



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

IG/ IB/ IQ/ FACE-ECO/ CDS

CURSO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS

**AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL RELACIONADO À OCORRÊNCIA DE  
FÁRMACOS E PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL EM ÁGUAS  
SUPERFICIAIS BRASILEIRAS**

VIVIANE PORTELA DOS SANTOS

BRASÍLIA, 05 DE JULHO DE 2017



VIVIANE PORTELA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL RELACIONADO À OCORRÊNCIA DE  
FÁRMACOS E PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL EM ÁGUAS  
SUPERFICIAIS BRASILEIRAS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Ciências Ambientais da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel em Ciências Ambientais, sob orientação do Dr. Fernando Fabríz Sodré.

BRASÍLIA - DF, 05 DE JULHO DE 2017

PORTELA, Viviane.

Avaliação de risco ambiental relacionado à ocorrência de fármacos e produtos de higiene pessoal em águas superficiais brasileiras.

Orientação: Fernando Fabriz Sodré

63 páginas.

Projeto final em Ciências Ambientais – Consórcio IG/ IB/ IQ/ FACE-ECO/ CDS – Universidade de Brasília.

Brasília – DF, 2017.

1. Fármacos – 2. Produtos de higiene pessoal – 3. Avaliação de risco - 4. MEC – 5. PNEC – 6. Risco Ambiental – 7. Águas superficiais brasileiras.

**AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL RELACIONADO À OCORRÊNCIA DE  
FÁRMACOS E PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL EM ÁGUAS  
SUPERFICIAIS BRASILEIRAS**

Viviane Portela dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fabríz Sodré

Brasília - DF, 05 de Julho de 2017

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Fabríz Sodré (Orientador)

Instituto de Química da Universidade de Brasília

---

Prof. Dr. Saulo Rodrigues Pereira Filho (Avaliador)

Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília

---

Prof. Dr. Pedro Henrique Zuchi da Conceição

Departamento de Economia da Universidade de Brasília

## **Agradecimentos**

Acima de tudo, a Deus, porque por Ele e para Ele são feitas todas as coisas. E pela Sua infinita Graça por ter me agraciado com o Dom da Fé.

A toda minha família, em especial minha mãe, por me compreender diante da pouca atenção e ausências ao longo desse curso.

Aos meus avós, Tomás e Zulmira, por terem sido minhas âncoras desde minha infância. Minha vó, por sua célebre frase: “estudar não leva ninguém a lugar algum ...”, e meu avô, com intenções de afrontá-la, sempre me dizendo: “estude, pois sem estudo não se chega a lugar algum”. E cá estou eu!

Ao meu orientador, Fernando Sodré, por ter aceitado me orientar com todo seu ilustre conhecimento.

Aos meus amados professores de Ensino Médio; Pedro Paulo, Ronaldo Chaves, Viviane Holanda e demais, por terem sido fonte de inspiração desde o primeiro dia de aula!

Aos meus tios, Nilza e Luz, por terem sido os ombros nos quais me permitiram ficar em pé, o que me proporcionou ver e chegar até aqui.

À Jéssica, Laynara e Joubert. Jéssica por ter me conduzido ao professor Fernando, diante de toda minha indecisão de final de curso, Laynara por sempre estar pronta a responder minhas mensagens e Joubert por sua parceria desde o início do curso.

Às amigas Nayara e Rejane, ainda que longe, estão sempre presentes em meu coração.

Aos professores Pedro Zuchi e Jorge Nogueira, por serem professores de excelência, acreditar tanto no curso de Ciências Ambientais e em nós, alunos.

Ao Professor João Nildo Vianna do Centro de Desenvolvimento Sustentável da UnB, meu profundo agradecimento por ter me concedido a oportunidade de fazer intercâmbio em Moçambique.

A todos os professores pela transmissão do conhecimento e histórias compartilhadas.

À Elaine, secretária do curso de Ciências Ambientais, e Cleriane, secretária do Instituto de Geologia, por todo precioso atendimento e amizade.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram com minha caminhada até aqui.

## RESUMO

Produtos de origem farmacêutica em águas superficiais, subterrânea e de consumo direto, tem sido, ao longo das últimas décadas, uma das principais preocupações da comunidade científica. Estudos apontam que o aumento da expectativa de vida, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tem levado ao crescimento da demanda por essas substâncias e sua consequente liberação para o meio ambiente. As estações de tratamento de esgoto (ETE) são apontadas como a principal via de contaminação desses corpos aquáticos. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar a ocorrência de risco a biota de 26 compostos farmacêuticos pertencentes a 8 classes terapêuticas distintas. Dentre esses compostos estão; os *antibióticos* (amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina, sulfametoxazol, oxitetraciclina, tetraciclina e trimetoprim), *anti-inflamatórios* (ácido acetilsalicílico - AAS, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol), *anti-depressivo* (carbamazepina), *anti-helmíntico* (mebendazol), *ansiolítico* (diazepam), *betabloqueadores* (atenolol, metoprolol, propranolol e losartana) *est imulante* (caféina), e *produto de higiene pessoal - PHP* (triclosan, galaxolide e tonalide). Essa avaliação de risco é feita por meio da relação entre os valores de MEC (do inglês *Measured Environmental Concentration*), e PNEC (do inglês, *Predicted No Effect Concentration*). Os valores de MEC são referentes às concentrações que foram medidas. Todos os valores de MEC aqui utilizados foram reportados de estudos em que houve quantificação desses compostos em águas superficiais brasileiras. Quanto aos valores de PNEC, foram obtidos em referências internacionais. Quando não foram encontrados valores de PNEC já devidamente calculados, esse estudo calculou por meio dos dados já existentes nessa literatura. Os resultados da razão MEC/PNEC podem ser: menor que 0,1, entre 0,1 e 1,0 e maior do que 1,0, classificados respectivamente como; ausência de risco, possível risco e ocorrência de risco aos organismos aquáticos. Nesse estudo os antibióticos e os PHP são os que mais apresentaram risco à biota com 55% e 60,5%, respectivamente. Os anti-inflamatórios apresentaram 41,9% de possível risco. Esses resultados estão longe de representar a vasta extensão do território brasileiro, mas apontam para a necessidade de nossa legislação criar ferramentas que vão além de estabelecer limites quanto a análises físico e química, tais como demanda bioquímica de oxigênio (DBO), demanda química de oxigênio (DQO), concentrações de metais e fração de sólidos orgânicos e inorgânicos, para fins de assegurar os ecossistemas aquáticos.

**Palavras-chaves:** Fármacos; Produtos de higiene pessoal; Avaliação de risco; MEC; PNEC; Risco Ambiental; Águas superficiais brasileiras

## ABSTRACT

Products of pharmaceutical origin in surface water, groundwater and direct consumption have been, over the last decades, one of the main concerns of the scientific community. Studies indicate that the increase in life expectancy in developed and developing countries has led to an increase in the demand for these substances and their consequent release to the environment. The sewage treatment plants (ETS) are indicated as the main route of contamination of these aquatic bodies. Therefore, the objective of this study is to evaluate the occurrence of biota risk of 26 pharmaceutical compounds belonging to 8 different therapeutic classes. Among these compounds are; (Amoxicillin, azithromycin, cephalexin, ciprofloxacin, erythromycin, norfloxacin, sulfamethoxazole, oxytetracycline, tetracycline and trimethoprim), anti-inflammatories (acetylsalicylic acid - diclofenac, ibuprofen, naproxen and paracetamol), antidepressant (carbamazepine), anti (Beta-blockers) (atenolol, metoprolol, propranolol and losartan) are immunosuppressants (caffeine), and personal hygiene products - PHP (triclosan, galaxolide and tonalide). This risk assessment is based on the relationship between MEC (Measured Environmental Concentration), and PNEC (Predicted No Effect Concentration) values. The ECM values refer to the concentrations that were measured. All MEC values used here were reported from studies in which these compounds were quantified in Brazilian surface waters. Regarding the PNEC values, they were obtained in international references. When no PNEC values were already calculated, this study calculated using the data already available in this literature. The results of the MEC / PNEC ratio can be: less than 0.1, between 0.1 and 1.0 and greater than 1.0, respectively classified as; Absence of risk, possible risk and occurrence of risk to aquatic organisms. In this study antibiotics and PHP were the ones that presented the highest risk to biota with 55% and 60.5%, respectively. The anti-inflammatories presented a 41.9% risk. These results are far from representing the vast extent of Brazilian territory, but point to the need for our legislation to create tools that go beyond setting limits for physical and chemical analysis, such as biochemical oxygen demand (BOD), chemical oxygen demand (COD), metal concentrations and fraction of organic and inorganic solids, to ensure aquatic ecosystems.

**Keywords:** Drugs; Personal hygiene products; Risk assessment; MEC; PNEC; Environmental Risk; Brazilian surface waters

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Crescimento populacional brasileiro e a venda de produtos farmacêuticos no mercado. O aumento da população brasileira acompanhado das vendas no mercado farmacêutico nos últimos 13 anos. O crescimento populacional brasileiro é relatado como milhões de pessoas por ano e as vendas de produtos farmacêuticos são indicadas por bilhões de unidades de caixas vendidas por ano. (Adaptado de Quadra et al. 2016)..... 16
- Figura 2.** Esquema das possíveis rotas percorridas por contaminantes desde a produção / consumo até os corpos hídricos. Adaptado de (Adaptado de Bila e Dezotti, 2003)..... 19
- Figura 3.** Distribuição geral dos estados brasileiros em que foram encontrados estudos sobre FPHP em águas superficiais. O mapa identifica de forma gradual a distribuição dessas amostras no país. .... 31
- Figura 4.** Distribuição das concentrações de compostos farmacêuticos, de acordo com a classe terapêutica, encontradas em águas superficiais no Brasil. O gráfico mostra todas as amostras em que houve quantificação do analito. O espaçamento vertical das colunas mostra a semelhança entre os valores das amostras e/ou disparidade desses dados..... 34
- Figura 5.** Distribuição dos resultados da avaliação de risco, de acordo com as classes terapêuticas, utilizando as concentrações MEC e os menores valores de PNEC encontrados na literatura. As linhas horizontais delimitam as faixas de risco. .... 38
- Figura 6.** Distribuição dos antibióticos de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC). .... 40
- Figura 7** Distribuição dos PHPs, de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC)..... 41
- Figura 8.** Distribuição dos anti-inflamatórios de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC)..... 43
- Figura 9.** Classes terapêuticas com a presença da cafeína e de todos os compostos que ficaram abaixo dos limites de classificação de riscos ambientais oferecidos a biota de acordo com o quociente de risco aplicado (MEC/PNEC)..... 44

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Valores mínimos de PNEC encontrados na literatura referente a cada composto selecionado e utilizados na Avaliação de Risco. .... | 26 |
| <b>Tabela 2.</b> Ocorrência de amostras acima dos limites de quantificação de contaminantes emergentes em águas superficiais brasileiras. ....    | 32 |
| <b>Tabela 3.</b> Resultados de todos os compostos encontrados em águas superficiais no Brasil e avaliação de risco das amostras positivas .....   | 37 |

## LISTA DE ACRÔNIMOS

|        |  |
|--------|--|
| AAS    | <b>Ácido Acetilsalicílico</b>  |
| <hr/>  |  |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                 |
| CE     | Contaminantes Emergentes   |
| CETESB | Companhia Ambiental do Estado de São Paulo                               |
| CONAMA | Conselho Nacional do Meio Ambiente                                       |
| EC50   | Effective Concentration  |
| ECOSAR | Programa de Classe de Relacionamento de Atividade de Estrutura Ecológica |
| EPA    | Environmental Protection Agency  |
| ETE    | Estação de Tratamento de Esgoto  |
| FA     | Fator de Avaliação   |
| FPHP   | Fármacos e Produtos de Higiêne Pessoal                                   |
| LD     | Limite de Detecção   |
| LOEC   | Lowest Observed Effect Concentration                                     |
| LQ     | Limite de Quantificação  |
| MEC    | Mensured Effect Concentration  |
| NOEC   | No Observed Effect Concentration   |
| PEC    | Probable Effect Concentration  |
| PNEC   | Predicted Non Effect Concentration                                       |
| RQ     | Risk Quocient  |
| SSD    | Species Sensitivity Distributions  |
| USGS   | United States Geological Survey  |
| WHO    | World Health Organization  |

## Sumário

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introdução .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>Capítulo 1 - Contaminantes Emergentes .....</b>  | <b>14</b> |
| 1.1 Produtos Farmacêuticos e de Higiêne Pessoal - PFHP.....                                     | 14        |
| 1.2 Fontes e Comportamento dos FPHP em Águas Superficiais .....                                 | 18        |
| 1.3 Efeitos dos FPHP sobre a Biota.....   | 20        |
| 1.3.1 Persistência .....  | 20        |
| 1.3.2 Bioacumulação .....   | 21        |
| 1.3.3 Toxicidade.....   | 22        |
| 1.4 Valores de PNEC na Avaliação de Risco Ambiental dos FPHP .....                              | 23        |
| 1.4.1 Cálculo do PNEC .....   | 24        |
| 1.4.2 PNEC para os Fármacos Estudados .....   | 26        |
| <b>Capítulo 2 – Avaliação de Risco Ambiental das Concentrações</b>                              |           |
| <b>Quantificadas em Águas Superficiais no Brasil.....</b>                                       | <b>29</b> |
| 2.1 Níveis de Classificação de Risco.....   | 31        |
| 2.2 Valores das Concentrações Encontradas no Brasil de Acordo com as Classes Terapêuticas ..... | 32        |
| 2.3 Avaliação de Risco (Comparação MEC/PNEC).....   | 37        |
| 2.3.1 Antibióticos .....  | 39        |
| 2.3.2 Produtos de Higiêne Pessoal - PHP .....   | 41        |
| 2.3.3 Anti - Inflamatórios .....  | 42        |
| 2.3.4 Estimulante, Betabloqueadores, Anti-Depressivo, Anti -Helmíntico e Ansiolítico .....      | 44        |
| <b>Conclusões .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>Referência Bibliográfica .....</b>   | <b>48</b> |

## Introdução

Contaminantes emergentes (CE) ao longo dos últimos anos têm sido um dos principais temas de debate e desafios enfrentados por agências governamentais (ambientais) responsáveis pela gestão de recursos hídricos em diversos países no mundo (WHO/IPCS, 2002; CETESB, 2013; EPA, 2016; USGS, 2017). Essa nova classe de contaminantes incluem os fármacos e produtos de higiene pessoal (FPHP), hormônios naturais e sintéticos. Segundo a EPA (Environmental Protection Agency), agência responsável por estabelecer regulamentos com a finalidade de proteger a saúde ambiental e humana dos norte-americanos, esses contaminantes têm sido cada vez mais detectados em baixos níveis em águas superficiais e há preocupação de que esses compostos possam ter impacto na vida aquática e demais ecossistemas adjacentes (Daughton et al. 1999; Stumpf et al. 1999; Jos et al. 2003; Al-Odaini et al. 2010; Martínez et al. 2013; Ashfaq et al. 2017).

Diversos estudos em alguns países do mundo mostram a distribuição dessas substâncias em corpos hídricos, em geral entre ( $\text{ng/L}^{-1}$ ) e ( $\mu\text{g/L}^{-1}$ ) (Wiegel et al. 2004 – Alemanha; Wuersch et al. 2005 – Suíça; Locatelli et al. 2011 - Brasil; Giraud et al. 2013 – França; Kiguchi et al. 2016 – Japão; Wang et al. 2017 - China).

Dutra (2016), em seu trabalho de conclusão de curso, investigou os riscos ambientais dos hormônios estrona, estradiol, estriol e etinilestradiol em águas superficiais do Brasil através da compilação de dados das concentrações dessas substâncias em corpos hídricos e comparando-as com valores individuais de PNEC disponíveis em literatura especializada em CEs.

Portanto, esse estudo complementa, na linha de pesquisa relacionado a ocorrência de CE no país, o trabalho de Dutra (2016) por meio da avaliação de risco de 26 compostos farmacêuticos pertencentes a 8 grupos terapêuticos encontrados em águas superficiais do Brasil. Dentre eles, os *antibióticos* (amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina, sulfametoxazol, oxitetraciclina, tetraciclina e trimetoprim), *anti-inflamatórios* (ácido acetilsalicílico - AAS, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol), *anti-depressivo* (carbamazepina), *anti-helmíntico* (mebendazol), *ansiolítico* (diazepam), *betabloqueadores* (atenolol, metoprolol, propranolol e losartana) *estimulante* (caféina), e *produto de higiene pessoal - PHP* (triclosan, galaxolide e tonalide).

Esses FPHP têm surgido em ambientes aquáticos urbanos devido ao aumento significativo do consumo de medicamentos (e posterior excreção) principalmente aqueles vendidos sem prescrição médica. Em zonas onde há a presença de esgoto bruto e efluente de estações de tratamento de esgoto (ETE), considera-se que estas sejam potenciais fontes de contaminação direta de corpos hídricos superficiais. Por serem considerados como CE, ainda não há uma legislação específica brasileira que monitore os níveis de concentrações dessas substâncias nos sistemas hídricos. Cabe então, às instituições de pesquisa a formulação de metodologias que identifiquem essas substâncias, estruturando assim, um banco de dados acerca da distribuição, níveis de concentrações e efeitos adversos sobre a vida de organismos aquáticos para fins de que haja efeito em relação na legislação ambiental brasileira.

A avaliação de risco desses fármacos sobre os organismos aquáticos pode ser efetuada por meio da relação de concentrações de MEC (do inglês *Measured Environmental Concentration*) e PNEC (do inglês *Predicted No Effect Concentration*). Esses valores são obtidos por meio de testes empíricos ou por meio do levantamento de dados já existentes na literatura.

Assim, esse estudo objetivou compilar os dados de MEC de estudos realizados em águas superficiais do Brasil e, por conseguinte, comparar com os valores de PNEC encontrados na literatura. Pois, admite-se como hipótese que as concentrações investigadas no país estejam acima dos limites considerados nocivos aos organismos aquáticos.

## Capítulo 1 - Contaminantes Emergentes

De acordo com Moreira e Gonçalves (2011) os CEs são substâncias potencialmente tóxicas, cujos efeitos e a presença no meio ambiente ainda são pouco conhecidos. Sendo assim, ainda não se estabeleceram programas de monitoramento de rotina ou normas legislativas ambientais que controlem a presença dessas substâncias em ambientes aquáticos. Ressaltam ainda que o termo “emergente” se dá devido aos novos conhecimentos adquiridos (avanços tecnológicos) no ramo da química ambiental, o que tem proporcionado trazer à luz os efeitos adversos provocados por essas substâncias químicas aos organismos. Assim, à medida que novas técnicas analíticas foram desenvolvidas e melhoradas, concentrações de até  $\text{ng/L}^{-1}$  mostram-se capazes de serem detectadas e quantificadas a ponto de levantar a preocupação da comunidade científica (Beretta et al. 2014).

Os tópicos seguintes são dedicados à abordagem de compostos farmacêuticos (objeto do presente estudo) e a conexão desses compostos com os ecossistemas aquáticos. Demonstra como eles tendem a se comportar uma vez em contato com os organismos desses ecossistemas e quais os principais efeitos provocados por essas substâncias no meio ambiente.

### 1.1 Produtos Farmacêuticos e de Higiêne Pessoal - PFHP

Em termos conceituais, fármacos, de acordo com a ANVISA<sup>1</sup>, são substâncias químicas que são princípio ativo de um medicamento. Ou seja, substâncias com a capacidade de produzir os efeitos desejados no organismo.

O crescimento da indústria farmacêutica no mundo emergiu a partir da Primeira Guerra Mundial, nos anos 30, quando após esse evento, surgiu o novo termo “Era tecnológica”, período em que o interesse militar passou a ser fator dominante no desenvolvimento de novas rotas sintéticas e na produção de novos compostos (Raimundo, 2007). A partir da segunda metade do século XX, a oferta e demanda por esses produtos levou ao incremento, no ambiente, de grandes quantidades de diversos compostos químicos provenientes de descargas industriais e de várias outras atividades antrópicas nos diversos compartimentos ambientais. Nesse período,

---

<sup>1</sup> ANVISA - Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998

dado o ritmo acelerado em que vinha ocorrendo o crescimento populacional e a consequente pressão sobre os recursos naturais, diversos movimentos ambientais, principalmente a partir da década de 60, começaram a surgir, de forma a alertar a sociedade sobre as ameaças iminentes que até então já estavam surgindo e poderiam ser acentuadas se as sociedades não alterassem o comportamento em relação a utilização desses recursos naturais, dentre eles, principalmente os recursos hídricos (NEPA, 1969; PNMA, 1981).

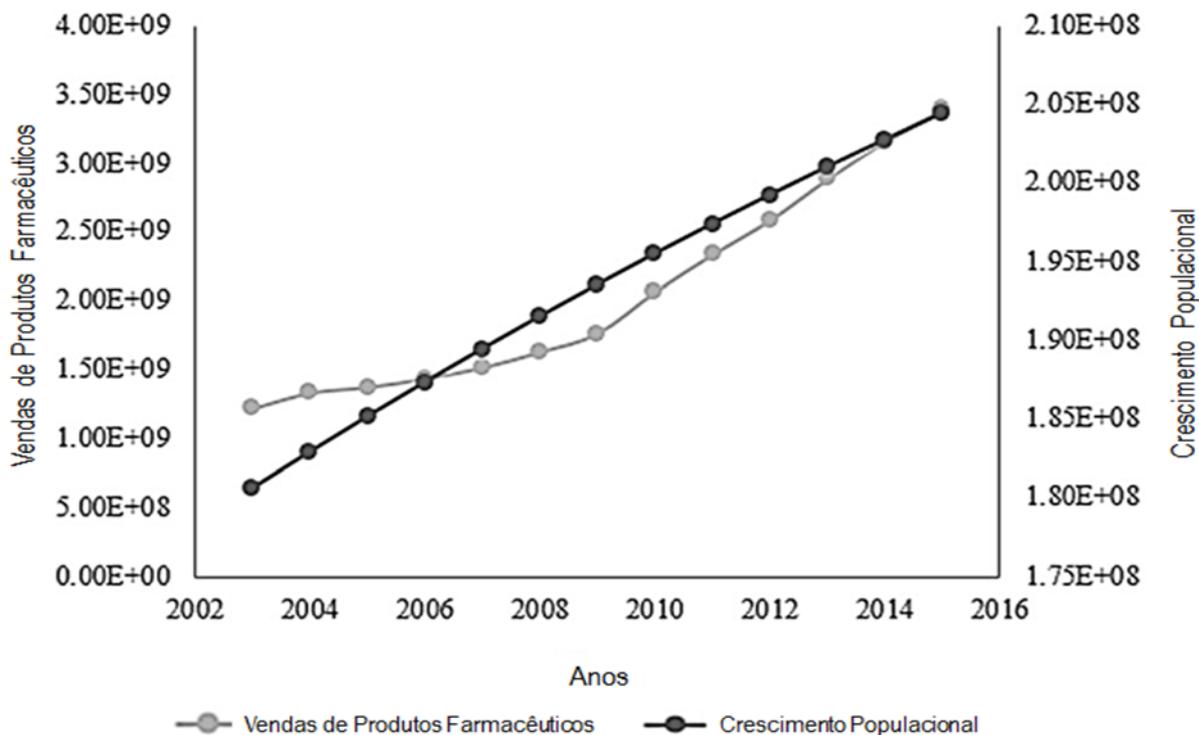
As tendências de 1985 a 1999 já indicavam que o valor da produção de medicamentos tinha crescido quatro vezes mais rapidamente do que a renda mundial. Estando essa produção concentrada altamente em países industrializados (WHO EMHPIP, 2017). No ano de 2005, dados informavam que em torno de 85.000 agentes químicos eram produzidos e utilizados nos países desenvolvidos, dos quais 2.800 eram considerados de alto volume de produção (acima de 500.000 kg por ano). Menos de 45% desses tinham sido submetidos a testes toxicológicos básicos, e menos de 10% foram estudados quanto a efeitos tóxicos sobre organismos em desenvolvimento (Da Silva e Fruchtengarten, 2005).

Atualmente, o consumo farmacêutico global prevê um crescimento em que os Estados Unidos e a União Europeia (Alemanha, França, Reino Unido, Itália e França) serão responsáveis por 67% dos gastos totais com medicamentos em 2017, contribuindo para o crescimento de 59% do consumo até este ano, isso sem contar a China, que visa atingir uma cobertura de saúde universal até 2020 (IMS Health, 2017).

No Brasil, de acordo com Novato (2015), mesmo com a desaceleração da nossa economia nos últimos anos, o setor farmacológico caminha a passos largos. Entre 2007 a 2013, o país saltou da décima para sexta colocação no mercado farmacêutico mundial e a estimativa é de que em 2017 o país chegue ao quarto lugar ficando atrás somente de Estados Unidos, China e Japão. A região sudeste é responsável pela maior parte do comércio desses produtos.

O crescimento populacional é um dos fatores responsáveis pelo aumento do consumo desses medicamentos. No Brasil, este consumo aumenta proporcionalmente ao crescimento populacional ao longo do tempo (**Figura 1**). Outro fator importante relacionado a essa expansão da população, é o aumento da expectativa de vida. O sistema imunológico da população mais velha não funciona tão bem quanto da população jovem, logo, há maior a incidência de doenças

crônicas (Linjakumpu et al., 2002, Tummala et al., 2010) apud (Quadra et al. 2016). O que leva ao fato de que a população mais velha é responsável por grande parte do consumo



**Figura 1.** Crescimento populacional brasileiro e a venda de produtos farmacêuticos no mercado. . O aumento da população brasileira acompanhado das vendas no mercado farmacêutico nos últimos 13 anos. O crescimento populacional brasileiro é relatado como milhões de pessoas por ano e as vendas de produtos farmacêuticos são indicadas por bilhões de unidades de caixas vendidas por ano (Adaptado de Quadra et al. 2016).

Dessa forma, produtos farmacêuticos são considerados hoje CE, *primeiro*, como mostra os dados acima, pela grande proporção com que eles vêm sendo produzidos e inseridos no meio ambiente; *segundo*, pela diversidade de classes de drogas que a indústria farmacêutica vêm produzindo com propósitos específicos e enormes variações de propriedades físico – química na estrutura desses componentes, que são utilizados tanto em seres humanos quanto em animais (Monteiro e Boxall 2010; Williams e Brooks 2012) apud (Quadra et al. 2016). Sendo ainda que, a maioria destes, são sólidos projetado como sais para melhorar a solubilidade em água e conseqüente biodisponibilidade e, portanto, podem estar presentes no meio ambiente na forma sólida ou na forma dissolvida. (Monteiro e Boxall 2010; Boxall e Ericson 2012) apud (Quadra et al. 2016). *Terceiro*, pelas taxas contínuas pelas quais os organismos aquáticos são colocados em contato constantemente ao longo da vida (Nash et al 2004; Amwa e NACWA 2010; Petrovic et al. 2005) apud (Quadra et al. 2016); e *quarto*, por não terem uma regulação

específica onde há regras de monitoramento quanto a presença dessas substâncias em ambientes aquáticos.

Dentre as classes de fármacos disponíveis no mercado e seus respectivos compostos considerados CE's principalmente em termos de abundância no consumo e que são encontrados com frequências em estudos na literatura, em ordem decrescente, estão os: anti-inflamatórios (ibuprofeno, diclofenaco e paracetamol), anti-depressivos (carbamazepina), antilipêmicos, antibióticos (de uso humano e veterinário), hormônios e esteroides, além de componentes presentes em protetores solares, produtos de higiene pessoal como fragrâncias contendo grupos nitro e ftalatos, inseticidas repelentes e anti-sépticos, bem como os surfactantes amplamente utilizados no consumo doméstico (Raimundo, 2007).

Para Raimundo (2007), os compostos ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol e o AAS são tidos na literatura como os mais abundantes no quesito de consumo, presença em águas superficiais e ETEs. Destes, o ibuprofeno sendo o terceiro mais utilizado no mundo (porém, em menor proporção no Brasil).

Raimundo (2007) ressalta ainda as duas formas enantioméricas R (inativa) e S (ativa) que o ibuprofeno pode ser encontrado, e diz que seu efeito farmacológico se dá exclusivamente na forma (S). Diz que, uma vez esse composto no organismo humano, ou outros mamíferos, pode ocorrer a inversão quiral da forma enantiomérica (R) para a (S), onde esta última forma é excretada em maiores quantidades e degradada mais rapidamente uma vez em contato com efluentes domésticos e águas superficiais (Buser et al. 1999) apud (Raimundo, 2007). Isso significa que dos diversos compostos químicos existentes hoje em dia, todos possuem propriedades físico-química específica em suas composições que determinam se eles serão e como serão tóxicos uma vez em contato com o meio ambiente.

## 1.2 Fontes e Comportamento dos FPHP em Águas Superficiais

A contaminação de ambientes de água doce (superficiais e subterrâneas), por resíduos farmacêuticos se dá por meio de vias como: emissão desses resíduos durante os processos de fabricação; excreção de animais (medicamentos veterinários) diretamente no meio ambiente; lixiviação de aterros sanitários (que recebem esses componentes devido a descartes errôneos, diretamente em lixos domésticos, que tem como ponto final os “lixões” a céu aberto); pulverização de campos agrícolas (inserção direta de inseticidas nos sistemas aquáticos por meio de escoamento); e por excreção do corpo humano (que após haver consolidado os devidos fins terapêuticos do medicamento no corpo humano, há liberação para tanques sépticos ou vias de tratamento de esgotos – ETE) (Caliman e Gavrilesco, 2009).

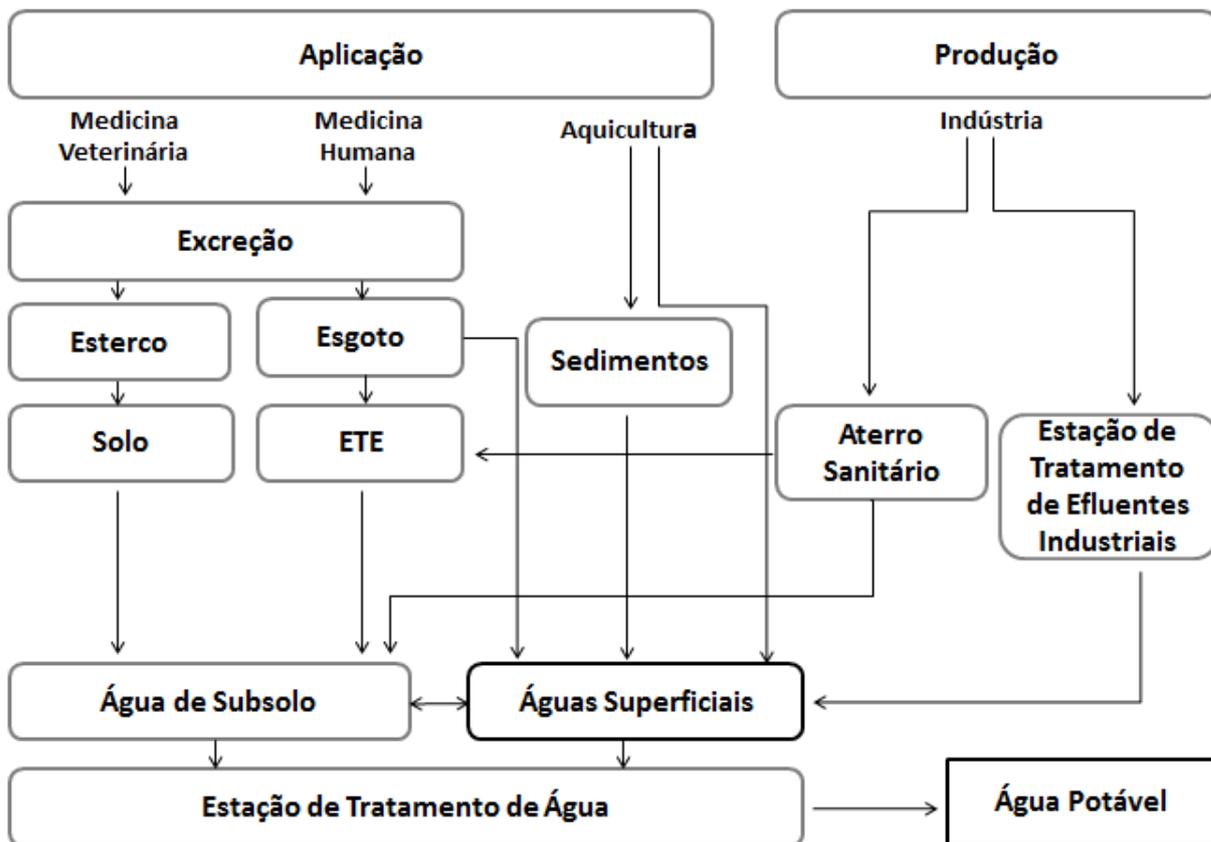
De acordo com Sodré et al. (2007), o principal fator que determina a ocorrência de fármacos em águas superficiais são os efluentes dessas ETE, ou no caso de países subdesenvolvido ou em desenvolvimento, o esgoto bruto despejado nos corpos aquáticos receptores. A literatura ainda faz menção ao uso de lodos digestivos provenientes dessas ETE e esterco como fertilizantes na agricultura, como uma das principais fontes de contaminação.

Estudos apontam que todos os dias, cerca de 2 milhões de toneladas de esgoto, resíduos industriais e agrícolas são despejados em corpos hídricos superficiais em todo mundo. E que, em âmbito mundial, até 2008, cerca de 2,5 bilhões de pessoas viviam sem saneamento melhorado. A falta de saneamento adequado é uma das formas mais significativas de poluição e contaminação dos corpos hídricos superficiais (Daughton e Ternes, 1999; UNWWAP 2003; UNICEF WHO, 2008 apud Ross, 2010).

As propriedades químicas desses componentes possibilitam a capacidade de persistir nas etapas de tratamentos dessas ETEs e, conseqüentemente, de serem detectados (com

concentrações variando de ng/L a µg/L) em águas a jusante do descarte desses efluentes (Ebele et al. 2016).

As possíveis rotas que esses contaminantes podem percorrer, uma vez em contato com o meio ambiente, pode ser observado na **Figura 2**.



**Figura 2.** Esquema das possíveis rotas percorridas por contaminantes desde a produção / consumo até os corpos hídricos. (Adaptado de Bila e Dezotti, 2003).

Segundo a literatura, uma vez que esses compostos foram ingeridos pelo organismo humano e produziram seus efeitos metabólicos, eles podem ser excretados em sua forma original, como metabólitos ou hidrolisados. Podem ainda estar conjugados com moléculas polares como glicuronídeos, conjugados que são facilmente clivados disponibilizando substâncias farmacologicamente ativas nos esgotos domésticos

De acordo com Richardson *et al.* (1985) apud Bila e Dezotti (2003), os destinos possíveis dos fármacos no meio ambiente podem ser considerados como: biodegradáveis (mineralizados a gás carbônico e água, como exemplo, o ácido acetilsalicílico – AAS); parcialmente biodegradáveis (passa por processos metabólicos, no entanto não se degradam totalmente, restando traços no meio ambiente, a exemplo, as penicilinas); e por fim, os

persistentes (que se acumulam na biota, sedimentos, como exemplo, o clofibrato, que é um antilipêmico).

### **1.3 Efeitos dos FPHP sobre a Biota**

Os resíduos farmacêuticos ainda que encontrados no ambiente em baixas concentrações (ng –  $\mu\text{g L}^{-1}$ ), quando detectados, geram grande preocupação, uma vez que são substâncias biologicamente ativas que podem desencadear efeitos fármaco-dinâmicos em organismos aquáticos que possuem receptores enzimáticos compatíveis (Fent e Weston, 2006; Bound e Voulvoulis, 2004) apud (Melo et al. 2009). Logo, a presença desses compostos em águas superficiais pode vir a comprometer o equilíbrio dos ecossistemas que dependem direta e indiretamente desse recurso para existência.

#### **1.3.1 Persistência**

As propriedades físico-química (polaridade, hidrofobicidade ou hidrofília, coeficiente de partição octanol / água (log Kow)) dos produtos farmacêuticos e as etapas e tecnologias utilizadas nas estações de tratamento de águas residuais, faz com que apenas parte desses resíduos farmacêuticos sejam retidos nesses processos de tratamento, restando uma quantidade de fármacos, com seus princípios ativos, sendo liberados constantemente nas bacias hidrográficas das regiões adjacentes a essas estações de tratamento.

Ebele et al. (2016) dizem que embora nem todos os FPHP sejam persistentes, sua utilização contínua e em grande escala provocam o efeito dos “pseudo-persistentes”. Isso significa que mesmo que sejam facilmente biodegradados, descargas constantes podem afetar a capacidade de depuração do ambiente receptor desses resíduos. Como exemplo citado acima, o ibuprofeno, terceiro fármaco mais utilizados no mundo, o paracetamol e AAS (ácido acetil salicílico) que, ainda que sendo considerados de baixa persistências e facilmente biodegradados, são constantemente encontrados em águas superficiais em diversos países (Marzik et al. 2016 – República Checa; Ashfaq et al. 2017 – Paquistão; Pereira et al. 2016 – Brasil; Lolic et al. 2016 – Portugal; Zhao et al. 2016 – China).

Loffer et al. (2005), investigando CE em águas superficiais e nos sedimentos na Alemanha, classificaram 10 compostos de acordo com o tempo de dissipação destes nesses compartimentos ambientais. A faixa de classificação foi dividida em baixa, média e alta persistência. O paracetamol, Ibuprofeno, 2- Hidroxibuprofeno e CBZ-diol foram classificados como sendo de baixa persistência (DT50  $\frac{1}{4}$  3,1-7 dias), o oxazepam, Ioprometo e Ivermectina de moderada persistência (DT50  $\frac{1}{4}$  15-54 dias) e o ácido clofibrico, diazepam e a carbamazepina de altamente persistente (DT50  $\frac{1}{4}$  119-328 dias).

### **1.3.2 Bioacumulação**

A lipofilicidade de alguns dos CEs, facilitam que os mesmos sejam absorvidos pela membrana celular dos seres vivos, o que, dependendo das reações metabólicas desses organismos perante esses componentes, pode ocasionar a bioacumulação, provocando efeitos negativos como mortalidade, imobilização, inibição de crescimento e deficiências quanto a reprodução (Halling-Sorensen et al. 1998; Estevez-Calvar et al. 2016). Entretanto, estudos informam que, por serem considerados CE, ainda não se pode afirmar todos os possíveis efeitos do acúmulo dessas substâncias em organismos aquáticos (algas, crustáceos, peixes) (Schwaiger et al.2004).

Segundo Ebele et al. (2016), em relação a níveis tróficos, as algas, devido a seus altos teores de lipídios, constituem-se de uma importante porta de entrada para a transferência trófica desses contaminantes orgânicos lipofílicos aos organismos dos níveis superiores, principalmente em relação aos produtos de higiene pessoal. Cita exemplo de Coogan et al. (2007), onde em seus estudos detectaram a presença de dois importantes agentes antimicrobianos amplamente utilizados, o Triclosan e o Triclocaban. Nesse estudo, as concentrações desses dois compostos se apresentaram baixas para amostras de água (50 a 200 ng / L), enquanto que os níveis mais elevados de 50 e 400 ng/g peso fresco foram detectados em algas. Com fatores de bioacumulação variando de (900 e 2100) e (1600 e 2700) para triclosan e triclocaban, respectivamente.

Vernouillet et al. (2010) encontraram carbamazepina em alga verde, *Pseudokirchneriella subcapitata*, o crustáceo, *Thamnocephalus platyurus* e o cnidário, *Hydra attenuata* com fatores de bioacumulação de 2,2 e 12,6, respectivamente, em algas e crustáceos. Liu et al (2014), trabalhando com amostras de águas superficiais e peixes, em rios a jusante de

estações de tratamento de esgoto em Nanjing, China, mostraram que a ocorrência de compostos lipofílicos tais como antibióticos (roxitromicina, eritromicina e cetoconazol), antiinflamatórios (ibuprofeno e diclofenac),  $\beta$ -bloqueadores (propranolol), antiepilépticos (carbamazepina) e hormônios esteróides (17 $\alpha$ -etinilestradiol) foram amplamente detectados nessas amostras em concentrações médias de 15,4 e 384,5 ng/L e 3,0 e 128,4 ng/ g (peso húmido) , respectivamente. E assim como mostrou Schwaiger et al. (2004), a bioacumulação nos tecidos dos peixes analisados nesse estudo, foi da ordem de fígado> cérebro> branquial> músculo.

### 1.3.3 Toxicidade

Ebele et al (2016) sugerem que a principal preocupação em relação aos CE (FPHP), e demais contaminantes como os poluentes orgânicos persistentes (ex. Bifenilas Policloradas DDT), as perfluoroalquílicas e os éteres difenílicos polibromados, é devido a todas essas substâncias terem sido designadas de forma específica para maximizar a sua atividade biológica em baixas doses e alvejar determinados mecanismos metabólicos, enzimáticos ou de sinalização celular. A característica de estabilidade e persistências com que eles foram e vem sendo avaliados ao longo de períodos evolutivos no meio ambiente aumenta a possibilidade de provocarem efeitos em organismos não alvos no meio aquático.

Dado o conceito de mecanismo de ação, relacionado às interações bioquímicas específicas por meio das quais uma droga gera um efeito, alguns estudos trazem de forma detalhada esses mecanismos de como os fármacos, uma vez em contato com organismos produzem os efeitos para os quais foram designados e também os efeitos adversos.

Oliveira et al. (2016), com o objetivo de avaliar os efeitos agudos e crônicos dos fármacos acetaminofeno, clorpromazina, diclofenaco sódico e propranolol nas espécies de cladóceros *Daphnia magna*, observaram quanto aos dados de toxicidade crônica que, os compostos clorpromazina e propranolol causaram uma diminuição significativa na taxa de fecundidade dessa espécie (de 0,33 mg/L para 0,128 L). Oggier et al. (2010) expuseram o peixe zebra (*Dario rerio*), adulyo e embriões a concentrações de 273 ng/L e 273 ng/L e 273  $\mu$ g/L durante 14 e até 3 dias, respectivamente, de diazepam. Avaliaram o comportamento físico correlacionado com as alterações gênicas desses organismos obtidas sob esses níveis de concentrações, e observaram que houve alterações significativas no comportamento da natação dos embriões em 273  $\mu$ g/L. Esse estudo mostrou que as alterações genéticas induzidas por esse

fármaco no ritmo circadiano são paralelas a efeitos no comportamento neurológico em concentrações elevadas.

Schwaiger et al. (2004) com o objetivo de avaliar os efeitos tóxicos subletais do diclofenaco em peixes, submeteu a truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) a concentrações de diclofenaco de 1 µg/L a 500 µg/L durante um período de 28 dias. As análises químicas mostraram um acúmulo de diclofenaco em todos os órgãos avaliados (fígado > rins > brânquias > tecido muscular). Foi observada alterações nos rins, tais como degeneração das gotas hialinas das células epiteliais tubulares e ocorrência de nefrite intersticial. Nas brânquias, com predomínio de uma necrose de células pilar levando a lesão da parede capilar dentro das lamelas secundárias.

Em geral, estudos sobre FPHP em ambientes aquáticos, demonstram que os níveis de toxicidade que esses compostos podem provocar, uma vez em contato com organismo não alvo (biota aquática), dependem de fatores como; o organismo que está sendo exposto (alga, crustáceo, peixe – a depender da espécie), o tempo de exposição, a maturidade do organismo (em geral, organismos em estágio inicial de desenvolvimento são mais susceptíveis a adquirirem disfunções biológicas) (Wilkinson et al. 2015).

#### **1.4 Valores de PNEC na Avaliação de Risco Ambiental dos FPHP**

A avaliação de possíveis riscos toxicológicos associados a exposição da biota aquática aos CE, é feita através da compilação de um banco de dado de MEC e PNEC. O termo MEC (do inglês *Measured Effect Concentration*) (valor que se refere, nesse trabalho, a concentração dos respectivos fármacos que serão considerados para fins da avaliação de risco dos CE encontrados no Brasil) e PNEC (do inglês, *Predicted Non Effect Concentration*) (valor referente a concentração obtida de estudos da literatura de outros países que serão citados em uma tabela em um tópico a seguir).

Diversos estudos empregando a relação MEC/PNEC já foram realizados em alguns países (Wuersch et al. 2005 – Suíça; Martínez et al. 2013 – Espanha; Giraud et al. 2013 – França; Montagner et al. 2014 – Brasil; Gheorghe et al. 2016 – Romênia), todos com foco em avaliar o nível de toxicidade de organismos aquáticos (em geral, em pelo menos 3 níveis tróficos – alga, crustáceo e peixe) frente a exposição a algum composto farmacêutico.

Os tópicos seguintes são dedicados a explicar a importância da utilização, em análises toxicológicas, dos valores de PNEC e como esses valores devem ser considerados. Logo após será citado todos os valores de PNEC dos respectivos compostos farmacológicos encontrados na literatura e que serão considerados nesse estudo.

#### **1.4.1 Cálculo do PNEC**

De acordo com a diretiva europeia (European Commission, 2003) sobre avaliação do perigo relacionado a substâncias químicas, PNEC é um limite mínimo de concentração abaixo do qual um efeito adverso provavelmente não ocorrerá. Esses valores preveem se uma substância uma vez no ecossistema aquático, terrestre ou na atmosfera, irá apresentar efeitos tóxicos aos respectivos organismos presentes nesses ambientes. Para cada um destes compartimentos deve ser obtido um valor de PNEC, de acordo com a repartição ambiental que se pretende trabalhar. Há várias metodologias que promove a obtenção desses valores, isso varia de acordo com o tipo de toxicidade que se pretende avaliar, se aguda (de curto prazo) ou crônica (de longo prazo).

Os valores de PNEC são derivados a partir de dados de toxicidade dos organismos pertencentes ao ambiente em questão – no presente trabalho, meio aquático - (preferencialmente de 3 níveis tróficos – *algas* – produtores primários – *Daphnia* – invertebrados, consumidores primários – *e peixes* – consumidores secundários) obtidos através de testes de laboratório. Tanto para a avaliação de efeitos agudo e crônico é necessário o uso de um fator de avaliação (FA) (em geral varia de 1 a 1000) que é dividido pelo dado de toxicidade. De acordo com essa diretiva europeia, uma das premissas que se deve levar em consideração ao se delimitar o tamanho desse FA é se haverá extrapolação desse dado final testado em laboratório para outras espécies (de quantidade limitada) em ambiente real. Além do mais, esse valor também deve ser determinado levando em consideração o nível de confiança (quanto menor a confiabilidade maior o FA) dos dados toxicológicos (tanto a quantidade de organismos testados, se testes agudos ou crônicos e se houve análise dos diferentes níveis tróficos requeridos).

Os FA aplicados para os testes de longo prazo são menores à medida que a incerteza da extrapolação dos dados laboratoriais para o ambiente natural é reduzida. Por esta razão, os dados de longo prazo são preferíveis aos dados de curto prazo (European Commission, 2003).

No cálculo do PNEC de toxicidade aguda são considerados os dados de CL50 ou EC50 (*lethal concentration 50% e Half maximal effective concentration*, respectivamente) da espécie mais sensível testada. A concentração mais baixa, de toda a base de dados compilados, de um desses 2 dados, é dividida pelo FA. Em geral, o FA aplicado nos dados de toxicidade aguda é 1000 (Carlsson et al. 2006; Sprang, 2011).

O PNEC para toxicidade crônica inclui os dados de NOEC (*No Observed Effect Concentration*), dado toxicológico mais elevado que foi testado e observado que o parâmetro medido não apresenta inibição significativa no organismo testado (CE, 1994). O menor valor de NOEC da base de dados compilados é dividido por um FA que varia de 10 a 100, a depender da quantidade e diversidade de dados dos organismos testados. Os valores de LOEC (*Lowest Observed Effect Concentration*) também podem ser utilizados para derivar valores de PNEC (porém, não é o mais indicado), e assim como os valores de NOEC, o valor do FA a ser aplicado, vai depender da variabilidade das espécies que foram testadas.

Outra metodologia que também pode ser utilizada para derivar um valor de PNEC para efeitos tóxicos de longo prazo, é o modelo SSD (*Species Sensitivity Distributions*). Esse método é baseado na análise de um banco de dados de concentrações de efeitos crônicos (longo prazo) de um grande número de diferentes espécies sensíveis, onde a concentração que apresentou efeitos adversos para cinco por cento dessas espécies (HC5) é usada para derivar a PNEC. O HC5 é dividido por um fator de avaliação de 1-5 (Sprang, 2011). Esse modelo diz que essa concentração (HC5) apresenta um nível de confiança tal que 95% dessas espécies pertencentes à comunidade representada não estarão susceptíveis a efeitos inaceitáveis.

Portanto, a metodologia a ser utilizada vai depender da finalidade do estudo, do ecossistema trabalhado, para então ser definido o devido FA e respectivos dados.

### 1.4.2 PNEC para os Fármacos Estudados

Para a avaliação de risco desse estudo, foi reportado para cada fármaco um valor de PNEC, o mais abaixo de todos encontrados na literatura internacional. Todos os valores referentes a efeitos crônicos em espécies de água doce superficial.

**Tabela 1.** Valores mínimos de PNEC encontrados na literatura referente a cada composto selecionado e utilizados na Avaliação de Risco.

| Classe Terapêutica | Composto        | PNEC (ng/L) | Modo de obtenção   | Referências   |
|--------------------|-----------------|-------------|--|---|
| Antibiótico        | Amoxicilina     | 100000      | Dados de toxicidade de NOEC com FA igual a 10.   | Turkdogan and Yetilmesoy (2009)                             |
|                    | Azitromicina    | 19          | PNEC obtido a partir de dados de EC50 (Harada et al. 2008), com FA igual a 1000.                                 | Esse estudo   |
|                    | Cefalexina      | 100000      | Dados de toxicidade de NOEC com FA igual a 10.   | Turkdogan and Yetilmesoy (2009)                             |
|                    | Ciprofloxacina  | 50          | PNEC derivado de NOEC (Li-Hua Yang et al. 2008) com FA igual a 100.  | Esse estudo   |
|                    | Eritromicina    | 27530       | PNEC calculado a partir de EC50 com FA igual a 1000.   | Isidori et al. (2005)                                       |
|                    | Norfloxacina    | 20          | PNEC derivado de NOEC (Li-Hua Yang et al. 2008) com FA igual a 100.  | Esse estudo   |
|                    | Sulfametoxazol  | 10          | PNEC derivado de NOEC (Li-Hua Yang et al. 2008) com FA igual a 100.  | Esse estudo   |
|                    | Oxitetraciclina | 230         | PNEC estimado a partir de dados de toxicidade de organismos aquáticos e Kow obtidos no Bando de Dados da ECOSAR. | Holten Lützhøft et al. 1999 <i>apud</i> Jones et al. (2002) |

|                          |                        |       |   |  |
|--------------------------|------------------------|-------|---|--|
|                          | Tetraciclina           | 5     | PNEC derivado de NOEC (Li-Hua Yang et al. 2008) com FA igual a 100.   | Esse estudo  |
|                          | Trimetoprim            | 16    | PNEC derivado de NOEC (Li-Hua Yang et al. 2008) com FA igual a 100.   | Esse estudo  |
| <b>Anti-Inflamatório</b> | Ácido Acetilsalicílico | 61000 | PNEC derivado a partir de dados de EC50 com FA igual a 100.   | US EPA 1999 <i>apud</i> Stuer-Lauridsen (2000)         |
|                          | Diclofenaco            | 1000  | PNEC calculado a partir de NOEC (Ferrari et al. 2003). Com FA igual a 100.  | Esse estudo  |
|                          | Ibuprofeno             | 2300  | PNEC obtido a partir de dados de EC50 (Harada et al. 2008), com FA igual a 1000.  | Esse estudo  |
|                          | Naproxeno              | 2000  | Calculado a partir de valores de NOEC (Gheorghe et al. 2016). Com FA igual a 10.  | Esse estudo  |
|                          | Paracetamol            | 1000  | Calculado a partir de valores de NOEC (Gheorghe et al. 2016). Com FA igual a 10.  | Esse estudo  |
| <b>Anti-Depressivo</b>   | Carbamazepina          | 250   | Calculado a partir de NOEC, obtido usando crustáceos <i>Daphnia magna</i> e <i>Ceriodaphnia dubia</i> e algas <i>Pseudokirchneriella</i> e um factor de avaliação de 100. | Komori et al. (2012)                                   |
| <b>Anti-Helmíntico</b>   | Mebendazol             | 98000 | Calculado a partir de LC50 (Mukai et al. 2008) com FA igual a 1000.   | Esse estudo  |
| <b>Ansiolítico</b>       | Diazepam               | 14100 | PNEC derivado a partir de dados de EC50 (Calleja et al. 1993) com FA igual a 1000.  | Calleja et al. 1993 <i>apud</i> Stuer-Lauridsen (2000) |
| <b>Betabloqueador</b>    | Atenolol               | 77700 | PNEC estimado a partir de dados de toxicidade de organismos   | Jones et al. (2002)                                    |

|                    |             |       |  |                       |
|--------------------|-------------|-------|--|-----------------------|
|                    |             |       | aquáticos e Kow obtidos no Bando de Dados da ECOSAR.   |                       |
|                    | Metoprolol  | 7900  | Utilizou-se dados de toxicidade de EC50 com testes em <i>Daphnia magna</i> , <i>Desmodesmus subspicatus</i> e <i>Lemna minor</i> e FA igual a 1000.      | Cleuvers (2005)       |
|                    | Propranolol | 10    | Dados de NOEC (obtidos a partir de 9 espécies pertencentes a diferentes níveis tróficos). Foi aplicado um FA sobre NOEC igual a 50.                      | Ferrari et al. (2004) |
|                    | Losartana   | 78000 | PNEC derivado a partir de NOEC obtidos através de testes em algas, macrófitas, <i>Daphnia</i> e peixes. FA igual a 10.                                   | Godoy et al. (2015)   |
| <b>Estimulante</b> | Cafeína     | 5200  | Calculado a partir de NOEC, obtido usando crustáceos <i>Daphnia magna</i> e <i>Ceriodaphnia dubia</i> e algas <i>Pseudokirchneriella</i> e um FA de 100. | Komori et al. (2012)  |
| <b>PHP</b>         | Triclosan   | 12    | PNEC obtido a partir de dados de EC50 (Harada et al. 2008). Com FA igual a 1000.   | Esse estudo           |
|                    | Galaxolide  | 310   | PNEC obtido a partir do modelo ECOSAR QSAR.  | Rorije et al. (2013)  |
|                    | Tonalide    | 4000  | PNEC obtido a partir de NOEC (e FA igual a 100) da OCDE TG 201 observando a taxa de diminuição do crescimento de algas.                                  | NICNAS                |

NOEC: No Observed Effect Concentration; EC50: Effective Concentration; LC50: Lethal Concentration; FA: Fator de Avaliação; NICNAS: *sigla em inglês de* Sistema Nacional de Notificação e Avaliação de Produtos Químicos Industriais.

Para os compostos nimesulide, propilparabeno e valsartan, valores de MEC encontrados nos estudos brasileiros, não foram encontrados valores de PNEC, logo, foram excluídos dessa avaliação de risco. A maioria desses valores de PNEC foram obtidos em estudos onde os autores

fizeram testes de toxicidade utilizando espécies aquáticas e aplicaram um fator de avaliação de acordo com o teste em questão. Alguns desses dados toxicológicos foram obtidos pelos autores no banco de dados da ECOSAR (Programa de Classe de Relacionamento de Atividade de Estrutura Ecológica), sistema computadorizado que estima toxicidade aguda e crônica de substâncias químicas em ambiente aquático. Os compostos como a ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, sulfametoxazol, trimetoprim, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, mebendazol e o triclosan, que não foram encontrados valores de PNEC já calculado na literatura, portanto, foram estimados a partir dos menores dados de toxicidade (NOEC ou EC50) que havia nos artigos citados na tabela acima.

Assim como observou Zhao et al (2016) em sua avaliação de risco de FPHP na China, as diferentes fontes de dados de toxicidade, metodologia aplicada e os tipos de espécies utilizadas nos ensaios, afetam significativamente os resultados da avaliação de risco ambiental. Como por exemplo, alguns compostos como a ciprofloxacina o trimetoprim e o naproxeno possuem valores de PNEC muito discrepantes, que vão desde 50 ng/L a 30000 ng/L, de 16 ng/L a 240000 ng/L e de 2000 ng/L a 128000 ng/L, respectivamente.

## **Capítulo 2 – Avaliação de Risco Ambiental das Concentrações Quantificadas em Águas Superficiais no Brasil**

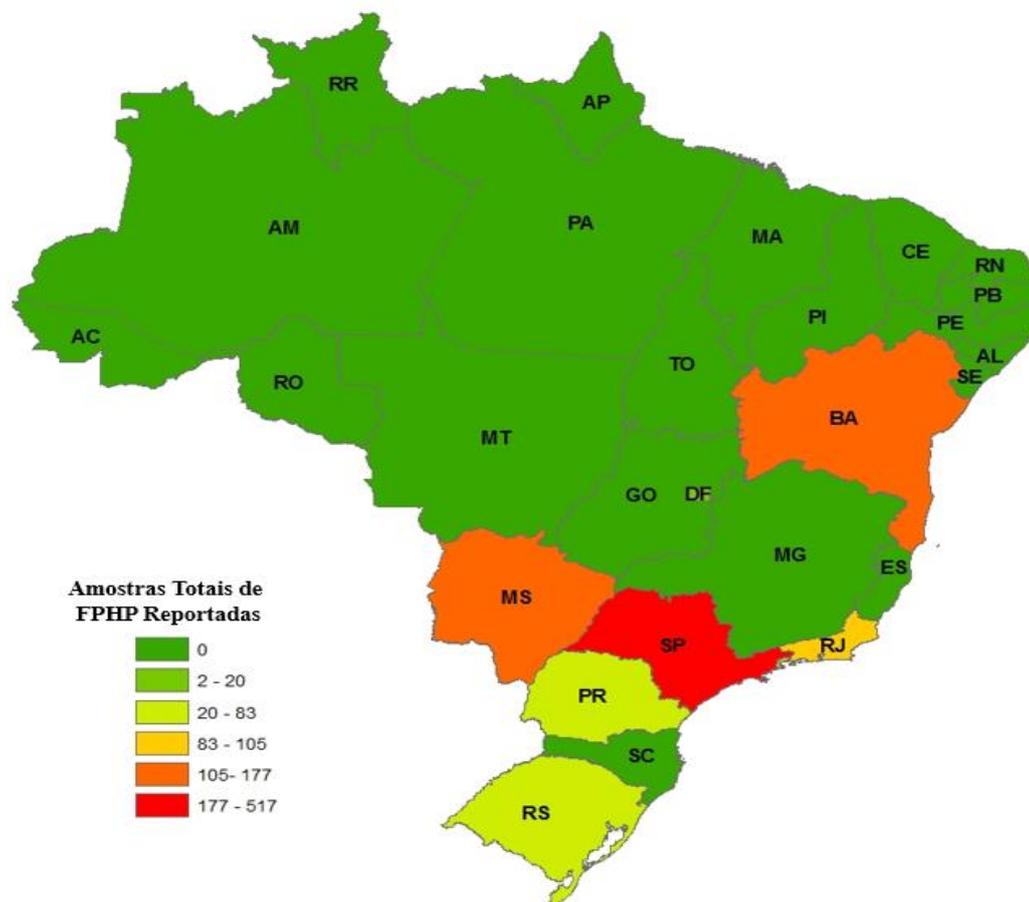
Na literatura, informações sobre os níveis de contaminantes são usualmente reportados em função da concentração efetivamente observada, mas também por meio dos limites operacionais dos métodos analíticos utilizados. Neste caso, valores de limites de Detecção (LD) e quantificação (LQ) indicam o limite mínimo de concentração na qual foi possível obter respostas com um certo grau de confiabilidade. Ou seja, o fato de um analito não ser encontrado em uma amostra pode estar relacionado à incapacidade do método analítico em acessar concentrações tão baixas quanto aquelas nas quais o analito se encontra no ambiente. Por outro lado, muitos trabalhos na literatura também usam o acrônimo ND para indicar que determinado analito não foi detectado nas amostras. O que não é possível afirmar que um analito está necessariamente positivo em relação ao LQ.

Neste trabalho, optou-se por analisar os resultados reportados da literatura para os valores positivos, em que as amostras se mostraram acima de LQ. Do total de 1128 amostras

analisadas no Brasil, 543 mostraram-se acima dos limites de quantificação. Logo, esse estudo irá abordar a avaliação de risco em relação a essas 543 amostras positivas. Dentre essas amostras selecionadas, observou-se a presença de 26 compostos distintos, pertencentes a 8 classe terapêutica, dessas: os *antibióticos* (amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina, sulfametoxazol, oxitetraciclina, tetraciclina e trimetoprim), *anti-inflamatórios* (ácido acetilsalicílico - AAS, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol), *anti-depressivo* (carbamazepina), *anti-helmíntico* (mebendazol), *ansiolítico* (diazepam), *betabloqueadores* (atenolol, metoprolol, propranolol e losartana) *estimulante* (caféina), e *produto de higiene pessoal - PHP* (triclosan, galaxolide e tonalide). Esses dados foram compilados de 17 estudos brasileiros onde houve coleta de amostra de água superficial (rios) e posterior análise de detecção e quantificação dos compostos farmacêuticos presentes nessas amostras.

Essas concentrações, em geral, foram quantificadas pelos autores por meio de métodos analíticos como a cromatografia gasosa e/ou líquida acoplada a espectrômetros de massas em combinação com etapas como preparo das amostras, extração, derivatização e limpeza.

O mapa abaixo, identifica os principais estados brasileiros onde há maior ocorrências de estudos sobre FPHP e conseqüentemente, os que apresentam maior quantidade de amostras positivas, em que houve quantificação desses compostos em águas superficiais. São Paulo é o principal estado com maior representação de amostras totais e positivas seguido pela Bahia e Mato Grosso do Sul. Foram reportadas 517 amostras totais do estado de São Paulo, dessas, 202 amostras positivas. A Bahia com 177 amostras totais e 133 positivas. O Mato Grosso do Sul com 144 amostras totais e 49 positivas. O Rio Grande do Sul ainda que com menor quantidade de amostras totais em relação ao Mato Grosso do Sul, um total de 83 amostras, apresentou maior nível de quantificação, 61 amostras positivas.



**Figura 3.** Estados brasileiros em que foram encontrados estudos sobre FPHP em águas superficiais. O mapa identifica de forma gradual a distribuição dessas amostras no país.

## 2.1 Níveis de Classificação de Risco

A avaliação do impacto de cada composto foi realizada por meio de um quociente de risco (do inglês *risk quociente* - RQ) ou avaliação de risco. Esse quociente é obtido por meio da razão entre as concentrações medidas (MEC), mas também podem ser utilizados os valores de PEC (do inglês *Predicted Environmental Concentration*), divididos pelo valor do PNEC selecionado na literatura. Esse quociente, de acordo com Hernando et al. (2006), estabelece que;

- Se  $MEC/PNEC < 0,1$ , então não há risco a biota;

- Se  $0,1 < \text{MEC/PNEC} < 1$ , então há um possível risco, porém, não há certeza quanto à dimensão desse risco;
- Se  $\text{MEC/PNEC} > 1$ , então há risco.

Ashfaq et al. (2016) e demais estudos da literatura, dizem que esse quociente de risco aproxima a ocorrência da concentração nociva de um composto farmacêutico para determinada espécie presente no ecossistema aquático.

## 2.2 Valores das Concentrações Encontradas no Brasil de Acordo com as Classes Terapêuticas

De todos os estudos existentes no Brasil sobre CEs, foram selecionados 17 artigos. Desses, se encontram: Pinheiro et al. (2017), Santos et al. (2016), Lopes et al. (2016), Monteiro et al. (2016), Pereira et al. (2016), Machado et al. (2016), Jank et al. (2014), Beretta et al. (2014), Montagner et al. (2014), Caldas et al. (2013), Santana (2013), Wilde et al. (2012), Montagner et al. (2011), Locatelli et al. (2011), Sodr e et al. (2007), Raimundo (2007) e Stumpf et al. (1999). Todas as amostras pertencentes a esses artigos estão descritas no Anexo 1.

A tabela a seguir, mostra a quantidade de amostras totais reportadas desses estudos e a frequência de quantifica o (juntamente com os intervalos mínimo e máximo das concentra es) em rela o a todas as amostras que foram analisadas.

**Tabela 2.** Ocorrência de amostras acima dos limites de quantifica o de contaminantes emergentes em águas superficiais brasileiras.

| Classe Terapêutica | Composto       | Quant.<br>Amostras<br>Total ** | Frequência de<br>Quantifica o*** |  gua Superficial<br>ng/L**** |      |
|--------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------|
|                    |                |                                |                                  | Min                          | Max  |
| Antibiótico        | Amoxicilina    | 10                             | 50%                              | 1,28                         | 17   |
|                    | Azitromicina   | 8                              | 100%                             | 12,40                        | 313  |
|                    | Cefalexina     | 19                             | 58%                              | 2,42                         | 1174 |
|                    | Ciprofloxacina | 18                             | 67%                              | 0,60                         | 350  |
|                    | Eritromicina   | 8                              | 50%                              | 35,30                        | 1585 |
|                    | Norfloxacina   | 18                             | 72%                              | 0,50                         | 276  |

|                          |                 |     |      |        |        |
|--------------------------|-----------------|-----|------|--------|--------|
|                          | Sulfametoxazol  | 42  | 31%  | 1,10   | 1529   |
|                          | Oxitetraciclina | 24  | 4%   | 44,10  | 44,1   |
|                          | Tetraciclina    | 18  | 39%  | 11,00  | 153    |
|                          | Trimetoprim     | 18  | 78%  | 2,30   | 6376   |
| <b>Anti-Inflamatório</b> | AAS             | 89  | 17%  | 12,21  | 20960  |
|                          | Diclofenaco     | 196 | 28%  | 0,02   | 8250   |
|                          | Ibuprofeno      | 28  | 36%  | 326,10 | 2094,4 |
|                          | Naproxeno       | 80  | 35%  | 0,02   | 21285  |
|                          | Paracetamol     | 99  | 17%  | 13,40  | 13440  |
| <b>Anti - Depressivo</b> | Carbamazepina   | 17  | 41%  | 0,12   | 4,81   |
| <b>Anti-Helmíntico</b>   | Mebendazol      | 10  | 10%  | 14,30  | 14,3   |
| <b>Ansiolítico</b>       | Diazepam        | 17  | 71%  | 0,38   | 0,71   |
| <b>Betabloqueadores</b>  | Atenolol        | 28  | 89%  | 0,48   | 90     |
|                          | Metoprolol      | 3   | 33%  | 1,27   | 1,27   |
|                          | Propranolol     | 3   | 33%  | 0,56   | 0,56   |
|                          | Losartana       | 10  | 30%  | 11,80  | 32     |
| <b>Estimulante</b>       | Cafeína         | 175 | 93%  | 0,03   | 25260  |
|                          | Triclosan       | 151 | 56%  | 2,20   | 415    |
|                          | Galaxolide      | 17  | 100% | 2,39   | 52,5   |
| <b>PHP*</b>              | Tonalide        | 17  | 100% | 3,14   | 27,9   |

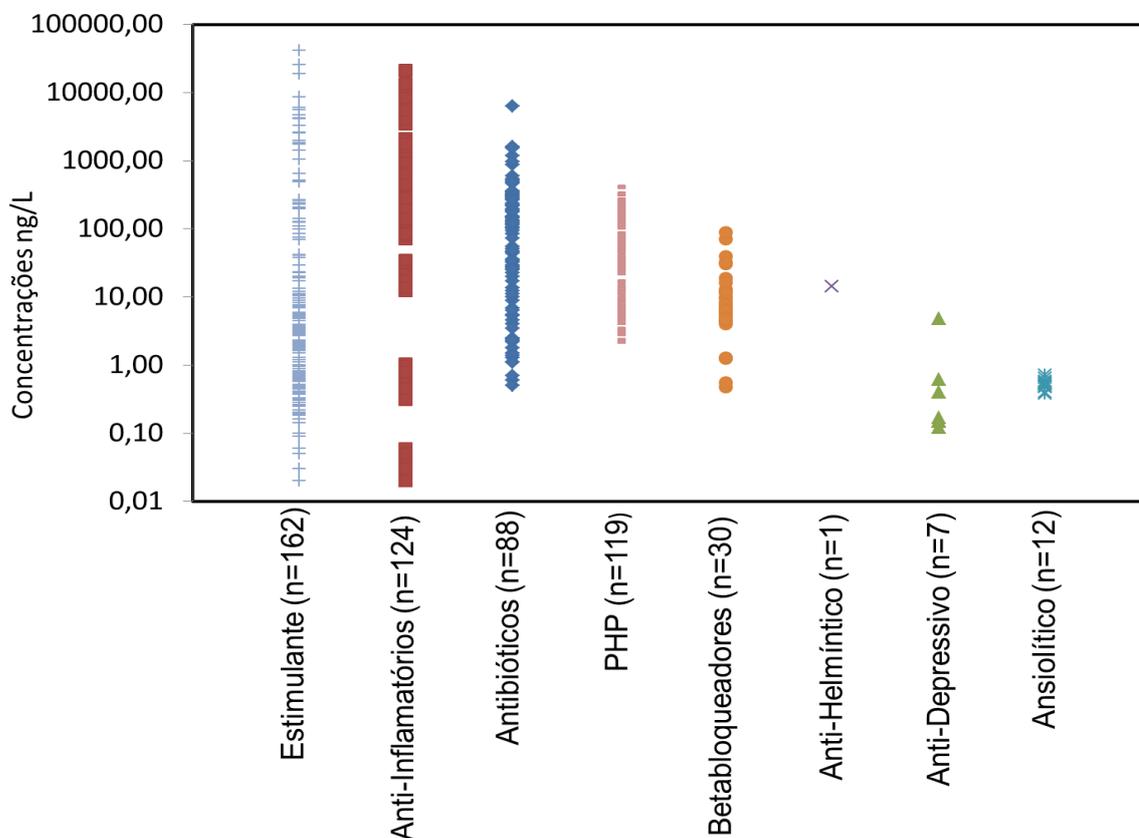
\*PHP – Produtos de Higiêne Pessoal.

\*\*Total de amostras encontradas em todos os artigos brasileiros (base de dados desse estudo).

\*\*\*Porcentagem de amostras em que foram quantificados compostos farmacêuticos em relação as amostrais totais avaliadas.

\*\*\*\*Valor mínimo e máximo das concentrações.

A figura abaixo, traz a distribuição das concentrações positivas, de acordo com a classe terapêutica, em ordem decrescente dos picos máximos atingidos pelas amostras descritas na tabela acima.



**Figura 4.** Distribuição das concentrações de compostos farmacêuticos, de acordo com a classe terapêutica, encontradas em águas superficiais no Brasil. O gráfico mostra todas as amostras em que houve quantificação do analito. O espaçamento vertical das colunas mostra a semelhança entre os valores das amostras e/ou disparidade desses dados.

A quantidade de amostras referente a cada classe terapêutica e a ordem de grandeza representada nesse gráfico são alguns dos fatores que influenciam a distribuição das concentrações máximas e mínimas dessas amostras. Além disso, a posição geográfica, se essas amostras foram retiradas de águas correntes ou lânticas, se a coleta foi próxima ou distante de zonas de descargas de águas residuais e até mesmo a climatologia (períodos de seca e chuva) são fatores que influenciam o comportamento distributivo dessas concentrações no gráfico acima.

A cafeína, único representante da classe dos estimulantes, foi a que alcançou maiores níveis de concentração, 25260 ng/L, e a que possui maior quantidade de amostras positivas, com 93% das amostras acima de LQ. Gardinali e Zhao (2002) dizem que isso se deve ao seu

alto consumo no mundo atual, incluindo o Brasil. Isso também é devido a sua elevada solubilidade (13,5 g/L) e baixo coeficiente de partição octanol-água ( $\log K_{ow} = 0,01$ ) (Gossett et al., 1983 apud Gardinali e Zhao, 2002). O que permite que ela sempre esteja presente na coluna d'água e não se acumule em outras partições.

Os anti-inflamatórios aparecem na segunda posição em relação a quantidade de amostras positivas e a alcançar maior nível de concentração. De 492 amostras totais desse grupo, 124 ou 25,2% dessas amostras estavam acima de LQ. O naproxeno, o AAS e o paracetamol são os que possuem maiores níveis de concentração, com 21285 ng/L, 20960 ng/L e 13440 ng/L, respectivamente. Os valores máximos de naproxeno e AAS estão acima dos encontrados por Farré et al. (2001) em rios espanhóis, 2000 ng/L e 8800 ng/L e por Tran et al. (2014) em Cingapura, 55 ng/L e 751 ng/L, respectivamente. O valor máximo de naproxeno aqui reportado, de acordo com Pinheiro et al. (2017), o local de coleta possuía uma densa vegetação sobre a superfície da água, com baixa incidência solar sobre essa área. Como a radiação solar é o principal fator para a degradação desse composto, não havia naquela região favorecimento para a fotodegradação desse anti-inflamatório, apresentando então alta concentração. Quanto ao paracetamol, sua concentração está muito acima do que foi encontrado por Padhye et al. (2014) nos Estados Unidos, 20,4 ng/L. Tal discrepância é devido a esse composto ter sido quantificado no Brasil em período de estiagem. Segundo o autor Raimundo (2007), essa concentração brasileira é semelhante aos resultados detectados em ETes em países como EUA, Inglaterra e Alemanha.

Os antibióticos estão na quarta posição em relação ao total de amostras positivas, 88 ou 48% em relação ao total de 183. Entretanto, ocupam a terceira posição em relação a níveis de concentrações máximas, com o trimetoprim chegando a 6376 ng/L, a eritromicina com 1585 ng/L e o sulfametoxazol com 1529 ng/L. O trimetoprim, além de possuir a mais alta concentração, possui a segunda maior frequência de quantificação, 78%. Burke et al. (2016) trabalhando com a ocorrência de antibióticos em águas superficiais e subterrâneas na Alemanha detectou esses compostos em 11 de suas 15 amostras totais. Yan et al (2013) investigando essa classe terapêutica no estuário do Yangtze, na China, encontrou concentrações máximas de sulfametoxazol de até 56,8 ng/L e 45,4ng/L para a eritromicina.

Os PHPs possuem a terceira maior quantidade de amostras, com 119 ou 64,3% de amostras acima de LQ, em relação ao total de 185. Ocupam a quarta posição em relação aos níveis de concentrações. O triclosan é o composto com maior concentração, chegando a 415

ng/L. Esse composto, de acordo com Santos et al. (2016), costuma ser encontrado em muitos países com concentrações na ordem de milhares de ng/L. Como exemplo, cita Kolpin et al. (2002) e Padhye et al. (2014) em território americano, com 2200 ng/L e 168,9 ng/L, respectivamente. Ramaswamy et al. (2011), na Índia, com 5160 ng/L e Zhao et al. (2013), na China, com 1329 ng/L. Padhye et al. (2014), analisando a eficiência da remoção de FPHP de ETEs por diferentes métodos, concluiu que o triclosan e o trimetoprim (antibiótico) estão entre os compostos mais recalcitrantes, com taxas de remoção < 60% das concentrações originais em ETEs.

Os betabloqueadores foram quantificados em 68,1% das amostras totais. O atenolol com maior alcance atingindo 90 ng/L. Essa concentração máxima foi quantificada nas 8 amostras coletadas do Lago Paranoá, Distrito Federal. Em todas essas amostras esse composto foi detectado acima de LQ. Essa concentração máxima está bem abaixo do valor máximo que Giraud et al. (2013) encontrou em rios franceses, 240 ng/L, e acima do valor máximo encontrado por Klosterhaus et al. (2013), 37 ng/L, na Baía de São Francisco, Estados Unidos.

Dentre os anti-helmínticos, anti-depressivos e ansiolíticos, o mebendazol apresentou concentração máxima de 14,3 ng/L, a carbamazepina 4,8 ng/L e o diazepam 0,71 ng/L. Os dados de carbamazepina e diazepam foram investigados por Beretta et al. (2014) em sedimentos para fins de análises dessas substâncias na coluna d'água na Baía de Todos os Santos. Foi a única fonte brasileira que fizeram menção desses compostos presentes em águas superficiais por meio de sedimentos. Estando esses compostos sendo liberados na água por meio do acúmulo nessa partição. Kosjek et al. (2011) e Congcong et al. (2017) classificam o diazepam como um composto muito recalcitrante, com taxas de remoção de ETEs de 18% e <50% respectivamente. De acordo com essa autora, de todos os compostos estudados, a carbamazepina, até aquele momento, era o composto mais consumido naquela região. A baixa solubilidade em água dessa substância, do diazepam e também do mebendazol pode explicar essa tendência a acumular-se nos sedimentos (17,7 mg/L, 50 mg/L e 71,3 mg/L respectivamente).

## 2.3 Avaliação de Risco (Comparação MEC/PNEC)

Nos tópicos seguintes são apresentados os resultados obtidos por meio da divisão das concentrações positivas pelo menor valor de PNEC referente a cada composto, citados na **Tabela 1**, no Capítulo 2. Esses valores, de acordo com os níveis de classificação de risco citado anteriormente, determinarão se essas concentrações estão provocando algum tipo de efeito adverso na biota.

A tabela abaixo, agrupa numericamente a quantidade de amostras que, ao ser efetuado a avaliação de risco, se distribuíram entre as categorias de: *risco*, *possível risco* e *sem risco*.

**Tabela 3** Resultados de todos os compostos encontrados em águas superficiais no Brasil e avaliação de risco das amostras positivas

| Classe                   | Composto        | Quant. Amostra Total** | ND*** | Amostras Positivas**** | Classificação de Risco***** |                |           |
|--------------------------|-----------------|------------------------|-------|------------------------|-----------------------------|----------------|-----------|
|                          |                 |                        |       |                        | Risco                       | Possível Risco | Sem Risco |
| <b>Antibiótico</b>       | Amoxicilina     | 10                     | 5     | 5                      | 0                           | 0              | 5         |
|                          | Azitromicina    | 8                      | 0     | 8                      | 5                           | 3              | 0         |
|                          | Cefalexina      | 19                     | 7     | 11                     | 0                           | 0              | 11        |
|                          | Ciprofloxacina  | 18                     | 6     | 12                     | 9                           | 0              | 3         |
|                          | Eritromicina    | 8                      | 4     | 4                      | 0                           | 0              | 4         |
|                          | Norfloxacina    | 18                     | 5     | 13                     | 9                           | 1              | 3         |
|                          | Sulfametoxazol  | 42                     | 29    | 13                     | 10                          | 3              | 0         |
|                          | Oxitetraciclina | 24                     | 23    | 1                      | 0                           | 1              | 0         |
|                          | Tetraciclina    | 18                     | 11    | 7                      | 7                           | 0              | 0         |
| Trimetoprim              | 18              | 4                      | 14    | 9                      | 5                           | 0              |           |
| <b>Anti-Inflamatório</b> | AAS             | 89                     | 74    | 15                     | 0                           | 2              | 13        |
|                          | Diclofenaco     | 196                    | 141   | 54                     | 5                           | 24             | 25        |
|                          | Ibuprofeno      | 28                     | 18    | 10                     | 0                           | 9              | 1         |
|                          | Naproxeno       | 80                     | 52    | 28                     | 1                           | 12             | 15        |
|                          | Paracetamol     | 99                     | 82    | 17                     | 1                           | 5              | 11        |
| <b>Anti - Depressivo</b> | Carbamazepina   | 17                     | 10    | 7                      | 0                           | 0              | 7         |
| <b>Anti-Helmíntico</b>   | Mebendazol      | 10                     | 9     | 1                      | 0                           | 0              | 1         |
| <b>Ansiolítico</b>       | Diazepam        | 17                     | 5     | 12                     | 0                           | 0              | 12        |
| <b>Betabloqueadores</b>  | Atenolol        | 28                     | 3     | 25                     | 0                           | 0              | 25        |
|                          | Metoprolol      | 3                      | 2     | 1                      | 0                           | 0              | 1         |
|                          | Propranolol     | 3                      | 2     | 1                      | 0                           | 0              | 1         |
|                          | Losartana       | 10                     | 7     | 3                      | 0                           | 0              | 3         |

| Estimulante | Caféina    | 175 | 13 | 162 | 6  | 13 | 143 |
|-------------|------------|-----|----|-----|----|----|-----|
|             | Triclosan  | 151 | 66 | 85  | 72 | 13 | 0   |
|             | Galaxolide | 17  | 0  | 17  | 0  | 1  | 16  |
| PHP*        | Tonalide   | 17  | 0  | 17  | 0  | 0  | 17  |

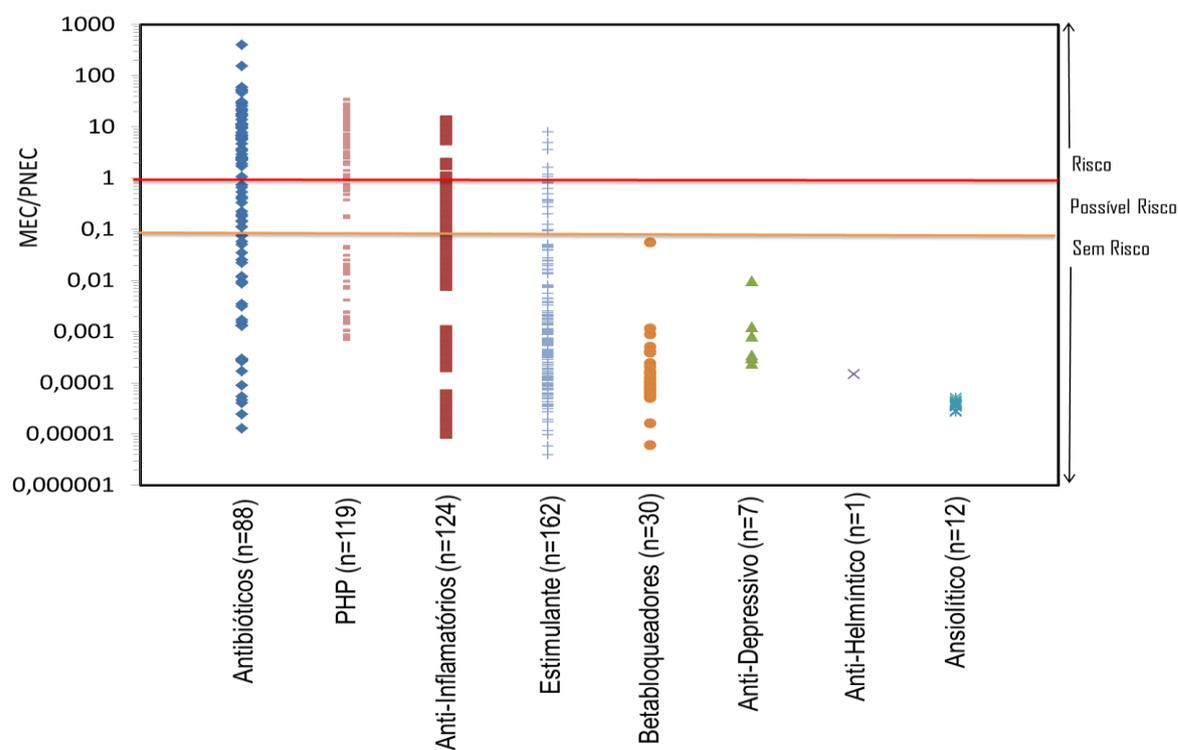
\* Total de amostras encontradas em todos os artigos brasileiros (base de dados desse estudo).

\*\*ND = total de amostras abaixo dos limites de detecção.

\*\*\* Total de amostras expresso numericamente em que foi quantificado o analito (composto farmacêutico). Referente a frequência de quantificação expresso na tabela anterior.

\*\*\*\* Total de amostras com a razão MEC/PNEC  $\leq 0,1$ , não há risco;  $0,1 \leq \text{MEC/PNEC} \leq 1,0$ , possível risco; e  $\text{MEC/PNEC} \geq 1,0$ , risco.

A figura abaixo, agrupa todas as classes terapêuticas, assim como mostra a tabela acima, porém, ordena os compostos desde os que apresentaram maior nível de risco a biota, até os que ficaram muito abaixo do quociente de risco MEC/PNEC.



**Figura 5.** Distribuição dos resultados da avaliação de risco, de acordo com as classes terapêuticas, utilizando as concentrações MEC e os menores valores de PNEC encontrados na literatura. As linhas horizontais delimitam as faixas de risco.

Os tópicos seguintes são dedicados a discursão dos resultados mencionados na **tabela 3** e no **gráfico 5** citados acima. Cada tópico fará menção a uma classe terapêutica e ao respectivo composto (os) que a levou a está acima dos limites de classificação de risco ambiental. Optou-se nesse estudo por abordar os resultados da cafeína (estimulante) juntamente com as 4 classes terapêuticas que se apresentaram abaixo dos limites do quociente de risco aqui aplicado

(MEC/PNEC), sendo esses; os betabloqueadores, o anti-depressivo, o anti-helmíntico e o ansiolítico.

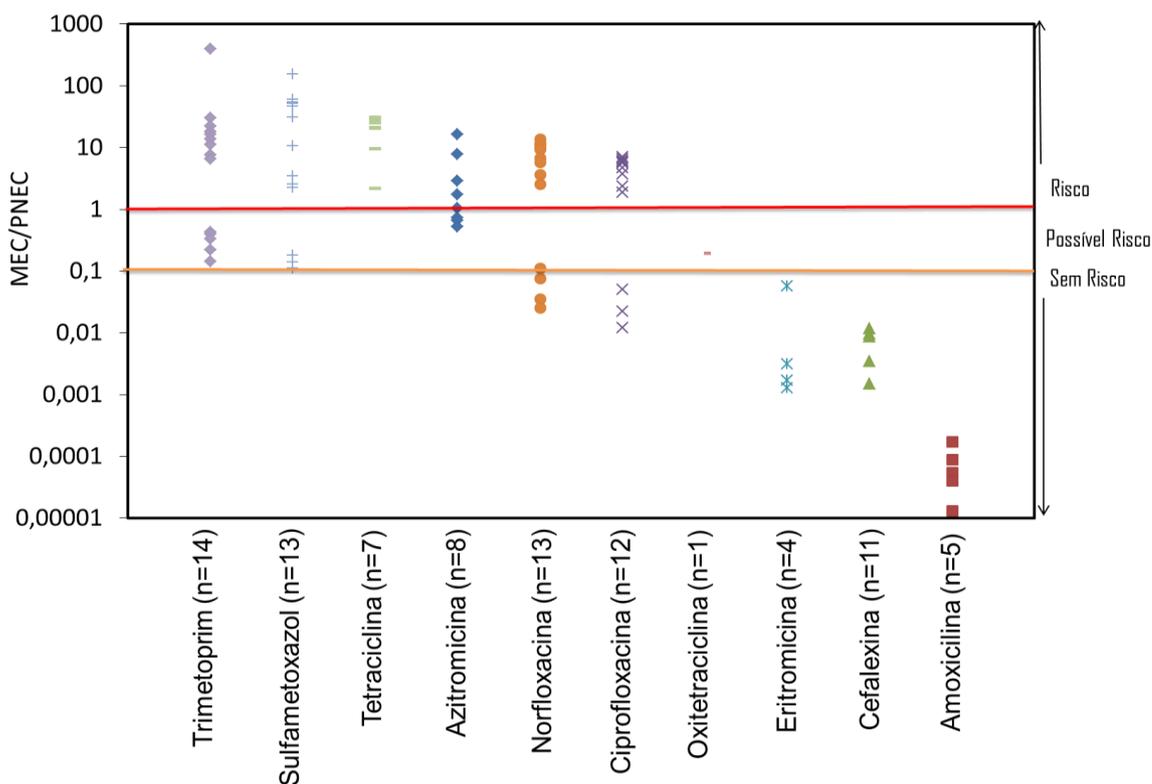
### **2.3.1 Antibióticos**

Hernando et al. (2006) e Yao et al. (2017) dizem que entre os CEs, os compostos pertencentes a classe dos antibióticos são os que mais chamam a atenção da comunidade científica. Isso devido ao grande consumo mundial dessa classe terapêutica, ao seu elevado nível de detecção (nesse estudo, foram 10 compostos) e seus efeitos de propagação da resistência de agentes patógenos no meio ambiente.

Esse grupo, embora sendo o quarto grupo em quantidades de amostras positivas e o terceiro em quantidades de amostras totais e níveis máximos de concentração, ocupam a primeira posição em relação a ocorrência de risco aos organismos aquáticos.

Das 88 amostras positivas, 55% (ou 49 amostras) estão acima dos limites de riscos ambientais. Vale ressaltar que, em 52% das amostras totais desse grupo não foi possível quantificar esses compostos, estando abaixo de LD ou acima de LD, porém abaixo de LQ. O que não exige, de acordo com a literatura, esses compostos de estarem provocando efeitos adversos a comunidade aquática.

O trimetoprim e o sulfametoxazol, além de possuírem as maiores concentrações em ng/L, também são os que mais oferecem risco a biota, de acordo com esse RQ. O trimetoprim apresentou 64%, enquanto o sulfametoxazol, 78,9%, de suas amostras positivas acima do limite de classificação de risco. A cefalexina e a eritromicina, que também apresentaram altos níveis de concentração, se apresentaram abaixo dos limites de risco a biota.



**Figura 6.** Distribuição dos antibióticos de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC).

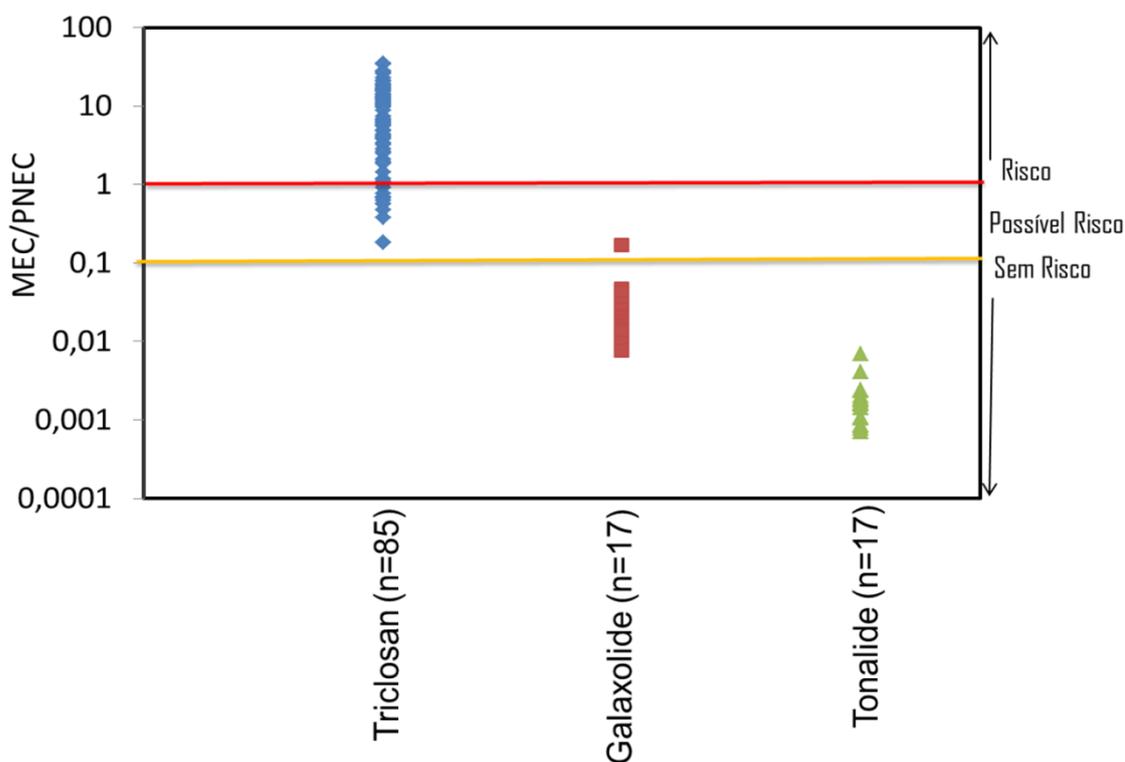
Compostos como a oxitetraciclina, tetraciclina, norfloxacina e a azitromicina, embora possuindo as menores concentrações nesse grupo (44,1 ng/L, 153 ng/L, 276 ng/L e 313 ng/L, respectivamente) foram os que mais apresentaram risco a biota. De 100% das amostras positivas da azitromicina, norfloxacina, e tetraciclina, 62,5%, 69,2% e 100%, respectivamente, estão acima dos limites de risco. A ciprofloxacina aparece com 75% de suas amostras acima dos limites de risco, enquanto a eritromicina, cefalexina e a amoxicilina, se classificaram abaixo dos limites de risco.

Entretanto, o baixo nível de risco associado aos compostos amoxicilina, cefalexina, e eritromicina está associada aos seus elevados valores de PNEC encontrados na literatura (100000 ng/L, 100000 ng/L e 27530 ng/L, respectivamente).

Yao et al. (2017) estudando avaliação de risco de 14 antibióticos em águas superficiais e subterrâneas de aquíferos em Jiangnan Plain, na China, concluiu que as algas são os organismos aquáticos mais sensíveis a esse grupo terapêutico e atribuiu os maiores riscos em águas superficiais a eritromicina e em águas subterrâneas, a ciprofloxacina.

### 2.3.2 Produtos de Higiene Pessoal - PHP

Das 119 amostras positivas de PHP compiladas por esse estudo, 60,5% evidenciaram alto risco a biota aquática. Dos 3 compostos representantes desse grupo, o triclosan é o único que representa esse percentual. Do total de amostras positivas desse composto, 84,7% estão acima dos limites de classificação de risco. Em contrapartida, ainda que o galaxolide e o tonalide tenham permanecidos abaixo dos limites de risco (com apenas uma amostra do galaxolide apresentando possível risco), esses compostos foram quantificados em 100% do total de amostras analisadas.



**Figura 7.** Distribuição dos PHPs de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC).

Ramaswamy et al. (2011), em seu estudo sobre riscos toxicológicos do triclosan, carbamazepina e dos parabenos no rio Tamiraparani, na Índia, obteve um quociente de risco que também apontou o triclosan com o maior potencial da ocorrência de risco aos organismos aquáticos.

De acordo com Bedoux et al. (2012), o triclosan além de ser um bactericida sintético e de amplo espectro (usado em grande variedade de produtos de higiene pessoal como sabonete, pasta de dente, desodorantes, fibras têxteis, dentre outros) possui alta hidrofobicidade (podendo se acumular em tecidos gordurosos como peixes e seres humanos). Bedoux mostra ainda que mesmo que esse composto seja biodegradável, ele é foto-instável e reativo em relação ao cloro e ao ozônio. Isso, de acordo com esse autor;

“Facilita a transformação desse composto em outros potencialmente mais tóxicos e persistentes, como os fenóis clorados e éteres de bifenilo após cloração, metil triclosan após metilação biológica e dibenzodioxinas cloradas após a fotooxidação”. Bedoux et al. (2012).

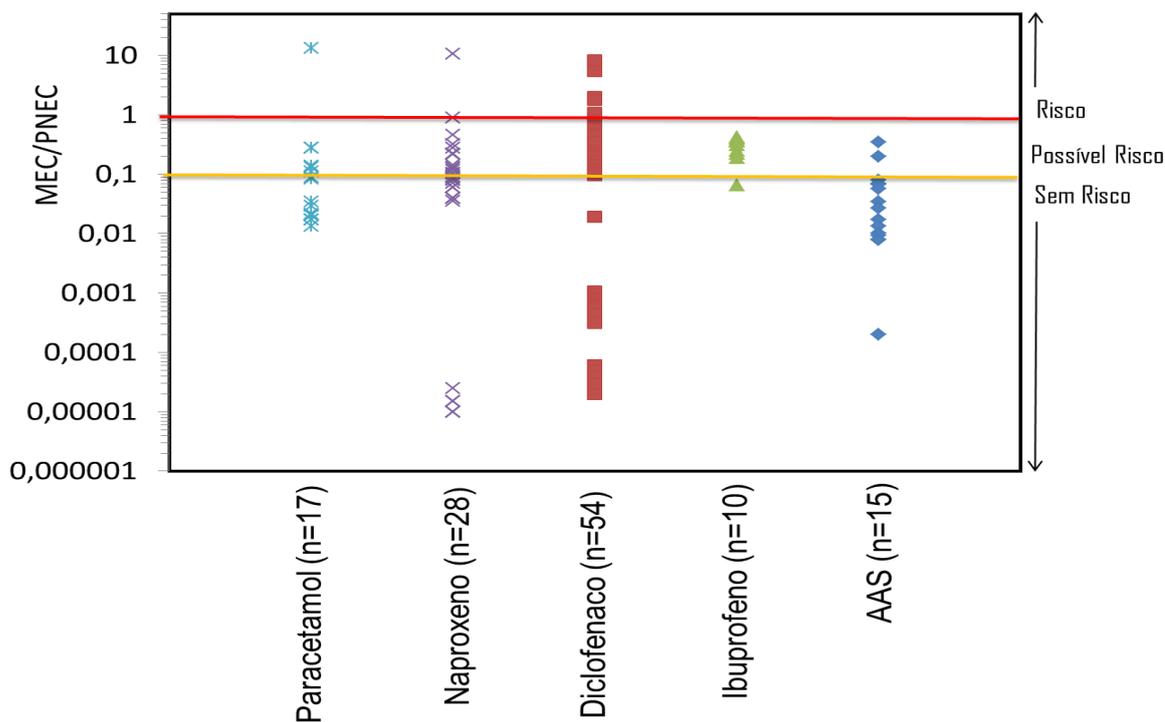
Logo, esses resultados sugerem que haja maior preocupação ambiental, estudos, em relação a toxicidade ecológica desse composto visto ainda sua alta frequência de quantificação em ambientes aquáticos como já foi citado ao longo do texto.

### **2.3.3 Anti-Inflamatórios**

De todas as amostras positivas dos anti-inflamatórios, 124, apenas 5,7% estão acima dos limites de risco, 41,9% apresentaram possível risco e 52,4% estão abaixo desses limites.

O paracetamol, embora esteja no topo dos compostos desse grupo a alcançar o maior nível de risco oferecido aos organismos aquáticos, possui apenas uma amostra, ou 5,8% oferecendo esse risco. Enquanto 29,4% se distribui na faixa de possível risco e 64,7% com riscos negativo. Raimundo (2007) diz que esse composto tende a ser mais frequentemente detectado em outros países em ETEs (antes do tratamento dos efluentes) do que em águas superficiais, o que condiz com Kim et al. (2007) em sua avaliação de risco ambiental na Coreia. Ebele et al. (2016) o classifica como um dos compostos menos persistentes no meio ambiente.

O diclofenaco mesmo sendo o composto com maior quantidade de amostras positivas, 54, possuir concentração máxima de até 8250 ng/L, e ter um dos menores valor de PNEC desse grupo terapêutico (1000 ng/L), também aparece com baixa representação em relação as amostras contendo risco ambiental, apenas 9%, ou 5 amostras positivas, estão acima desses limites. Entretanto, vale atentar para a distribuição uniforme de 91% dessas amostras entre as faixas de possível risco e risco negativo.



**Figura 8.** Distribuição dos anti-inflamatórios de acordo com os resultados obtidos na avaliação de risco (MEC/PNEC).

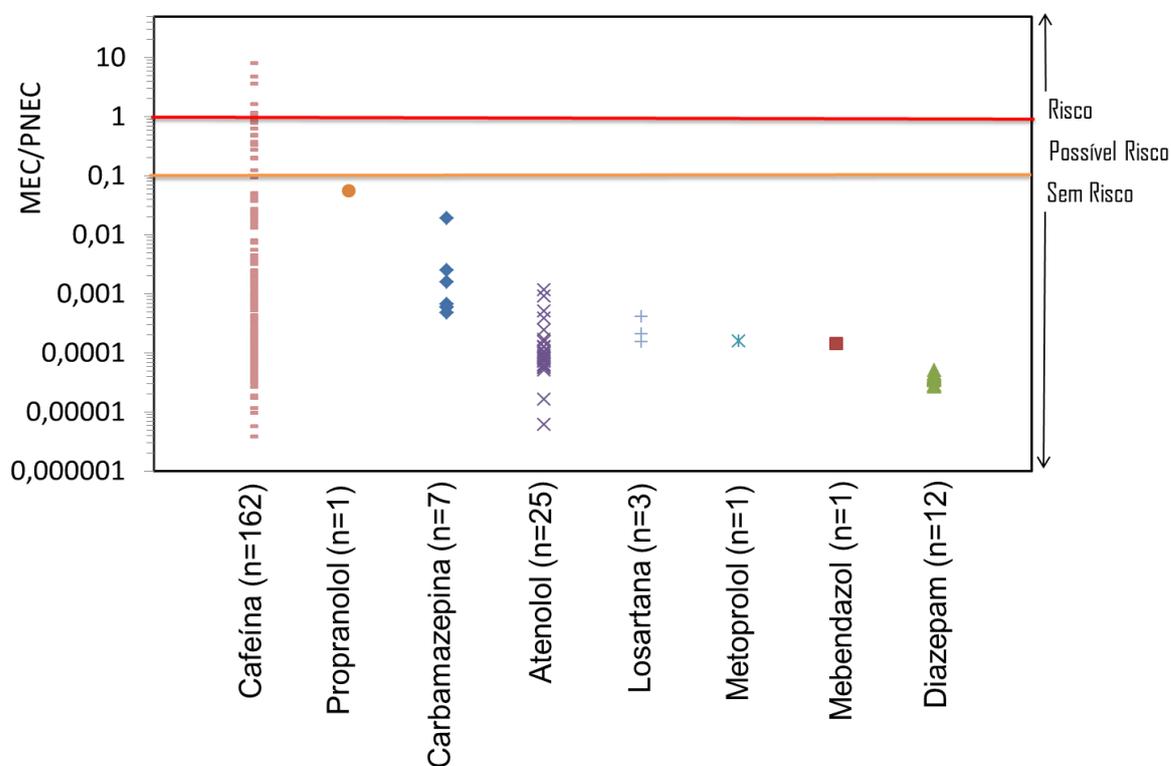
O AAS, com maior concentração em ng/L desse grupo, é o composto a apresentar menos efeitos adversos a biota, com 86,6% de seus valores com riscos negativos, e ,13,3%, possível risco.

O naproxeno e o ibuprofeno, assim como o diclofenaco, estão bem distribuídos na faixa de possíveis riscos, com 42,8% e 90%, respectivamente, de suas amostras, distribuídas nessa faixa. Paíga et al. (2013) em seu estudo de monitoramento de ibuprofeno em águas portuguesas, visto ser um dos fármacos amplamente consumido naquele país, evidenciou alto risco aos organismos aquáticos associado a esse composto. Vale destacar que 64,2% das amostras totais de ibuprofeno desse estudo, pertencem ao trabalho de Sodr e et al. (2007), que naquela época, devido aos m etodos analíticos adotados, em nenhuma dessas amostras foi detectado esse analito.

Vale ressaltar ainda que os valores de PNEC encontrados na literatura para essa classe foram bastante altos (AAS = 61000 ng/L, ibuprofeno = 2300 ng/L e naproxeno = 2000 ng/L). E que o ibuprofeno, mesmo possuindo o segundo valor mais alto, aparece no topo dos anti-inflamatórios com maior potencial de produzir efeitos adversos a biota aquática.

### 2.3.4 Estimulante, Betabloqueadores, Anti-Depressivo, Anti-Helmíntico e Ansiolítico

Dentre os betabloqueadores, embora o atenolol tenha sido quantificado em 89,2% das amostras totais, e atingindo concentração máxima de 90 ng/L, todas essas amostras, incluindo os outros compostos dessa classe (propranolol, losartana e metoprolol) apresentaram resultados negativos em relação a oferecer riscos a biota. Apenas o propranolol apresentou maior proximidade aos limites de possível risco.



**Figura 9.** Classes terapêuticas com a presença da cafeína e de todos os compostos que ficaram abaixo dos limites de classificação de riscos ambientais oferecidos a biota de acordo com o quociente de risco aplicado (MEC/PNEC).

Cleuvers (2005) em sua avaliação de risco para esses 3 betabloqueadores, utilizando *Daphnia magna*, *Desmodesmus subspicatus*, e testes de EC50, aponta o propranolol como a substância mais tóxica, principalmente à *Daphnia magna*.

Quanto ao anti-depressivo (carbamazepina), o anti-helmíntico (mebendazol) e o ansiolítico (diazepam), todas as amostras, de acordo com essa classificação de risco, se posicionaram abaixo dos limites de riscos a biota. Nota-se o baixo risco atribuído a esses

compostos, devido principalmente, a baixa quantidade de amostras aqui representadas e a escassez de estudos que monitoraram a presença desses compostos em rios brasileiros. Apenas um estudo trabalhou com o mebendazol no Brasil (Caldas et al.2013), com a carbamazepina e o diazepam (Beretta et al. 2014), com o metoprolol e o propranolol (Wilde et al. 2012) e com a losartana (Pereira et al.2016). Daneshvar et al. (2012), estudando diversos compostos como indicadores de contaminação de fontes de água potável em Montreal no Canadá, destacou a carbamazepina como principal indicador da presença de compostos com persistência cumulativa.

Destaca-se ainda os elevados valores de PNEC encontrado na literatura para alguns desses compostos (atenolol = 77700 ng/L, metoprolol = 7900 ng/L, losartana = 78000 ng/L, mebendazol = 98000 ng/L e diazepam = 14100 ng/L).

A cafeína aparece distribuída entre as 3 categorias de risco, isso devido à grande quantidade de amostras positivas, elevado índice de quantificação,93% das amostras totais, e elevadas concentrações, chegando a 25260 ng/L. Esse composto é bastante mencionado na literatura como indicador de atividades antrópicas na região onde as amostras foram coletadas Daneshvar et al. (2012). No Brasil essas amostras foram quantificadas em 8 estudos dos 17 aqui reportados, sendo eles; Sodré et al. (2013), Raimundo, (2007), Montagner et al. (2014) e (2011), todos na Bacia do Rio Atibaia, em São Paulo, Santana (2013), no Lago Paranoá, Beretta et al. (2014) e Pereira et al. (2016) na Baía de Todos os Santos, Bahia e Machado et al. (2016) em rios em Minas Gerais, São Paulo e Rio Grande do Sul.

No Brasil fora identificado pelo menos 4 estudos que já trabalharam com a cafeína, não como composto que oferece risco direto aos organismos aquáticos, mas como indicador de que as atividades antrópicas têm alterado de forma significativa a qualidade dos recursos hídricos. Sodré et al. (2007) foram os primeiros a quantificar cafeína em corpos hídricos superficiais no país, em Ribeirão Anhumas na Bacia do rio Atibaia, São Paulo, com máxima concentração chegando a 8460 ng/L. Ide et al. (2013) trabalhou com a cafeína como indicador de contaminação na Bacia do Alto Iguaçu por esgotos domésticos, onde coletaram amostras em diferentes pontos ao longo dos rios dessa bacia e observaram que a presença de substâncias como nitrogênio amoniacal e ortofosfato variavam em cada ponto na mesma proporção que a cafeína. Nos pontos amostrados que ficavam dentro ou próximos a áreas de proteção ambiental, com menor influência antrópica, esses compostos se apresentavam em baixas concentrações. Montagner et al (2014) correlacionaram a ocorrência da cafeína a presença do hormônio estrogênio em águas superficiais e concluíram que a cafeína pode ser usada para priorizar as

amostras a serem testadas para esse hormônio. Machado et al. (2016), investigaram CEs em água potável e águas superficiais em todo o Brasil e encontraram concentrações máximas de cafeína de até 2000 ng/L em água potável e concluíram que a presença generalizada desse composto em amostras de águas tratadas é uma indicação da presença de esgoto doméstico nas águas de fonte, considerando, segundo eles, que a cafeína é um composto de origem antropogênica.

Cleuvers (2005) e Kumar et al (2010) e demais autores citados ao longo desse estudo, enfatizam que não é somente a questão da ocorrência pontual, individual, e em altas (ou baixas) concentrações desses fármacos em corpos hídricos atualmente que vem preocupando a comunidade científica. Muitos compostos representados graficamente acima, mais especificamente as 4 últimas classes, individualmente, e dado os valores de PNEC aplicados, não estão oferecendo riscos as comunidades aquáticas. Entretanto, esses autores atentam para questões sinérgicas e antagônicas que podem estar ocorrendo entre esses compostos nesses ecossistemas. Há poucos estudos na literatura, e eles apontam essas dificuldades, de se conhecer as combinações e os efeitos de 2 ou mais compostos no meio ambiente.

## **Conclusões**

Por fim, esse estudo apresentou uma avaliação de risco geral de contaminantes emergentes já encontrados no Brasil e, além de mostrar que, de acordo com essa avaliação de risco as concentrações desses compostos evidenciaram possíveis efeitos adversos a biota, também mostra que ainda há escassez, em relação a quantidade e qualidade, de estudos desses micropoluentes em diversas regiões do país. Nosso conhecimento é bastante limitado quanto ao comportamento da diversidade de compostos químicos que estão sendo produzidos, consumidos e liberados diariamente no meio ambiente. Ainda são necessárias ações como: estudos que correlacionem a presença de centros urbanos em uma determinada região e os principais pontos de ocorrência desses compostos; políticas que regulem o uso e que monitore o descarte e o destino final de medicamentos, dentre outras.

Quanto a qualidade da água e descarga de efluentes, nossa legislação carece de ferramentas que vão além de estabelecer limites quanto a análises físico e química, tais como

demanda bioquímica de oxigênio (DBO), demanda química de oxigênio (DQO), concentrações de metais, sólidos suspensos, fração de sólidos orgânicos e inorgânicos.

Sabe-se que é muito difícil estimar a toxicidade de todas as substâncias presentes nesses efluentes e/ou água sobre as espécies e, mais difícil ainda, extrapolar testes de laboratórios para o ambiente real, visto que no meio ambiente há pluralidade de compostos, sinergismos e antagonismos ocorrendo concomitantemente. Entretanto, ver-se a necessidade de adotar novos parâmetros analíticos, uma vez que a Resolução de nº 357 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), desde 2005, dispendo sobre a classificação dos corpos hídricos e estabelecendo os padrões e condições de lançamento de efluentes, já mencionou sobre a necessidade de ensaios ecotoxicológicos sobre a toxicidade desses efluentes, citando que não deve haver riscos ou potenciais riscos de agentes físicos ou químicos sobre os organismos aquáticos, isso com o intuito de precaver potenciais riscos à saúde humana.

## Referência Bibliográfica

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Política nacional de medicamentos.** Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998.

AL-ODAINI et al. **Multi-residue analytical method for human pharmaceuticals and synthetic hormones in river water and sewage effluents by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** Journal of Chromatography A. v.1217, p.6791-6806, 2010.

ASHFAQ et al. **Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan.** Ecotoxicology and Environmental Safety. v. 136, p.31-39, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.029>.

BEDOUX et al. **Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment.** Environmental Science and Pollution Research. v.19, ed, 4, p. 1044-1065, 2012.

BERETTA et al. **Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil.** J Soils Sediments. v.14, p. 1278–1286, 2014.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no ambiente.** Quím. Nova. vol.26 no.4 São Paulo July/Aug. 2003. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015>>: Acessado em: 16 de mar.2016.

BRASIL, Lei nº 6.938, de 31 de Agosto de 1981. **Política nacional do meio ambiente.** Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L6938.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6938.htm): Acessado em: 15 de mar.2016.

BURKE et al. **Occurrence of Antibiotics in Surface and Groundwater of a Drinking Water Catchment Area in Germany.** Water Environment Federation. v.88, ed. 7, p. 652-659, 2016.

CALDAS et al. **Determination of pharmaceuticals, personal care and pesticides in surface and treated waters: method development and survey.** Environmental Science Pollution Research.v.20,ed. 8,p.5855-5863, 2013.

CALIMAN, F. A.; GAVRILESCU M. **Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment – a review.** CLEAN – Soil, Air, Water. v.37,p.277-303, 2009.

CALVAR et al. **Adverse Effects of the SSRI Antidepressant Sertraline on Early Life Stages of Marine Invertebrates.** Mar Environ Res. v. 28, p. 88-97, 2016.

CARLSSON et al. **Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients.** Science of the Total Environment. v. 364, 67– 87. 2006.

CLEUVERS, M. **Initial risk assessment for three  $\beta$ -blockers found in the aquatic environment.** Chemosphere. v. 59, ed.2, p. 199-205, 2005.

CONGCONG, et al. **Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing.** Environmental Science and Pollution Research. DOI 10.1007 / s11356-017-8922-8, 2017.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. **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.** Resolução n.357, de março de 2005. Publicada no DOU nº 053, de 18/03/2005, págs. 58-63.

BLOG HIDROSUPRIMENTOS. **Contaminantes Emergentes em sistemas hídricos é tema de debate na CETESB.** Disponível em: <<http://blog.hidrosuprimentos.com.br/contaminantes-emergentes-em-sistemas-hidricos-e-tema-de-debate-na-cetesb/>>. Acesso em: 12 de mai.2016.

Da SILVA, C. A. A.; FRUCHTENGARTEN, L. **Riscos químicos ambientais à saúde da criança.** J. Pediatr. (Rio J.) [online]. vol.81, n.5,p. 205-211, 2005.2005.

DANESHVAR et al. **Evaluating pharmaceuticals and caffeine as indicators of fecal contamination in drinking water sources of the Greater Montreal region.** Chemosphere. v.88, p.131-9,2012.

DAUGHTON, C. G.; TERNES T. A. **Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?** Environ Health Perspectives. v.107, p 907-938,1999.

DUTRA, M. D. **Hormônios em águas superficiais brasileiras: uma avaliação preliminar sobre os possíveis riscos à vida aquática.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade de Brasília. Brasília, 2016.

EBELE, A. J.; ABDALLAH, M. A.; HARRAD, S.; **Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment.** *Emerging Contaminants* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>.

EUROPEAN COMMISSION . **Technical Guidance Document on Risk Assessment. Part II.** European Communities, 2003.

FARRÉ et al. **Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography–mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*.** *Journal of Chromatography A*. v.938, ed.1-2, p. 187-197, 2001.

FERRARI et al. **Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac.** *Ecotoxicology and Environmental Safety*. v.55, p. 359–370, 2003.

FERRARI et al. **Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?** *Environ Toxicol Chem*. v. 23 (5), p. 1344-54, 2004.

GARDINALI, P. R.; ZHAO, X. **Trace determination of caffeine in surface water samples by liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization–mass spectrometry (LC–APCI–MS).** *Environment International*. v. 28, ed. 6, p. 521-528, 2002.

GHEORGHE et al. **Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment.** *Environ Monit Assess*. p.188-379, 2016.

GIRAUD et al. **Impact of wastewater treatment plants on receiving surface waters and a tentative risk evaluation: the case of estrogens and beta blockers.** *Environ Sci Pollut Res*, 21:p,1708–1722, 2013.

GODOY, A. A.; KUMMROW, F.; PAMPLIN, P. A. Z. **Ecotoxicological evaluation of propranolol hydrochloride and losartan potassium to *Lemna minor* L. (1753) individually**

**and in binary mixtures.** *Ecotoxicology*.v. 24, ed.5. p. 1112–1123, 2015.Doi:10.1007/s10646-015-1455-3

HARADA et al. **Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels** *Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels.* *Water Science & Technology—WST*. v.58, ed.8, 2008.

HERNANDO et al. **Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments.** *Talanta*. v.69, ed.2. p.334-342, 2006.

IDE et al. **Utilização da Cafeína como Indicador de Contaminação por Esgotos Domésticos na Bacia do Alto Iguaçu.** *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, v. 18, n. 2, p. 201-211, 2013.

IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. **The global use of medicines: outlook through 2017.** USA. Nov.2013. Disponível em:<  
[http://www.drugstorenews.com/sites/drugstorenews.com/files/IMS%20Health%20Global%20Use%20of%20Medicines%20FINAL\[1\].pdf](http://www.drugstorenews.com/sites/drugstorenews.com/files/IMS%20Health%20Global%20Use%20of%20Medicines%20FINAL[1].pdf)>: Acesado em: 5 mar.2016.

ISIDORI et al. **Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms.** *Science of The Total Environment*.v.346, p.87-98, 2005.

JANK et al. **Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionisation mass spectrometry.** *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*v. 94, n.10, p.1013–1037, 2014.

JONES, O. A.H.; VOULVOULIS, N.; LESTER, J. N. **Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals.** v.36, ed, 20, p. 5013-5022, 2002.

JOS et al. **Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints.** *Toxicology in Vitro*. v.17, p.525-532, 2003.

KIGUCHI, O.; SATO I.; KOBAYASHI, T. **Source-specific sewage pollution detection in urban river waters using pharmaceuticals and personal care products as molecular indicators.** *Environ Sci Pollut Res* (2016) 23: 22513. doi: 10.1007 / s11356-016-7437-z.

KIM et al. **Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea.** Environment International. v.33, ed, 3, p. 370-375, 2007.

KLOSTERHAUS et al. **Method validation and reconnaissance of pharmaceuticals, personal care products, and alkylphenols in surface waters, sediments, and mussels in an urban estuary.** Environment International. v.54, p.92-99, 2013.

KOMORI et al. **Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk.** Environ Monit Avaliar. v. 185 (6), p. 4529-36 2012.

KOSJEK et al. **Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment.** Water Research. v.46, ed. 2, p. 355-368, 2011.

KUMAR et al. **Human Health Risk Assessment of Pharmaceuticals in Water: Issues and Challenges Ahead.** Int. J. Environ. Res. Public Health. v.7, p. 3929-3953, 2010. doi:10.3390/ijerph7113929

TRAN et al. **Occurrence and suitability of pharmaceuticals and personal care products as molecular markers for raw wastewater contamination in surface water and groundwater.** Environmental Science and Pollution Research. v.21, ed.6, p. 4727-4740, 2014.

LIU et al. **Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants.** Science of The Total Environment.v.511, ed.1.p.54-62, 2014.

LOCATELLI et al. **Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography – Electrospray Tandem Mass Spectrometry.** Arch Environ Contam Toxicol v.60, p.385–393, 2011.

LOFFER et al. **Environmental Fate of Pharmaceuticals in Water/Sediment Systems.** Environ. Sci. Technol. v. 39 (14), p. 5209-5218, 2005.

LOLIC et al. **Assessment of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawaters of North of Portugal: Occurrence and environmental risk.** Science of The Total Environment. v. 508. p.240-250, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.11.097>.

LOPES et al. **Development of a solid-phase extraction system modified for preconcentration of emerging contaminants in large sample volumes from rivers of the lagoon system in the city of Rio de Janeiro, Brazil.** *Marine Pollution Bulletin.* v.110, p.572–577,2016.

MACHADO et al. **A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil.** *Science of the Total Environment.* v.572,p.138–146, 2016.

MARTÍNEZ et al. **Using lysosomal membrane stability of haemocytes in *Ruditapes philippinarum* as a biomarker of cellular stress to assess contamination by caffeine, ibuprofen, carbamazepine and novobiocin.** *Journal of Environmental Sciences.* v. 25(7), p. 1408–1418, 2013.

MARZIK et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic.** *Chemosphere.* v.171, p. 97-105, 2016.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.12.055>

MELO et al. **Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados.** *Quím. Nova* vol.32 no.1 São Paulo, 2009.

MONTAGNER et al. **Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of São Paulo, Brazil—the need for regulatory actions.** *Environ Sci Pollut Res.* V, 21, p.1850–1858, 2014.

MONTAGNER,C. C.; JARDIM, W. F. **Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil).** *J. Braz. Chem. Soc.*, v.22, n.8,p.1452-1462,2011.

MONTEIRO et al. **Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil.** *Journal of Environmental Protection.* v.7, p.230-24, 2016.

MOREIRA, J. C.; GONÇALVES, E. S. **REVISTA DE QUÍMICA INDUSTRIAL. Contaminantes emergentes – desafios e perspectivas.** 51º Congresso Brasileiro de Química, 2011. Disponível em: [www.abq.org.br/rqi/dl.php?arquivo=2013/738/RQI-738.pdf](http://www.abq.org.br/rqi/dl.php?arquivo=2013/738/RQI-738.pdf): Acessado em: 5 de mar. 2016.

MUKAI et al. **Potential anthelmintics: polyphenols from the tea plant *Camellia sinensis* L. are lethally toxic to *Caenorhabditis elegans*.** Journal of Natural Medicines. v.62, ed.2, p.155-159, 2008.

NEPA. **Congressional declaration of national environmental policy.** Disponível em: <https://energy.gov/nepa/downloads/national-environmental-policy-act-1969>: Acessado em: 4 de mar.2016.

NICNAS - National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme. **Environment Tier II Assessment for Tonalide and Related Polycyclic Musks.** Disponível em: < <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessments/environment-tier-ii-assessment-for-tonalide-and-related-polycyclic-musks>>: Acessado em: 25 mar, de 2017.

NOVATO, R. **Consumo de medicamentos no Brasil – a tênue linha entre o remédio e o veneno. Federação Nacional dos Farmacêuticos.** 2015. Disponível em: [http://fenafar.org.br/fenafar/index.php/component/k2/item/7966-o-consumo-de-medicamentos-no-brasil-a-t%C3%AAnue-linha-entre-o-rem%C3%A9dio-e-o-veneno-por-rilke-novato\\*](http://fenafar.org.br/fenafar/index.php/component/k2/item/7966-o-consumo-de-medicamentos-no-brasil-a-t%C3%AAnue-linha-entre-o-rem%C3%A9dio-e-o-veneno-por-rilke-novato*): Acessado em: 6 de mar.2016.

OGGIER et al. **Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in Zebrafish *Danio rerio*.** Environ. Sci. Technol. v. 44 (19), p.7685-7691, 2010.

OLIVEIRA et al. **Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*.** Drug and Chemical Toxicology. v. 39.p.13-21, 2016. [Http://dx.doi.org/10.3109/01480545.2015.1029048](http://dx.doi.org/10.3109/01480545.2015.1029048).

PADHYE et al. **Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant.** Water Research. v.51, p. 266-276, 2014.

PAÍGA et al. **Pilot monitoring study of ibuprofen in surface waters of north of Portugal.** Environmental Science and Pollution Research. v.20, ed.4, p. 2410-2420, 2013.

PEREIRA et al. **Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone.** Science of the Total Environment. v. 548–549. p.148–154, 2016.

**PINHEIRO, et al. Ocorrência de diclofenaco e naproxeno em água superficial no município de Três Lagoas (MS) e a influência da temperatura da água na detecção desses anti-inflamatórios.** Eng. Sanit. Ambient.v.22, n.3, Rio de Janeiro,2017.

**PUBCHEM. Database of chemical molecules and their activities against biological assays.** Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>: Acessado em: 13 de mai.2016.

**QUADRA et al. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country.** Environmental Science and Pollution Research. v.24, p.1200-1218, 2016. doi: 10.1007 / s11356-016-7789-4.

**RAIMUNDO, C. C.M. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia.** Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.2007.

**RAMASWAMY et al. GC-MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers.** Journal of Hazardous MaterIALS. V. 186, P. 1586-1593, 2011.

**RORIJE, E.; ALDENBERG, T.; PEIJNENBURG, W. Read-across Estimates of Aquatic Toxicity for Selected Fragrances.** ATLA. v.41,p.77–90, 2013.

**ROSS, N. World water quality facts and statistics.** Pacific Institute. 2010. Disponível em: [http://pacinst.org/app/uploads/2013/02/water\\_quality\\_facts\\_and\\_stats3.pdf](http://pacinst.org/app/uploads/2013/02/water_quality_facts_and_stats3.pdf): Acessado em: 25 de mar.2016.

**SANTANA, J. S. Determinação de contaminantes emergentes em mananciais de água bruta e na água para consumo humano do Distrito Federal.** Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília.Brasília, 2013.

**SANTOS, et al. Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country.** RBRH. v.21, n.3,Porto Alegre, 2016.

**SCHWAIGER et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout.** Aquatic Toxicology. v.68, ed.2.p.141-150, 2004.

SODRÉ et al. 2007. **Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil)**. J. Braz. Soc. Ecotoxicol., v.2, n.2, p.187-196, 2007.

SORENSEN et al. **Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review**. Chemosphere. v.36 (2),p.357-93, 1998.

STUER-LAURIDSEN et al. **Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use**. Chemosphere. v.40,p.783-793, 2000.

STUMPF M. et al. **Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil**. The Science of the Total Environment. v.225, p.135-141,1999.

TURKDOGAN, F. L.;YETILMEZSOY, K. **Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey**. Journal of Hazardous Materials. v. 166, ed. 1, p. 297-308, 2009.

USGS. **Contaminants of emerging concern in the environment**. Disponível em: <<https://toxics.usgs.gov/investigations/cec/index.php>>: Acessado em: 4 de mar.2017.

VERNOUILLET et al. **Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels**. Chemosphere. v.80, ed.9.p.1062-1068, 2010.

WANG et al. **Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing**. Environ Sci Pollut Res Int. p.1-11, 2017. Doi: 10.1007 / s11356-8922-8

WHO. **The world medicines situation**. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/3.html>>: Acessado em: 15 de mar.2016.

WIEGEL et al. **Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries**. Chemosphere. v.57, p.107–126, 2004.

WILDE, M. L.; KUMMERER, K.; MARTINS, A. F. **Multivariate Optimization of Analytical Methodology and a First Attempt to an Environmental Risk Assessment of  $\beta$ -Blockers in Hospital Wastewater**. J. Braz. Chem. Soc., v.23, n.9,p.1732-1740,2012.

WILKINSON et al. **Ecotoxic pharmaceuticals, personal care products, and other emerging contaminants: A review of environmental, receptor-mediated, developmental, and epigenetic toxicity with discussion of proposed toxicity to humans.** Environ. Science and Technology. v.46, ed.4, p. 336-381, 2015.

WORKSHOP OCDE. **Example for the OECD Workshop on Metals Specificities in Environmental Hazard Assessment.** Prepared by Patrick Van Sprang from ARCHE. p. 7-8, Paris, 2011.

WUERSCH et al. **Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment.** Water Research. v.39, p.1761-1772, 2005.

YAN et al. **Antibiotics in the surface water of the Yangtze Estuary: Occurrence, distribution and risk assessment.** Environmental Pollution. v. 175, p. 22-29, 2013.

YANG et al. **Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*.** Environ Toxicol Chem. v.27 (5): 1201-8, 2008.

YAO et al. **Occurrence and risk assessment of antibiotics in surface water and groundwater from different depths of aquifers: A case study at Jiangnan Plain, central China.** Ecotoxicol Environ Saf.v.135, p. 236-242, 2017.

ZHAO et al. **Recent advances in pharmaceuticals and personal care products in the surface water and sediments in China.** Frontiers of Environmental Science & Engineering.v. 10(6). 2016. <https://www.researchgate.net/publication/308483924>.



|                       |                                     |                                     |        |        |        |               |       |              |       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|---------------|-------|--------------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
|                       | Triclosan                           | P2 - Reservatório de Guarulhos - SP | 9,1    | -      | 2,2    | -             | <0,7  | <0,7         | <0,7  | <0,7 | <0,7 | <0,7 | 13   | <0,7 | <0,7  | -    | -    | -    |
|                       | Cafeína                             |                                     | 29     | -      | 0,06   | -             | 0,09  | 0,06         | <0,02 | 0,2  | 0,05 | 0,03 | 1,7  | 0,02 | <0,02 | -    | -    | -    |
|                       | Triclosan                           | P3 - Rio Atibaia - SP               | 5,7    | -      | 14     | -             | <0,7  | <0,7         | -     | 12   | <0,7 | 12   | 6,7  | <0,7 | <0,7  | -    | -    | -    |
|                       | Cafeína                             |                                     | 0,44   | -      | 0,16   | -             | 4,5   | 3,3          | -     | 7,3  | 0,41 | 0,33 | 5    | 0,09 | 0,19  | -    | -    | -    |
|                       | Triclosan                           | P4 - Campinas - SP                  | 11     | -      | 8,1    | 38            | <0,7  | 8,1          | 4,5   | 23   | 30   | 31   | 14   | <0,7 | 8     | 17   | <0,7 | <0,7 |
|                       | Cafeína                             |                                     | 1,1    | -      | 3,1    | 0,70          | 3,5   | 2,7          | 0,37  | 11   | 5,9  | 0,22 | 2,3  | 0,31 | 0,68  | 0,71 | 0,57 | 0,51 |
|                       | Triclosan                           | P5 - Rio Capivari - SP              | -      | -      | -      | <0,7          | -     | -            | <0,7  | 49   | 8,3  | -    | 2,2  | 46   | <0,7  | <0,7 | <0,7 | <0,7 |
|                       | Cafeína                             |                                     | -      | -      | -      | 19            | -     | -            | 0,70  | 42   | 2,9  | -    | 3,0  | 0,67 | 12    | 11   | 3,9  | 23   |
|                       | Triclosan                           | P6 - Rio Sorocaba - SP              | -      | -      | 7,0    | -             | <0,7  | 6,8          | <0,7  | 25   | 22   | 46   | <0,7 | <0,7 | <0,7  | -    | -    | -    |
|                       | Cafeína                             |                                     | -      | -      | 1,0    | -             | 1,9   | 3,4          | 0,18  | 5,3  | 0,40 | 0,14 | 1,0  | 0,10 | 0,06  | -    | -    | -    |
| Triclosan             | P7 - Rio Cotia - SP                 | <0,7                                | -      | 7,0    | -      | <0,7          | 40    | <0,7         | 34    | 7,5  | <0,7 | 58   | 66   | <0,7 | <0,7  | -    | -    |      |
| Cafeína               |                                     | 2,8                                 | -      | 20     | -      | 8,2           | 29    | 0,79         | 38    | 2,2  | 1,2  | 1,3  | 1,5  | 0,37 | 0,69  | -    | -    |      |
| Locatelli et al. 2011 | Rio Atibaia e Ribeirão Anhumas - SP |                                     |        |        |        |               |       |              |       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | ESTAÇÃO CHUVOSA                     |                                     |        |        |        |               |       | ESTAÇÃO SECA |       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |
|                       |                                     | P1                                  | P2     | P3     | P4     | P5            | P1    | P2           | P3    | P4   | P5   |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Ampicilina                          | <0,45                               | <0,45  | <0,45  | ND     | ND            | <0,45 | <0,45        | <0,45 | NA   | ND   |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Amoxicilina                         | ND                                  | <0,46  | <0,46  | 5,4    | 1,284         | 8,9   | 17           | 4     | NA   | ND   |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Cefalexina                          | 4,6                                 | ND     | ND     | <0,64  | 133           | 26    | 29           | 28    | NA   | 2,42 |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Ciprofloxacina                      | <0,41                               | ND     | ND     | <0,41  | <0,41         | 0,6   | 2,5          | 1,1   | NA   | 119  |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Norfloxacina                        | <0,41                               | ND     | ND     | 1,5    | ND            | 0,5   | 2,2          | 0,7   | NA   | 51   |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Sulfametoxazole                     | ND                                  | ND     | ND     | <0,78  | ND            | 1,8   | 1,4          | 1,1   | NA   | 106  |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Tetraciclina                        | <2,5                                | <2,5   | ND     | 11     | ND            | ND    | ND           | ND    | NA   | ND   |      |      |      |       |      |      |      |
| Trimetoprim           | 5,3                                 | ND                                  | ND     | 2,3    | <0,56  | 3,5           | 6,9   | 6,3          | NA    | 484  |      |      |      |      |       |      |      |      |
| Raimundo, 2007        | Campanhas Amostrais                 |                                     | mar/06 | jun/06 | ago/06 | jan/07        |       |              |       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |
|                       | Cafeína                             | P1 - Rio Atibaia - SP               | 0,2    | 3,3    | 2,1    | 0,4 (+/- 0,2) |       |              |       |      |      |      |      |      |       |      |      |      |

|                    |   |                                 |               |                |           |              |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|--------------------|---|---------------------------------|---------------|----------------|-----------|--------------|----------|-----------------|----------|--------------|-------------|---------------------|-------------|-----------------|--|--|--|--|--|
|                    | Cafeína   | P2 - Rio Atibaia - SP           | -             | 3,8            | 1,3       | 0,3 (+/-0,1) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P3 - Rio Ribeirão Pinheiro - SP | -             | 9,6            | 3,6       | 0,6 (+/-0,2) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P4 - Rio Atibaia - SP           | 0,7           | 5,5            | 1,8       | 0,6 (+/-0,2) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P5 - Rio Ribeirão Anhumas - SP  | 3,3           | 127            | 73,9      | 5,8 (+/-0,6) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P6 - Rio Atibaia - SP           | 0,3           | 16,9           | 6,9       | 4,8 (+/-0,8) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P7 - Rio Atibaia - SP           | -             | -              | 0,7       | < LDA        |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P8 - Rio Atibaia - SP           | -             | -              | 2,2       | < LDA        |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P9 - Rio Capivari - SP          | 0,5           | 16,9           | 7,2       | 1,1 (+/-0,4) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | P10 - Rio Jundiá - SP           | 2             | 23,1           | 10,5      | 0,8 (+/-0,3) |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
| Stumpf et al, 1999 | A jusante do Rio Paraíba do Sul - Rio de Janeiro (RJ) |                                 |               |                |           |              |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    |   | Resende                         | Vargem Alegre | Barra do Pirai | Tres Rios | Alem Paraíba | Itaocara | Cambuci         | Campos   |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Ibuprofeno  | <LOD                            | <LOD          | <LOD           | <LOD      | <LOD         | <LOD     | <LOD            | <LOD     |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Diclofenaco   | 0,02                            | 0,06          | 0,06           | 0,05      | 0,04         | 0,03     | 0,02            | <LOD     |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    | Naproxeno   | 0,03                            | 0,05          | <LOD           | <LOD      | 0,03         | 0,02     | <LOD            | 0,02     |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
| Santana, 2013      | Lago Paranoá - Distrito Federal                       |                                 |               |                |           |              |          |                 |          |              |             |                     |             |                 |  |  |  |  |  |
|                    |   | Período de Estiagem             |               |                |           |              |          | Período Chuvoso |          |              |             | Período de Estiagem |             | Período Chuvoso |  |  |  |  |  |
|                    | Cafeína   | 228±18                          | 142±19        | 85,2±3,5       | 68,7±0,4  | 29,0±3,4     | 13,1±1,5 | 22,6±0,6        | 20,1±0,9 | 10,20 ± 1,18 | 2,00 ± 1,29 | 8,91 ± 0,99         | 3,16 ± 0,59 |                 |  |  |  |  |  |





| Santos et al. 2016   | Amostras coletadas de rios da região metropolitana de Curitiba - Paraná |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | Triclosan   | Total = 80 * | 59  | 153 | 140 | 77  | 128 | 67  | 87  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 115 | 120 | 145 | 79  | 169 | 52  | 104 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 197 | 405 | 275 | 150 | 313 | 126 | 183 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 198 | 228 | 187 | 196 | 194 | 67  | 70  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 148 | 185 | 82  | 46  | 73  | 217 | 197 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 205 | 415 | 153 | 48  | 224 | 135 | 325 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 170 | 67  | 335 | 248 | 124 | 250 | 155 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |   |              | 125 | 115 | 160 | 73  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Monteiro et al. 2016   | Amostras coletadas dos rios Parado e Pedras - RJ                        |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Oxitetraciclina   | 44,1         |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Sulfametoxazole   | 467          |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ND = Não Detectado   |   |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <LOQ = Menor que o limite de quantificação   |   |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <LOD = Menor que o limite de detecção  |   |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| * As amostras que não foram especificada é porque não houve detecção do analito, logo, foram apenas incluídas no total de amostras totais e não positivas. |   |              |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |