são contemplados alguns contaminantes farmacêuticos como estradiol e etilestradiol na lista vigente das águas nacionais (POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, 2016). Há também compostos farmacêuticos na *Environmental Protection Agency's Contaminant Candidate List* (CCL), lista de moléculas que estão numa fase mais avançada de análise para serem adicionadas a lista de padronização das águas (EPA, 2017).

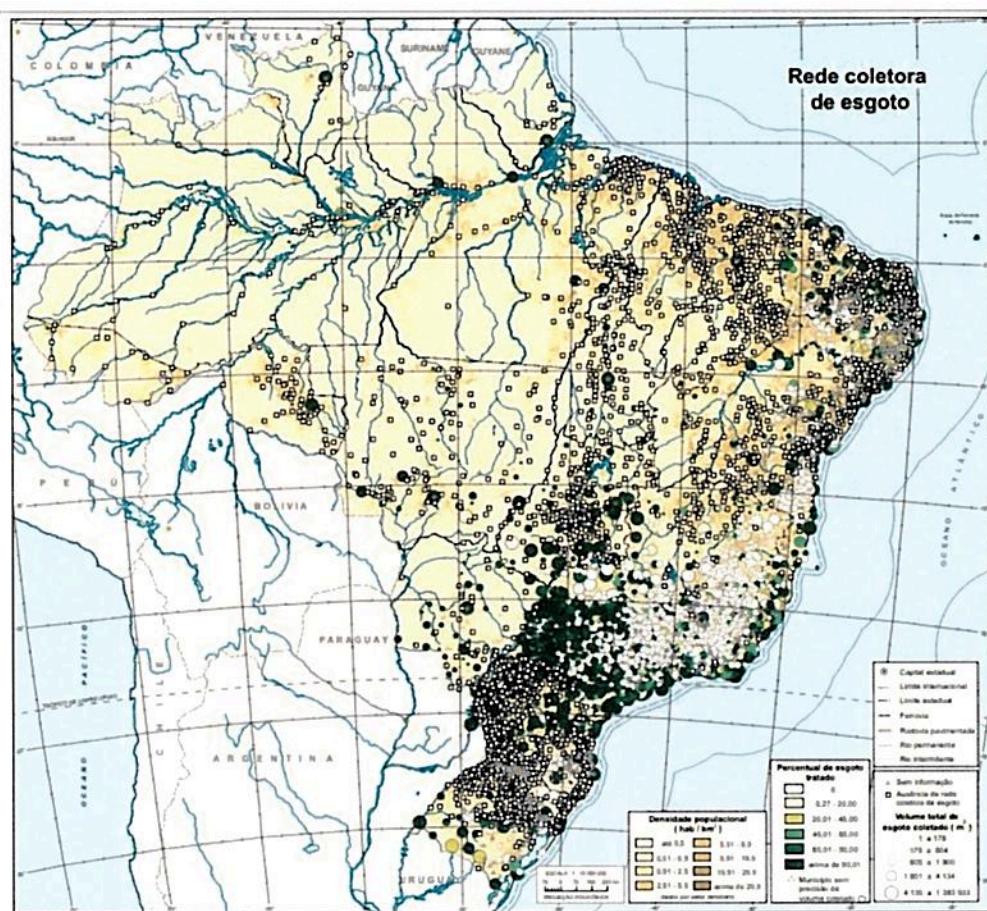
No Canadá, os compostos farmacêuticos são regidos pela *Chemicals Management Plan* (CMP) na seção de *Environmental Impact Initiative* (EII), que tem como propósito a redução do impacto desses produtos à saúde humana e ao meio ambiente. Suas ações têm como base o desenvolvimento de estudos científicos para avaliar seus riscos; planos de ação para a contenção de riscos eminentes; monitoramento das exposições químicas e seus efeitos à saúde e ao meio ambiente. Desde 2006, mais de 4.000 substâncias foram identificadas como nocivas, e 3.200 já foram avaliadas, sendo estabelecida a meta de considerá-las até 2020 (POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, 2016).

Para o tratamento de efluentes, há a legislação federal *Canada's Wastewater Systems Effluent Regulations*, que tem como alvo a remoção de resíduos sólidos e a manutenção dos padrões físico-químicos das águas, mas não especifica os limites de descarte para os contaminantes farmacêuticos em efluentes, apesar de proibir a presença de quaisquer contaminantes em concentrações que possam ser prejudiciais aos peixes e ao meio aquático. Além da legislação federal, existem outras regulamentações, que são geridas por cada município, podendo reavaliar os padrões de qualidade dos efluentes e seus tratamentos. Apesar de a regulamentação deixar os contaminantes farmacêuticos descobertos, o Canadá mantém as concentrações de grande parte dos contaminantes farmacêuticos abaixo dos valores prejudiciais à saúde

humana e ao meio ambiente na região dos Grandes Lagos, local de importância econômica, social e ambiental para o país (POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, 2016).

Quando se trata do Brasil e sua relação com o tratamento de águas, nota-se que seu foco está voltado para o tratamento essencial, uma vez que o saneamento básico ainda é ausente para boa parte da população, o que torna a poluição por micropoluentes um problema secundário. A figura 4 ilustra o número de municípios com rede coletora de esgoto e, quais desses possuem um tratamento, relacionado à densidade populacional da região.

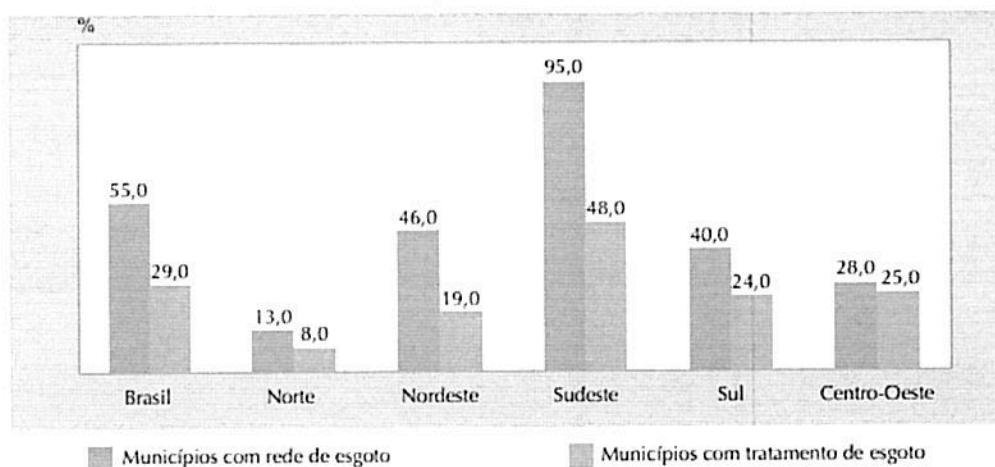
Figura 4 - Redes coletoras de esgoto nos municípios brasileiros.



Fonte: IBGE, 2008

Segundo a última Pesquisa Nacional de Saneamento Básico, realizada pelo IBGE, a rede coletora de esgoto, mostra a desigualdade existente na distribuição desse serviço no território brasileiro, como apresentado no gráfico 2. No caso dos municípios com rede de esgoto, as barras retratam simultaneamente o volume total de esgoto coletado e o percentual de esgoto tratado. Do total de 5.564 municípios, em 2008, apenas 3.069 possuíam rede coletora de esgoto, enquanto o tratamento era realizado em apenas 1.587 municípios, com apenas 51,9% possuíam um órgão fiscalizador da qualidade da água (IBGE, 2008).

Gráfico 2 - Pesquisa de municípios que coletam e tratam esgoto por grandes regiões.



Fonte: IBGE, 2008.

Neste cenário, são discutidos antecedentes relacionados com o consumo de fármacos, a sua presença no esgoto, a baixa capacidade de remoção apresentada pelos sistemas convencionais de tratamento e, consequentemente, sua relação com a contaminação do meio hídrico (COLAÇO, GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015).

Atualmente, o serviço de esgoto e seu tratamento convencional, mostram-se ineficazes para a remoção de grande parte dos contaminantes farmacêuticos e seus metabólitos. O interesse crescente na avaliação e determinação desses compostos nas águas ocorre pelo fato de não estarem inseridos nas legislações nacionais, deixando o meio ambiente e a saúde humana suscetíveis aos efeitos desses compostos.

5. CONCLUSÃO

O evidente crescimento no consumo de produtos farmacêuticos e sua consequente detecção em águas superficiais e subterrâneas demanda uma urgência no entendimento sobre seus efeitos no meio ambiente e o controle das concentrações desses contaminantes em efluentes.

O constante lançamento desses compostos na natureza implica na sua consideração como poluentes pseudo-persistentes e persistentes (POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, 2016), tendo uma toxicidade de curto e longo prazo em organismos não alvo, mesmo em baixas concentrações. Apesar de seu reconhecimento como potencial nocivo à saúde humana e ecossistemas, o conhecimento sobre o comportamento dos contaminantes farmacêuticos e seus impactos ao meio ambiente são insuficientes, sendo pouco monitorados e regulamentados por legislações nacionais e internacionais (CHIFFRE et al., 2016). Com um tratamento tradicional pouco eficaz na remoção desses compostos, faz-se necessário o uso de novas metodologias capazes de eliminá-los, o compartilhamento de experiências e aprendizados de países já mais avançados na busca por novas tecnologias de remoção de contaminantes farmacêuticos da água, como os Estados Unidos e a Europa, com o objetivo de inspirar e nortear países em fases mais iniciais de estudo (UNEP, 2015).

No caso do Brasil, assim como outros países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, é necessária uma preocupação com etapas prévias quando se trata do tratamento de efluentes. Enquanto muitos municípios não possuem uma rede coletora de esgoto e saneamento básico, o tratamento de efluentes torna-se uma questão secundária. Mesmo que o potencial poluente da matriz de esgoto seja conhecido há bastante tempo, novos compostos são constantemente evidenciados, sendo grande parte removida de forma ineficiente pelos sistemas tradicionais de tratamento. Dessa forma, os sistemas de tratamento se tornam obsoletos, antes mesmo de instalados (COLAÇO, GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015).

6. BIBLIOGRAFIA

AUS DER BEEK, T. et al. Produtos farmacêuticos no meio ambiente - ocorrências e perspectivas globais. **Toxicologia e química ambiental**, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016. Disponível:

https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/etc.3339?casa_token=7WidvK_ANsQAAAAA%3AmwHLWNoX_YZqhjnFk_6niKe8iWBMNiRbyi4deMkZMkDeKtrkodDsa0R-zWsor0DBTLph9z5SAmGaap. Acesso: Julho, 2019.

BRASIL. Resolução n.º 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução n.º 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Diário Oficial da União, 2011.

CALDAS, S. S. et al. **Environ Sci Pollut Res** (2013) 20: 5855. Disponível: <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1650-9> <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/etc.3339citeas>. Acesso: Julho, 2019.

CAMPANHA, M. B. et al. - Um estudo de três anos sobre a ocorrência de contaminantes emergentes em um riacho urbano do estado de São Paulo, sudeste do Brasil, **Pesquisa em Ciências Ambientais e Poluição**, 2015, Volume 22, Edição 10, pp 7936–7947. Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-014-3929-x>. Acesso: Julho, 2019.

CETESB - **Decreto nº 8.468, de 08 de setembro de 1976** (Atualizado com redação dada pelo Decreto 54.487, de 26/06/09), Capítulo II, Secão I, II, III - São Paulo, 2009.

CHIFFRE, A. et al. Occurrence of pharmaceuticals in WWTP effluents and their impact in a karstic rural catchment of Eastern France. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 24, p. 25427-25441, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-016-7751-5>. Acesso: Setembro, 2019.

COLAÇO, R., GOMES, E. C., PERALTA-ZAMORA, P. G. Poluição por resíduos contendo compostos farmaceuticamente ativos: aspectos ambientais, geração a partir dos esgotos domésticos e a situação do Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, 2015. Disponível: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewArticle/2906. Acesso: Agosto, 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA – Uso de Medicamentos, **Datafolha – Instituto de Pesquisas**, 2019. Disponível: http://www.cff.org.br/userfiles/file/Uso%20de%20Medicamentos%20-%20Relat%C3%B3rio%20_final.pdf Acesso: Julho, 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA – Farmácias de elite, 2016 Disponível: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=3879> Acesso: Agosto, 2019.

DEBIASE, G. S. Abordagem das diferentes alternativas para destinação de lodos de estações de tratamento de esgotos –Criciúma, SC, 2011. Disponível: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/1026>. Acesso: Agostos, 2019.

DE GARCÍA, S. A. O. et al. 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 Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10646-014-1293-8>. Acesso: Agosto, 2019.

EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY – Indudtrial Wastewater Treatment – Pressures on Europe's Environment, 2018. Disponível: <https://www.eea.europa.eu/publications/industrial-waste-water-treatment-pressures> Acesso: Setembro, 2019.

PIVETTA, G. G. C. C. G. Maria. Presence of emerging contaminants in urban water bodies in southern Brazil. *Journal of water and health*, v. 17, n. 2, p. 329-337, 2019. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942782>. Acesso: Setembro, 2019.

GLOBAL WATER RESEARCH COALITION, International Priority List of Pharmaceuticals for the Water Cycle - ISBN 978-90-77622-19-3, 2008. Disponível: <http://edepot.wur.nl/138086> - Acesso: Julho, 2019.

GÓMEZ-OLIVÁN, L. M. (Ed.). *Ecopharmacovigilance: Multidisciplinary Approaches for Environmental Safety of Medicines*. Springer, 2018. Disponível: http://www.cff.org.br/userfiles/file/Uso%20de%20Medicamentos%20-%20Relat%C3%B3rio%20_final.pdf. Acesso: Julho, 2019.

GUO, J., BOXALL, A., SELBY, K. - Os produtos farmacêuticos representam uma ameaça para os produtores primários?, *Revisões críticas em ciência e tecnologia ambiental*, 45:23, 2565-2610, 2015. DOI: 10.1080 / 10643389.2015.1061873 Disponível: tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F10643389.2015.1061873 Acesso: Agostos, 2019.

HERNANDO, M. D. et al. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, v. 69, n. 2, p. 334-342, 2006 Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039914005006594> – Acesso: Setembro, 2019.

IBGE – Rede Coletora de Esgotos, Atlas de Saneamento, 2011. Disponível: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv53096_cap8.pdf Acesso: Julho, 2019.

K'OREJE, K.O. et al. Padrões de ocorrência de resíduos farmacêuticos em águas residuais, águas superficiais e subterrâneas da cidade de Nairobi e Kisumu, Quênia. *Chemosphere*, v. 149, p. 238-244, 2016. Disponível: <https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859608>. Acesso: Julho, 2019.

KAMBA, P. F. et al. Why regulatory indifference towards pharmaceutical pollution of the environment could be a missed opportunity in public health protection. a holistic view. *Pan African Medical Journal*, v. 27, n. 1, 2017-. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554629/>. Acesso: Julho, 2019.

LESTER, Y. et al. Treating wastewater from a pharmaceutical formulation facility by biological process and ozone. *Water research*, v. 47, n. 13, p. 4349-4356, 2013. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135413004090>. Acesso: Agosto, 2019.

LI, W. C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental pollution*, v. 187, p. 193-201, 2014. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749114000219>. Acesso: Setembro, 2019.

NACWA e ASSOCIATION OF METROPOLITAN WATER AGENCIES – *Pharmaceuticals in the Water Environment*, 2009. Disponível: <https://www.acs.org › policy › briefings › nacwa-paper>. Acesso: Agosto, 2019.

PHARMACEUTICAL INPUT AND ELIMINATION FROM LOCAL SOURCES – KEEP.EU, European Union, 2014. Disponível: <https://www.keep.eu/project/7035/pharmaceutical-input-and-elimination-from-local-sources>. Acesso: Agosto, 2019.

POLLUTION PROBE E A CLEAN WATER FOUNDATION, *Reduzindo o impacto dos produtos farmacêuticos nos Grandes Lagos*, Canadá, 2016. Disponível: <https://www.pollutionprobe.org/wp-content/uploads/112354-1-PP-PharmGreatLakesReport.pdf>. Acesso: Agosto, 2019.

SABESP – *Tratamento de Esgotos*, 2019. Disponível: <http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaold=49>. Acesso: Agosto, 2019.

SANTOS, L. H. M. L. M et al. Contribuição de efluentes hospitalares na carga de produtos farmacêuticos em águas residuais urbanas: identificação de produtos farmacêuticos ecologicamente relevantes. *Ciência do Meio Ambiente Total*, v. 461, p. 302-316, 2013. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713005111> Acesso: Agosto, 2019.

SAUVÉ, S., DESROSIERS, M. A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal*, v. 8, n. 1, p. 15, 2014 Disponível:

<https://bmccchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-153X-8-15>. Acesso: Julho, 2019.

SHaab, H. et al. Environmental contamination by pharmaceutical waste: assessing patterns of disposing unwanted medications and investigating the factors influencing personal disposal choices. *J Pharmacol Pharm Res*, v. 1, n. 1, p. 003, 2018. Disponível: <http://www.thebiomedica.org/articles/jppr.003.pdf>. Acesso: Agosto, 2019.

STARLING, M. C. V., AMORIM, C; C., LEÃO, M. M. D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. *Journal of hazardous materials*, v. 372, p. 17-36, 2019 Disponível: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.jhazmat.2018.04.043>. Acesso: Julho, 2019.

SUI, Q. et al. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: a review. *Emerging Contaminants*, v. 1, n. 1, p. 14-24, 2015. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405665015300020>. Acesso: Julho, 2019.

THOMAS, K. V. et al. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. *JAWRA Journal of the American Water Resources Association*, v. 50, n. 2, p. 302-308, 2014 Disponível: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jawr.12164>. Acesso: Julho 2019.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – Difícies de remover, fármacos, cosméticos e outros compostos contaminam recursos hídricos – Ciências Ambientais, *Jornal da USP*, 2019. Disponível: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-ambientais/dificies-de-remover-farmacos-cosmeticos-e-outros-compostos-contaminam-recursos-hidricos/>. Acesso: Setembro, 2019.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME - Good Practices for Regulating Wastewater Treatment: *Legislation, Policies and Standards Copyright @*, 2015. Disponível: <https://www.waterlex.org/new/wpcontent/uploads/2014/11/GoodPracticesforRegulatingWastewater.pdf>. Acesso:

VERLICCHI, P. et al. Efluentes hospitalares: investigação das concentrações e distribuição de produtos farmacêuticos e avaliação de riscos ambientais. *Ciência do Meio Ambiente total*, v. 430, p. 109-118, 2012. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969712005876?via%3Dihub>. Acesso: Agosto, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Pharmaceuticals in Drinking-water Public Health and Environment Water, Sanitation, Hygiene and Health, 2011, Disponível: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_20110601.pdf Acesso: Junho, 2019.

YAKUBU, O. Efluente farmacêutico de águas residuais - fonte de contaminantes de interesse emergente: Fitotoxicidade do metronidazol em soja (*Glycine max*). **Tóxicos**, v. 5, n. 2, p. 10, 2017. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606667/> Acesso: Agostos, 2019.

Ramal, B. Siashawer

Data e assinatura do aluno(a)

Elizabeth S Vasconcelos

Data e assinatura do orientador(a)