

# Revisão sobre fármacos no ambiente

## Review of pharmaceuticals in the environment

• **Data de entrada:**  
13/06/2017

• **Data de aprovação:**  
05/07/2017

Ramiro Pereira Bisognin\* / Delmira Beatriz Wolff / Elvis Carissimi

DOI:10.4322/dae.2018.009

### Resumo

A presença de micropoluentes em águas residuárias e naturais, como fármacos, tem despertado preocupação na comunidade científica devido a sua ocorrência, persistência e potencial deletério à saúde humana e aos ecossistemas. Tal preocupação tem sido impulsionada pela capacidade de detecção de substâncias químicas por equipamentos avançados e métodos mais sensíveis. Dessa forma, estudos de investigação e técnicas de tratamento para degradação de compostos farmacêuticos em matrizes aquosas estão sendo intensificados. Diante da relevância do assunto, este artigo consiste em uma revisão da literatura sobre fármacos largamente encontrados no ambiente, principalmente em águas residuárias e superficiais.

**Palavras-chave:** Micropoluentes. Determinação analítica. Tratamento.

### Abstract

*The presence of micropollutants in wastewater and natural waters, such as pharmaceuticals, have aroused concern in the scientific community due to their occurrence, persistence and deleterious potential to human health and ecosystems. Such concern has been boosted by the ability to detect chemicals by advanced equipment and more sensitive methods. Thus, research studies and treatment techniques for the degradation of pharmaceutical compounds in aqueous matrices are being intensified. Given the relevance of the subject, this article consists of a review of the literature on pharmaceuticals widely found in the environment, mainly in wastewater and surface water.*

**Keywords:** Micropollutants. Analytical determination. Treatment.

**Ramiro Pereira Bisognin** – Engenheiro Ambiental e de Segurança do Trabalho. Mestre em Tecnologia Ambiental. Doutorando em Engenharia Civil pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Professor da Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (UERGS).

**Delmira Beatriz Wolff** – Engenheira Sanitarista e Ambiental. Mestre e Doutora em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professora da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

**Elvis Carissimi** – Engenheiro Civil. Mestre e Doutor em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

\***Endereço para correspondência:** Rua Cipriano Barata, n.º 47 – Bairro Érico Veríssimo – Três Passos – RS – CEP 98600-000. Fone: (55) 3522-2895. E-mail: ramirobisognin@yahoo.com.br

## 1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são imprescindíveis para o tratamento de determinadas enfermidades e de suma importância para o reestabelecimento da saúde e melhoria da qualidade de vida. Dentre as principais classes de maior consumo mundial destacam-se analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, drogas psiquiátricas, reguladores lipídicos, anti-hipertensivos, contraceptivos hormonais, meios de contraste de raios-x, entre outros (BARCELÓ, 2003; SILVA; COLLINS, 2011; JIANG; ZHOU; SARMA, 2013).

Apesar de sua função vital, os fármacos, quando ministrados em dose e prescrição incorretas, podem ser prejudiciais aos seres humanos e animais que, geralmente, apresentam baixa capacidade de absorção dos compostos, cerca de 25% para o caso do corpo humano (KÜMMERER, 2010; VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012). Esses residuais, ao serem excretados pelos organismos no meio ambiente, podem ser rapidamente transformados, permanecer na forma inalterada ou ainda ser conjugados a outras moléculas polares que poderão ativar ou inativar o fármaco (FISCHER; MAJEWSKY, 2014). De acordo com Barceló (2003), os fármacos não precisam persistir no meio ambiente para causar efeitos negativos. Portanto, em função da possibilidade de contaminação do ambiente, os fármacos se enquadram em um grupo de substâncias conhecidas como micropoluentes emergentes, que são encontrados em matrizes ambientais e biológicas em concentrações muito baixas, na ordem de ng L<sup>-1</sup> (SILVA; COLLINS, 2011; AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013), mas potencialmente capazes de causar efeitos adversos ecológicos e/ou sobre a saúde humana (SIM; LEE; OH, 2010).

Tendo em vista que os produtos farmacêuticos são originalmente fabricados para causar efeitos biológicos específicos (SIM; LEE; OH, 2010) e que ainda não há regulamentação abrangente para concentrações no meio ambiente (GARZA-CAMPOS et al., 2016), esses compostos têm desper-

tado crescente preocupação entre pesquisadores devido à sua ocorrência, persistência e potencial ecotoxicológico ao meio ambiente e à saúde dos seres humanos (STUMPF et al., 1999; MONTAGNER; JARDIM, 2007; ZHANG et al., 2007; AL-ODAINI et al., 2010; AMÉRICO et al., 2012; LÓPEZ-SERNA; PETROVI; BARCELÓ, 2012; RODIL et al., 2012; MARTÍN et al., 2012; GIBS et al., 2013; CAMPANHA et al., 2015; JANK et al., 2014; THOMAS et al., 2014; GAVRILESCU et al., 2015; KRAMER et al., 2015; EBELE; ABDALLAH; HARRAD, 2016; LONAPPAN et al., 2016; BALAKRISHNA et al., 2017; DINH et al., 2017; DODGEN et al., 2017; EKPEGHERE et al., 2017; GROS et al., 2017; MARSIK et al., 2017; MIRZAEI et al., 2017; SUBEDI et al., 2017; YAO et al., 2017).

A contaminação do meio ambiente com produtos farmacêuticos ocorre a partir de fontes antropogênicas pontuais, que contemplam uma única fonte identificável que se origina em locais isolados, como lixiviado de aterros sanitários e emissários de efluentes, bem como por fontes difusas que podem ocorrer de forma discreta por extensas áreas e que apresentam maior potencial de atenuação natural pelo ambiente receptor devido às menores concentrações, como exemplo vazamentos de esgotos (SANTOS et al., 2010; LAPWORTH et al., 2012; LI, 2014; GAVRILESCU et al., 2015).

Em geral, os efluentes são as principais fontes de contaminação dos recursos hídricos com fármacos (BALAKRISHNA et al., 2017; MIRZAEI et al., 2017), uma vez que as estações convencionais de tratamento não são equipadas para eliminar completamente os micropoluentes (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; COSTA JUNIOR et al., 2014; KNOPP et al., 2016; LINNEMANN et al., 2017). Para tanto são necessários sistemas complementares e avançados que normalmente oneram o tratamento (ROSAL et al., 2008; VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012; JIANG; ZHOU; SHARMA, 2013; KNOPP et al., 2016; GARZA-CAMPOS et al., 2016).

Dentre as possíveis complementações dos sistemas de tratamento de efluentes para remoção de micropoluentes, os processos oxidativos avançados à base de ozônio (O<sub>3</sub>) e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), combinados com radiação ultravioleta (UV) ou visível (Vis) e/ou com semicondutores (SC) têm recebido grande atenção devido à capacidade de oxidação eficiente dos fármacos (ROSAL et al., 2008; BRITO; SILVA, 2012; FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014; AFONSO-OLIVARES et al., 2016; KNOPP et al., 2016; HANSEN et al., 2016; ARAÚJO et al., 2016; MIRZAEI et al., 2017; GIANNAKIS et al., 2017). Ademais, é crescente o número de plantas de tratamento que já aplicam O<sub>3</sub>, UV ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em substituição ao cloro para desinfecção (COSTA; CANGERANA, 2016; HANSEN et al., 2016), o que pode indicar sua viabilidade em larga escala quando bem dimensionados.

Ante o exposto, o presente texto traz uma revisão do conteúdo publicado em artigos científicos que englobam os principais micropoluentes farmacêuticos, sua ocorrência em matrizes ambientais, evidências de efeitos ecotoxicológicos, meios modernos de detecção analítica e, por fim, tecnologias de tratamento para sua remoção e/ou degradação.

## 2 PRINCIPAIS FÁRMACOS CONSUMIDOS NO MUNDO E NO BRASIL

A diversidade de produtos farmacêuticos aumentou significativamente com os avanços tecnológicos e da medicina. Consequentemente, existe um extenso número de compostos distribuídos em diferentes classes. A Tabela 1 apresenta as principais classes terapêuticas de fármacos de maior consumo mundial, conforme abordado por Barceló (2003), Silva e Collins (2011), Gavrilescu et al. (2015), Birkholz, Stilson e Elliott (2014), Jiang, Zhou e Sharma (2013) e Pal et al. (2010). Esses autores ainda relatam uma série de outros compostos considerados micropoluentes, mas que não foram computados nesse trabalho por divergirem do escopo.

**Tabela 1** - Principais classes terapêuticas e compostos consumidos mundialmente

Classe terapêutica dos fármacos	Exemplo de composto
Antibiótico	Amoxicilina; ampicilina; ciprofloxacina; cefalexina; cefazolina; cefotaxima; claritromicina; cloranfenicol; clorotetraciclina; eritromicina; lincomicina; metronidazol; norfloxacina; ofloxacina; penicilina; roxitromicina; sulfametazina; sulfametoxazol; sulfapiridina; trimetoprima; tetraciclina.
Analgésico	Paracetamol; codeína; fenoprofeno; metamizol
Anti-inflamatório	Ácido acetilsalicílico; ácido mefenâmico; ácido tiaprofênico; carprofeno; cetoprofeno; diclofenaco; ibuprofeno; indometacina; loxoprofeno; naproxeno.
Drogas psiquiátricas	Antipirina; 4-aminoantipirina; carbamazepina; citalopram; clonazepam; diazepam; duloxetine; fluoxetina; mirtazapina; paroxetina; sertralina; venlafaxina.
Reguladores lipídicos	Acebutolol; ácido clofibrico; ácido fenofibrico; bezafibrato; genfibrozila.
Betabloqueadores/ Anti-hipertensivos	Atenolol; ácido amido; bendroflumetiazida; betaxolol; clorotiasida; diltiazem; furosemida; hidroclorotiazida; metoprolol; perindopril; propranolol; soltanol; timolol; valsartana.
Contraste raio-X	Ácido amidotrizóico; diatrizoato; iohexol; iomeprol; iopamidol; iopromide.
Contraceptivos hormonais	Etinilestradiol; desogestrel, mestranol;
Antidiabéticos	Glibenclamida; gliclazida; metformina.
Anticancerígenos	Ciclofosfamida; ifosfamida

**Fonte:** Adaptação de Barceló (2003); Silva e Collins (2011); Jiang, Zhou e Sharma (2013); Birkholz, Stilson e Elliott (2014); Gavrilescu et al. (2015).

Alguns dos compostos mencionados na Tabela 1 possuem múltipla ação, logo podem ser enquadrados em diferentes classes, dependendo da abordagem dos autores (BIRKHOLZ; STILSON; ELLIOTT, 2014; GAVRILESCU et al., 2015; JIANG; ZHOU; SHARMA, 2013).

De acordo com Casas-Vásquez, Ortiz-Saavedra e Penny-Montenegro (2016), os idosos são responsáveis pelo consumo de mais de 50% de todos os medicamentos, sendo que mais de 80% deles tomam pelo menos uma medicação diária e 75% sequer comunicam a seus médicos seus tratamentos não convencionais.

Entre as classes de medicamentos, a mais consumida corresponde aos analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ZHANG; GEISSEN; GAL, 2008; LONAPPAN et al., 2016). Isso se deve

ao fato de que na maioria dos países os anti-inflamatórios não esteroides não precisam de prescrições médicas para ser adquiridos em drogarias, além de que constituem a classe de medicamentos mais prescrita por médicos e dentistas.

Apesar do indicativo de crescimento do uso de medicamentos relatado na literatura, as informações disponíveis referem-se a uma estimativa de consumo médio anual, per capita, de 15 g, podendo ser de três a dez vezes maior em países industrializados (50-150 g) (ZHANG; GEISSEN; GAL, 2008; PAL et al., 2010).

Embora a estimativa de consumo para países em desenvolvimento seja menor, o Brasil foge à regra, pois é um dos países com maior consumo de produtos farmacêuticos no mundo, junto com países desenvolvidos como Estados Unidos, França e Alemanha (STUMPF et al., 1999; AMÉRICO et al., 2012; CAMPANHA et al., 2015).

Um estudo realizado por Corrêa, Rodrigues e Macedo (2016), ao avaliar o perfil farmacoterapêutico e a prevalência da polifarmácia (uso simultâneo de vários medicamentos), a partir do prontuário médico de 61 idosos em um lar de Campo Mourão/Paraná, identifica polifarmácia em 67,18% dos casos, sendo 28,14% leves, 34,14% moderados e 4,9% graves. O consumo médio foi de 2,7 medicamentos por idoso, sendo o ácido acetilsalicílico o mais utilizado entre os pacientes, representando 22% do total pesquisado, seguido pelo cloridrato de biperideno com 18%.

### 3 CONTAMINAÇÃO DO MEIO AMBIENTE COM FÁRMACOS

O elevado consumo e produção de diversos fármacos em todo o mundo, associado a sua incompleta assimilação pelo corpo humano e tendência de persistir no ambiente (KÜMMERER, 2010; VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012) tornaram esses compostos uma classe de micropoluentes

extremamente preocupante para a qualidade ambiental, principalmente dos recursos hídricos.

De acordo com Pereira (2007), a ação dos fármacos administrados a humanos e animais ocorre em três fases. A primeira, denominada de fase farmacêutica, refere-se à desintegração da forma de dosagem, seguida da dissolução da substância ativa. A segunda fase, conhecida como farmacocinética, abrange os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ou seja, refere-se à assimilação propriamente dita e está relacionada ao tempo em que as moléculas do fármaco ficam no seu local de ação. Por último, tem-se a fase farmacodinâmica, na qual ocorre a interação do fármaco com o seu receptor e, conseqüentemente, a produção do efeito terapêutico.

Como resultado da biotransformação dos fármacos, muitos de seus metabólitos são excretados pela urina e pelas fezes e, conseqüentemente, são liberados no meio ambiente ou, ainda, são descartados nas suas formas originais, o que é comum com meios de contraste de raios-X (SANTOS et al., 2010).

Contudo, a contaminação do meio ambiente com produtos farmacêuticos e seus metabólitos pode ocorrer por várias outras fontes antropogênicas pontuais e/ou difusas (LAPWORTH et al., 2012), como já mencionado. As fontes pontuais envolvem, por exemplo, lixiviado de aterros sanitários, emissários de efluentes domésticos, hospitalares e industriais, cujos principais receptores são o solo e as águas superficiais e subterrâneas (LI, 2014). Já as fontes difusas, por vezes de difícil identificação, contemplam dejetos de animais pela exploração pecuária e a aplicação desses dejetos em áreas agrícolas, descarte clandestino de efluentes domésticos, vazamentos nas redes de esgoto e, ainda, a eliminação inadequada de medicamentos não utilizados ou vencidos em diferentes locais (ZHANG; GEISSEN; GAL, 2008; SANTOS et al., 2010; LI, 2014; GAVRILESCU et al., 2015).

Independentemente da fonte, muitos fármacos e seus metabólitos têm como destino final, direta ou indiretamente, os corpos hídricos e os sedimentos, onde podem persistir e retornar aos seres humanos e animais pelo consumo das águas (SANTOS et al., 2010; GAVRILESCU et al., 2015).

Os fármacos, por serem fabricados com o propósito de causar efeito biológico e terapêutico, possuem características prejudiciais ao ambiente, como estabilidade e persistência por longos períodos (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012). Cerca de 30% dos fármacos desenvolvidos são lipofílicos, com hidrossolubilidade inferior a 10%, o que favorece sua sorção às partículas sólidas e sedimentos dos ambientes aquáticos ou então a sua transferência para biota local, por assimilação (GIL; MATHIAS, 2005; COSTA JUNIOR et al., 2014).

Após a deposição no ambiente, o comportamento dos fármacos é regulado por vários processos de transporte, transferência e transformação, que incluem sorção, fotólise, biodegradação, reações redox, fotodegradação, dissolução e hidrólise com menor ocorrência (KÜMMERER, 2009; HYLAND et al., 2012). O desencadeamento e a intensidade desses processos dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, da sua concentração e das características do ambiente (KEMPER, 2008).

As principais propriedades dos fármacos potencialmente capazes de afetar seu comportamento no ambiente dizem respeito a sua estrutura molecular, polaridade, constante de dissociação ( $K_a$ ), solubilidade em água, coeficiente de partição octanol-água ( $K_{ow}$ ), coeficiente de sorção sólido-água ( $K_d$ ) e persistência (BITTENCOURT et al., 2016).

### 3.1 Ocorrência mundial de fármacos em águas residuárias e corpos hídricos

Não há estudos que comprovem o conhecimento exato sobre o caminho percorrido por um fármaco no meio ambiente, desde a sua produção até sua total degradação, haja vista a influência das características tanto da substância quanto do ambiente (KEMPER, 2008). Contudo, para Petrie, Barden e Kasprzyk-Horden (2015) os sedimentos, a biota e a água representam os compartimentos ambientais com maior contaminação.

A Tabela 2 apresenta um levantamento da literatura mundial, a partir de 17 artigos publicados entre 1999 a 2017, sobre a ocorrência e concentração de fármacos detectados na Ásia, Europa e América, bem como reporta os valores mais baixos das concentrações previstas sem efeito (CPSE), ou seja, concentrações em que não se observam efeitos adversos em espécies mais sensíveis como peixes, microcrustáceos ou algas.

De acordo com as investigações compiladas na Tabela 2, percebe-se uma grande variedade nas classes terapêuticas dos compostos detectados. Também é nítida a amplitude entre concentrações mínimas e máximas dos medicamentos nas regiões avaliadas, sobretudo em amostras de efluentes que, além de apresentarem maior variedade de compostos, também apresentaram as maiores concentrações. Tal fato está relacionado à quantidade de medicamentos consumidos e à baixa eficiência dos sistemas de tratamento (PAL et al., 2010; GAVRILESCU et al., 2015). Em comparação aos efluentes, as águas superficiais apresentam uma atenuação das concentrações que pode ocorrer pelos processos já descritos, conforme Kümmerer (2009) e Hyland et al. (2012).

**Tabela 2** - Níveis de ocorrência de alguns fármacos em efluentes de ETEs e em águas de rios da Ásia, Europa e América

Compostos	Faixa de concentração (ng L <sup>-1</sup> )								Menor valor CPSE (ng L <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>
	Ásia <sup>a, b, c, d</sup>		Europa <sup>e, f, g, h, i</sup>				América <sup>j, k, l, m, n, o, p, q</sup>		
	Efluente Taiwan, Índia, Malásia	Rios de água doce Vietnã, Malásia	Efluente Espanha, França	Rios de água doce Espanha, Rep. Tcheca	Afluente/ETE Espanha	Efluente/ETE Espanha	Efluente EUA, Brasil	Rios de água doce EUA, Brasil	
<b>Antibióticos</b>									
Trimetoprima	1 - 4.010	1.808	100 - 3.800	59,9	ND	ND	2.550	145	1.000
Ciprofloxacina	8 - 12.900	NA	100 - 1.900	NA	NA	NA	NA	80	20
Sulfametoxazol	3 - 5.823	4.330	100 - 6.300	33	ND	ND	310	250	20.000
Cefalexina	31.433	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-
Lincomicina	111.667	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-
Eritromicina	1 - 5.177	NA	100-900	NA	NA	NA	NA	24	40
<b>Analgésicos/anti-inflamatórios</b>									
Naproxeno	11 - 8.463	NA	<10 - 2.500	0-1.423,8	2.540 - 4.090	990 - 2.580	70 - 1.550	<1 - 390	37.000
Ibuprofeno	145 - 14.500	30	<10 - 12.000	0-3.210	12.900-50.600	1.050 - 8.000	230 - 54.200	<1 - 22.300	5.000
Cetoprofeno	5,04 - 1.080	620	<10 - 650	0-929,8	1.690 - 2.110	880 - 940	NA	10	15,6.10 <sup>6</sup>
Diclofenaco	17 - 29.767	62 - 217	<10 - 700	0-1.080	720	90 - 740	270 - 4.200	60 - 6.000	10.000
Ácido salicílico	34	36	500 - 9.500	NA	12.600-31.700	100 - 3.170	NA	NA	-
Acetaminofeno	70 - 100.433	10	NA	NA	NA	NA	18.100 - 59.000	25 - 8.300	9.200
<b>Antiepilépticos</b>									
Carbamazepina	22 - 10.933	120	<10 - 250	366	70 - 970	50 - 150	1.550	43 - 620	25.000
<b>Betabloqueadores</b>									
Propranolol	7,98 - 51	NA	<10 - 90	NA	200 - 390	210 - 370	NA	20 - 40	500
<b>Reguladores lipídicos</b>									
Ácido clofibrato	NA	NA	<10 - 500	NA	ND	ND	NA	3 - 300	12.000
Genfibrozila	NA	NA	NA	NA	1.230 - 2.690	1.520 - 3.070	NA	10	100.000
<b>Psicoestimulante</b>									
Cafeína	16 - 61.000	NA	NA	568	NA	NA	NA	<1 - 41.700	>10.10 <sup>6</sup>

**Legenda:** ETE: Estação de tratamento de efluente; ND: Não detectado; NA: Não avaliado; CPSE: Concentração prevista sem efeito.

**Fontes:** <sup>a</sup>Lin; Yu; Lin (2008); <sup>b</sup>Hoa et al. (2011); <sup>c</sup>Balakrishna et al. (2017); <sup>d</sup>Al-Odaini et al. (2010); <sup>e</sup>Martín et al. (2012); <sup>f</sup>Dinh et al. (2017); <sup>g</sup>Marsik et al. (2017); <sup>h</sup>Rodil et al. (2012); <sup>i</sup>López-Serna; Petrovi; Barceló (2012); <sup>j</sup>Gibs et al. (2013); <sup>k</sup>Zhang et al. (2007); <sup>l</sup>Sodré, Montagner e Jardim (2007); <sup>m</sup>Campanha et al. (2015); <sup>n</sup>Américo et al. (2012); <sup>o</sup>Stumpf et al. (1999); <sup>p</sup>Thomas et al. (2014) e <sup>q</sup>Brown et al. (2006).

Ainda com base na Tabela 2, os antibióticos trimetoprima, ciprofloxacina e eritromicina, e os anti-inflamatórios ibuprofeno e diclofenaco, assim como o analgésico acetaminofeno, apresentaram, em algum momento, concentrações superiores a CPSE. Também excederam a CPSE o antibiótico trimetoprima e o anti-inflamatório ibuprofeno em efluentes na América, especificamente no Novo México (BROWN et al., 2006).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) constituem a classe de medicamentos mais pres-

crita mundialmente; por conseguinte, a ocorrência desses compostos no meio aquático é bastante comum. Marsik et al. (2017) avaliaram a concentração de cinco desses compostos \_ ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno e indometacina \_ em 29 locais, incluindo áreas urbanas e rurais, de cursos d'água da bacia do Rio Elba na República Tcheca, em 2011. Os autores observaram, apesar da variação nos pontos de amostragem, estabilidade na quantidade total de compostos durante o período de monitoramento,



com apenas um leve aumento nos meses de primavera e de outono. O ibuprofeno foi o fármaco mais abundante, com concentração máxima de 3.210 ng L<sup>-1</sup>, seguido por naproxeno, diclofenaco e cetoprofeno (1.423,8 ng L<sup>-1</sup>, 1.080 ng L<sup>-1</sup> e 929 ng L<sup>-1</sup>, respectivamente).

Um levantamento similar da literatura foi realizado por Pal et al. (2010), com 22 artigos publicados entre os anos de 2006 e 2009, sobre a ocorrência e concentração de produtos farmacêuticos em ETES e águas superficiais na América do Norte, Europa, Ásia e Austrália. Segundo os autores, a maioria das amostras em que foram detectadas a trimetoprima e a ciprofloxacina nos efluentes apresentaram concentrações mais elevadas do que a CPSE para os dois antibióticos, assim como neste levantamento (Tabela 2) com países da Ásia e Europa.

Outro estudo da literatura realizado por Li (2014) analisou a ocorrência e concentração de fármacos em efluentes, rios e canais de água doce e em águas subterrâneas da América, Europa e Ásia a partir de estudos realizados entre 2006 e 2013, e também observou elevada concentração de trimetoprima (2.000 ng L<sup>-1</sup>) em efluentes nas estações de tratamento da Ásia.

Dodgen et al. (2017), ao avaliarem a contaminação de aquíferos de 13 locais no planalto de Salem, sudoeste de Illinois - EUA, detectaram a presença de hormônios em 23% das 58 amostras de água, com concentrações de 2,2 a 9,1 ng L<sup>-1</sup>. A presença de produtos farmacêuticos foi detectada em 89% das amostras de água subterrânea, com destaque para o antimicrobiano triclocarban, verificado em 81% das amostras, com concentração máxima de 3,70 ng L<sup>-1</sup>, seguido pelo medicamento cardiovascular genfibrozila, detectado em 57% das amostras, com concentração máxima de 119 ng L<sup>-1</sup>.

Yao et al. (2017) investigaram a ocorrência de 14 antibióticos em águas subterrâneas e superficiais na planície de Jiangnan na China. A eritromicina foi o antibiótico predominante em amostras de água

superficiais, detectado em concentrações que variaram de 546 ng L<sup>-1</sup> no inverno a 1.600 ng L<sup>-1</sup> na primavera. Nas águas subterrâneas avaliadas em 10, 25 e 50 m de profundidade, os antibióticos fluoroquinolonas e tetraciclinas foram predominantes. A maioria dos pontos investigados apresentou redução na concentração à medida que se aumentava a profundidade.

Países da Ásia, Europa e América possuem maior número de publicações e dados de investigação da presença de fármacos no ambiente. No entanto, apesar de terem sido publicados estudos no Brasil com significativas concentrações de paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, cafeína e carbamazepina (STUMPF et al., 1999; SODRÉ; MONTAGNER; JARDIM, 2007; CAMPANHA et al., 2015; THOMAS et al., 2014), principalmente em águas superficiais, o país ainda carece de investigações quanto à presença de medicamentos em diferentes matrizes ambientais, especialmente em efluentes (AMÉRICO et al., 2012), haja vista o potencial de contaminação dos corpos hídricos. Contudo, outros estudos relevantes para o país estão apresentados a seguir.

Kramer et al. (2015) avaliaram a contaminação das águas superficiais e sedimentos na Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu, em Curitiba-PR, durante um ano em quatro campanhas de análise de água e três de sedimentos, pelos anti-inflamatórios ibuprofeno e diclofenaco e pelo analgésico paracetamol. O estudo detectou ibuprofeno no rio Belém em concentrações elevadas, como 729 ng L<sup>-1</sup>. O diclofenaco foi amplamente detectado na água, apresentando concentrações de 285 ng L<sup>-1</sup> na terceira coleta no rio Iguaçu. O paracetamol foi frequentemente quantificado na água, principalmente nos rios Iguaçu e Belém, além de ter sido determinado nos sedimentos, especialmente no rio Barigui, onde alcançou 6.896 ng.g<sup>-1</sup>.

Jank et al. (2014), ao avaliarem oito antibióticos de diferentes classes, de janeiro a agosto de 2011,

em 16 amostras de águas residuárias, afluentes e efluentes de uma estação de tratamento que utiliza tratamento biológico convencional no município de Porto Alegre-RS, verificaram a presença de sulfametoxazol e trimetoprima em concentrações superiores a  $10 \text{ ng L}^{-1}$  e inferiores a  $6.500 \text{ ng L}^{-1}$ , entre outros compostos em menor quantidade, a exemplo da eritromicina. Também foi investigada a presença de antibióticos em oito amostras de água superficial do Arroio Dilúvio, em fevereiro de 2012, tendo sido detectados sulfametoxazol, trimetoprima, azitromicina, ciprofloxacina e norfloxacina nas seguintes faixas de concentração:  $376\text{-}572 \text{ ng L}^{-1}$ ,  $27\text{-}94 \text{ ng L}^{-1}$ ,  $24\text{-}40 \text{ ng L}^{-1}$ ,  $16\text{-}66 \text{ ng L}^{-1}$  e  $30\text{-}54 \text{ ng L}^{-1}$ , respectivamente.

Por fim, Machado et al. (2016) avaliaram a presença de diferentes classes de poluentes emergentes em 100 amostras de água potável coletadas diretamente da torneira, e de sete amostras de água superficial de 22 capitais brasileiras nos meses de junho a setembro de 2011, e no mesmo período de 2012. Os autores encontraram cafeína, triclosan, atrazina, fenolftaleína e bisfenol A, em pelo menos uma das amostras. A cafeína e a atrazina foram as substâncias mais detectadas na água potável, em 93% e 75% das amostras, respectivamente, assim como foram detectadas em 100% das amostras de água superficial. As concentrações de cafeína em água potável variaram de  $1,8$  a  $2.769 \text{ ng L}^{-1}$ , respectivamente nas cidades de Porto Velho/Rondônia e Porto Alegre/Rio Grande do Sul. Os elevados teores de cafeína em Porto Alegre foram atribuídos, pelos autores, aos hábitos culturais do gaúcho de tomar chimarrão com erva mate, rica em cafeína.

### 3.2 Efeitos ecotoxicológicos dos fármacos no ambiente e riscos à saúde humana

Os produtos farmacêuticos são desenvolvidos especialmente para intervir e provocar perturbações nos sistemas bioquímicos de organismos vivos,

logo já era de se esperar que os medicamentos pudessem apresentar potencial ecotoxicológico e efeitos adversos à vida e à qualidade ambiental dos ecossistemas (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012; GALUS et al., 2013). No entanto, há uma grande dificuldade de identificar tais efeitos, seja pela complexidade dos métodos de detecção dos compostos, pelos custos elevados e também pela rara observação da toxicidade aguda nos organismos, mesmo em concentrações significativas, tornando os efeitos ecotoxicológicos pouco conhecidos em longo prazo (COSTA JUNIOR et al., 2014; MACHADO et al., 2016).

Apesar das limitações, a avaliação dos possíveis efeitos adversos de produtos farmacêuticos é realizada por meio de testes de toxicidade, em condições controladas de laboratório, utilizando organismos de diferentes níveis tróficos, como algas, invertebrados, bactérias e peixes (FARRÉ et al., 2008; GAVRILESCU et al., 2015; PETRIE; BARDEN; KASPRZYK-HORDEN, 2015). Os organismos-teste mais utilizados nesses casos, porém, são os peixes *Danio rerio* e *Pimephales promelas* e o microcrustáceo *Daphnia magna*, a partir de métodos padronizados que mensuram as concentrações que podem causar estresse oxidativo e/ou mortalidade dos organismos-teste, como a  $EC_{50}$  (*Effect Concentration 50%*), ou seja, a concentração em que a substância provoca efeito adverso em 50% dos indivíduos observados, (GALUS et al., 2013; PETRIE; BARDEN; KASPRZYK-HORDEN, 2015).

Estudos de toxicidade aguda de produtos farmacêuticos em organismos de diferentes níveis tróficos revelam que as classes de compostos mais impactantes são antidepressivos, antibióticos, antipsicóticos, medicamentos cardiovasculares, anti-neoplásicos, além de hormônios naturais e sintéticos, em função de suas propriedades recalcitrantes (FARRÉ et al., 2008). Entre os efeitos adversos relatados na literatura têm-se: toxicidade aquática, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais selvagens, seleção de bactérias multirresistentes,



feminização de peixes masculinos, além daqueles especialmente relacionados a humanos, como aumento da incidência de câncer de mama, testicular e próstata, redução da contagem de espermatozoides, infertilidade, abortos espontâneos, distúrbios metabólicos, incidência de tumores malignos, endometriose e os riscos associados a resistência de bactérias a antibióticos (GIL; MATHIAS, 2005; SILVA; COLLINS, 2011; VERLICCHI; AUKIDY; ZAM-

BELLO, 2012; AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; GALUS et al., 2013; GAVRILESCU et al., 2014; MACHADO et al., 2016).

A Tabela 3 apresenta uma síntese de estudos de avaliação dos efeitos toxicológicos de produtos farmacêuticos, usando invertebrados de água doce, peixes, algas e até mesmo células embrionárias de humanos.

**Tabela 3** - Estudos de efeitos ecotoxicológicos pela presença de fármacos no ambiente

Composto e dose de risco observada	Efeito ecotoxicológico	Referência
Diclofenaco: concentrações da ordem de mg L <sup>-1</sup>	Altas taxas de mortalidade de <i>Daphnia magna</i> para diferentes testes em 48 horas de exposição, sendo que os valores de EC50 foram observados em concentrações de 22,4 mg L <sup>-1</sup> e 39,9 mg L <sup>-1</sup>	Haap; Triebkorn; Kohler (2008)
Diclofenaco: 0; 0,5; 1; 5 e 25 µg L <sup>-1</sup>	Necrose tubular no rim, hiperplasia, fusão das vilosidades no intestino de trutas arco-íris ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> ) a 1 µg L <sup>-1</sup> e alterações nos genes de controle do metabolismo	Mehinto; Hill; Tyler (2010)
Diclofenaco: concentrações inferiores a 100 ng L <sup>-1</sup>	Efeitos adversos na estrutura e função de comunidades de biofilmes de rios	Lonappan et al. (2016)
Ibuprofeno: 92 e 920 ng L <sup>-1</sup> ; Carbamazepina: 150 mg L <sup>-1</sup>	Alteração nos cloroplastos de algas, interferindo na fotossíntese	Vannini et al. (2011)
Diltiazem, acetaminofeno e sulfametoxazol: 8.200 – 271.300 ng L <sup>-1</sup>	Toxicidade para <i>Daphnia magna</i> , principalmente Diltiazem que apresentou concentração letal em 8,2 mg L <sup>-1</sup>	Kim et al. (2007)
Mistura de atenolol, bezafibrato, carbamazepina, ciclofosfamida, ciprofloxacina, furosemida, hidroclorotiazida, ibuprofeno, lincomicina, ofloxacina, ranitidina, salbutamol e sulfametoxazol: 10-1.000 ng L <sup>-1</sup>	Inibição do crescimento de células dos rins de embriões humanos (30% de diminuição na proliferação comparado aos controles)	Pomati et al. (2006)

Como observado na Tabela 3, a toxicidade de misturas complexas de fármacos também tem sido investigada por alguns autores, sendo constatado maior potencial de ecotoxicidade. Ebele, Abdallah e Harrad (2016) avaliaram a mistura de carbamazepina com ácido clofíbrico e verificaram efeitos mais fortes para *Daphnia magna* do que os compostos isolados na mesma concentração. Outra investigação com a exposição crônica de *Danio rerio* a concentrações ambientalmente relevantes (0,5 a 10 µg L<sup>-1</sup>) de acetaminofeno, carbamazepina, genfibrozila e venlafaxina provocou alterações na estrutura e composição ovariana de fêmeas expostas a carbamazepina e genfibrozila, com efeito direto

no desenvolvimento de células germinativas e, conseqüentemente, redução da fecundidade. Os compostos também promoveram alterações em túbulos próximos ao rim e na estrutura de tecidos do fígado, e quando foram todos misturados, mesmo em concentrações de 0,5 µg L<sup>-1</sup>, elevaram a mortalidade de embriões (GALUS et al., 2013).

Outro problema acarretado pela presença de produtos farmacêuticos no ambiente, com grave repercussão na saúde pública, é a multiresistência de bactérias expostas a antibióticos por longos períodos a baixas concentrações (BIRKHOLZ; STILSON; ELLIOTT, 2014).

Portanto, a presença de produtos farmacêuticos no ambiente sugere riscos e impactos negativos na saúde e na reprodução das populações expostas.

#### 4 DETERMINAÇÃO ANALÍTICA DE FÁRMACOS EM AMOSTRAS AMBIENTAIS

As primeiras detecções de contaminação ambiental com micropoluentes foram relatadas na década de 1970 nos EUA e 1980 na Inglaterra. No entanto, foi com o avanço das técnicas analíticas e o desenvolvimento de equipamentos mais sensíveis que, a partir de meados dos anos 90, os micropoluentes passaram a receber maior atenção, sendo os fármacos, atualmente, um dos principais analitos investigados (SANTOS et al., 2010; SILVA; COLLINS, 2011).

Para alcançar resultados satisfatórios na determinação de fármacos em matrizes aquosas, a etapa de extração, limpeza e concentração dos analitos é crucial, em virtude das baixas concentrações em que os compostos se apresentam no meio ambiente (PETRIE; BARDEN; KASPRZYK-HORDEN, 2015). Petrovic et al. (2005) informam que a extração em fase sólida (EFS) é a técnica mais utilizada para amostras líquidas, entre tantas outras existentes. A EFS baseia-se em cartuchos contendo adsorventes, pelos quais a amostra percola. Nesse instante os analitos são pré-concentrados para que na próxima etapa, conhecida como eluição, sejam eluídos para só então serem analisados.

A análise dos produtos farmacêuticos em matrizes ambientais é realizada por cromatografia, e a seleção da técnica de separação do poluente de interesse é feita com base nas propriedades físico-químicas do composto, como volatilidade e polaridade (GIGER, 2009; SILVA; COLLINS, 2011).

Poluentes voláteis, semivoláteis e lipofílicos são frequentemente separados por cromatografia gasosa (CG), enquanto compostos com polaridade mais alta e volatilidade mais baixa são mais facilmente separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Como a maioria dos fármacos apresenta polaridade intermediária e se enquadra dentro de uma zona de interface, pode ser separada pelos dois métodos (GIGER, 2009; SILVA; COLLINS, 2011).

No entanto, métodos de separação por CLAE passaram a ser as técnicas mais empregadas para investigação de fármacos (NEBOT, GIBB e BOYD, 2007; THOMAS et al., 2014; CAMPANHA et al., 2015; JANK et al., 2014; MACHADO et al., 2016), haja vista a possibilidade de identificação de substâncias em matrizes como águas superficiais, efluentes, solos, sedimentos, lodos, amostras biológicas, bem como em alimentos, com limites de detecção da ordem de ng L<sup>-1</sup> (COSTA JUNIOR et al., 2014).

Em virtude do desenvolvimento de vários métodos e técnicas de detecção de fármacos em matrizes ambientais, especialmente aquosas, a Tabela 4 apresenta uma síntese de estudos com a relação de fármacos, matriz de avaliação e procedimento analítico empregado.

**Tabela 4** - Relação de fármacos e procedimentos analíticos para sua determinação

Fármaco detectado	Matriz de avaliação	Procedimento analítico	Referência
Ácido acetilsalicílico, ácido clofibrato, ácido fenofibrato, bezafrato, cetoprofeno, diclofenaco, genfibrozila e ibuprofeno	Águas doces superficiais e de abastecimento	EFS; CG-EM	Stumpf et al. (1999)
Ácido clofibrato, ácido mefenâmico, dextropropoxifeno, diclofenaco, eritromicina, ibuprofeno, lofepramina, paracetamol, propanolol, sulfametoxazol, tamoxifeno e trimetoprima	Águas doces superficiais, de abastecimento humano e de mar	EFS, cartucho Strata™ X; CLAE – EM/EM	Nebot; Gibb; Boyd (2007)
Ácido acetilsalicílico, cafeína e paracetamol	Águas doces superficiais	EFS; CLAE/UV/DAD e FL	Sodré, Montagner e Jardim (2007)
Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol e piroxicam	Águas residuárias	EFS; CLAE/UV/DAD	Américo et al. (2012)
Amitriptilina, diclofenaco, carbamazepina, citalopram, metoprolol, propranolol e sertralina.	Águas doces superficiais	EFS; CLAE – EM	Thomas et al. (2014)
Atenolol, cafeína, carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, propranolol e triclosan	Águas doces superficiais	EFS; CLAE – EM	Campanha et al. (2015)
Azitromicina, ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina, sulfametoxazol, trimetoprima entre outros.	Água doce superficial e águas residuárias	EFS; CLAE – EM/EM	Jank et al. (2014)
Acetaminofeno, ácido salicílico, diclofenaco, além de bisfenol-A	Águas doces superficiais	EFS; CLAE – EM – TOF	Lopes et al. (2016)
Cafeína entre outros compostos não fármacos	Águas doces superficiais e de abastecimento	EFS; CLAE – EM/EM	Machado et al. (2016)
Cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e naproxeno	Águas doces superficiais	EFS; CGxCG – EM – TOF	Marsik et al. (2017)

**Legenda:** EFS: extração em fase sólida. CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência. EM: Espectrometria de massa. EM/EM: Espectrometria de massa em série. UV: Detector na faixa do ultravioleta. DAD: Detector de arranjo de diodos. FL: Detector de fluorescência. EM-TOF: Espectrometria de massa de tempo de voo, do inglês time-of-flight. CGxCG: Cromatografia gasosa bidimensional altamente sensível.

Os procedimentos analíticos empregados para determinação dos fármacos nas amostras líquidas de todos os trabalhos compilados na Tabela 4 envolveram EFS. Esses estudos utilizaram diferentes tipos de cartuchos com sorventes para uma ampla faixa de polaridade de analitos, mas todos utilizaram separação por cromatografia, com o predomínio da cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector por espectrometria de massas em tandem (CLAE-EM/EM).

Lonappan et al. (2016) desenvolveram um método rápido e sensível para quantificação de diclofenaco em águas residuárias e no lodo baseado na dessorção térmica do diodo laser/e ionização química à pressão atmosférica acoplado em espectrômetro de massa em tandem (EM/EM). Ao comparar o método desenvolvido com o método convencional CLAE-EM/EM, os autores observaram uma drástica redução do tempo de análise, sendo de 12 segundos para o método desenvolvido e 12 minutos para o convencional. Os limites de detecção e quantificação para o método de-

envolvido foram de 270 ng L<sup>-1</sup> e 1.000 ng L<sup>-1</sup>, respectivamente. Os autores ainda compararam dois métodos para extração do diclofenaco do lodo de esgoto, extração assistida por ultra-som e extração acelerada de solvente. A extração acelerada de solvente foi mais efetiva, com 95,6 ± 7% de recuperação, enquanto a extração assistida por ultra-som apresentou 86 ± 4% de recuperação.

Os trabalhos mencionados são exemplos de que as pesquisas têm permitido a otimização dos processos de detecção de fármacos no ambiente.

## 5 REMOÇÃO DE FÁRMACOS DE ÁGUAS RESIDUÁRIAS

Os principais sistemas convencionais de tratamento de esgoto sanitário utilizam reatores biológicos como lodos ativados, UASB (do inglês upflow anaerobic sludge blanket), filtros biológicos percoladores (FBP) e sistemas naturais como lagoas de estabilização e wetlands (alagados

construídos). No entanto, estudos com lodos ativados predominam na literatura (STUMPF et al., 1999; SUÁREZ et al., 2008; HYLAND et al., 2012; FISCHER; MAJEWSKY, 2014; GRANDCLÉMENT et al., 2017; GROS et al., 2017; BALAKRISHNA et al., 2017), principalmente porque os demais sistemas não são muito utilizados nos países que mais desenvolvem pesquisas com fármacos, como EUA, Canadá, Coreia, China, Japão e países europeus (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

Contudo, as principais vias de degradação dos fármacos durante o tratamento por lodos ativados se resumem aos processos de biodegradação metabólica e co-metabólica, e sorção em flocos do lodo, podendo ocorrer ainda degradação química por processo abiótico (HYLAND et al., 2012; BITTENCOURT et al., 2016; GRANDCLÉMENT et al., 2017). Para produtos farmacêuticos, a volatilização é desprezível, pois além da elevada massa molar a constante da Lei de Henry (KH), que determina o equilíbrio entre moléculas em solução na fase líquida

com aquelas presentes na fase gasosa, costuma apresentar valores abaixo do mínimo (KH 10-5) para haver volatilização (SUÁREZ et al., 2008).

No processo de biodegradação, os microrganismos nitrificantes possuem papel extremamente importante na remoção de fármacos, pois ao oxidar a amônia em nitrato podem também oxidar metabolicamente os micropoluentes orgânicos devido à presença da enzima amônia mono-oxigenase (MARGOT et al., 2016). As biodegradações co-metabólicas também apresentam caráter significativo na remoção de fármacos, já que por causa da complexidade dos compostos e das suas concentrações muito baixas podem não servir como substrato facilmente acessível aos microrganismos em um primeiro momento (FISCHER; MAJEWSKY, 2014; GRANDCLÉMENT et al., 2017). Portanto, a biodegradação associada à sorção em lodo pode promover a redução das concentrações de alguns produtos farmacêuticos em sistemas biológicos, como apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5** - Estudos de remoção de fármacos por sistemas biológicos de tratamento

Características do estudo	Principais resultados	Referência
Avaliaram 44 substâncias, entre elas acetaminofeno, ibuprofeno, diclofenaco, cafeína, losartan e furosemida, em três ETES de médio porte contendo lodos ativados convencional na Suécia	Dois ETES apresentaram eficiência praticamente nula e elevação na concentração após tratamento, enquanto a terceira apresentou eficiência inferior a 75% na remoção dos principais compostos analisados	Gros et al. (2017)
Avaliaram 29 fármacos e seis metabólitos em duas ETES na Índia. A primeira composta por lodos ativados e a segunda UASB + lodos ativados	Compostos como carbamazepina, diazepam e clopidogrel tiveram eficiência nula ou aumentaram para o primeiro sistema, enquanto o tratamento adicional com reator UASB possibilitou remoção significativa (até 95%) dos mesmos compostos	Subedi et al. (2017)
Estudaram a remoção de 16 micropoluentes em um reator UASB acoplado a um biorreator híbrido aeróbio de membrana na Espanha, com baixo tempo de detenção hidráulica	Sulfametoxazol, trimetoprima e naproxeno demonstraram ser biodegradáveis em condições anaeróbias (84 a 90%). Carbamazepina, diazepam, diclofenaco, fluoxetina e etinilestradiol apresentaram remoção inferior a 40% pelo sistema anaeróbio-aeróbio. Ibuprofeno, estrona e estradiol se mostraram altamente biotransformados em condições aeróbias (>70%)	Alvarino et al. (2016)
Avaliaram o efeito da aeração forçada em um wetland construído em escala piloto na remoção de produtos farmacêuticos	Remoção da metformina e valsartan foi aumentada pela aeração contínua: 99 ± 1% com aeração; 68 ± 32% sem aeração para metformina e 99 ± 1% e 17 ± 19%, respectivamente, para valsartan	Auvinen et al. (2017)

Balakrishna et al. (2017) realizaram um estudo de revisão da literatura, no qual 12 publicações descrevem a ocorrência de produtos farmacêuticos e

de higiene pessoal em águas residuárias tratadas por sistemas de lodos ativados convencional, na Índia. Entre os compostos detectados, aqueles que

apresentaram concentrações mais elevadas no esgoto doméstico foram carbamazepina, atenolol, triclocarban, triclosan, trimetoprima, sulfametoxazol, ibuprofeno, acetaminofeno e cafeína. Foi verificado um acréscimo na concentração de carbamazepina, após os tratamentos, em quatro dos sete estudos compilados, e eficiência máxima de 56,2% em um dos estudos, demonstrando seu potencial de persistência. Apesar de também terem sido reportados elevações nas concentrações de sulfametoxazol, trimetoprima, cafeína e atenolol nos estudos compilados, as eficiências predominaram, com máximas de 86,90%, 58,15%, 99,36% e 91,51%, respectivamente. Quanto ao triclocarban, triclosan, ibuprofeno e acetaminofeno, não foram relatadas elevações nas concentrações nos 12 estudos, e as eficiências máximas foram de 95,79%, 77,35%, 82,61% e 92,44%, respectivamente.

Outro estudo de revisão da literatura realizado por Aquino, Brandt e Chernicharo (2013) com 18 estudos publicados entre 1999 e 2012 sumarizou a remoção dos fármacos diclofenaco, sulfametoxazol, trimetoprima e bezafibrato, entre outros desreguladores endócrinos, em FBP, lagoas de estabilização, wetlands construídos e reatores UASB. Os autores descreveram eficiências intermediárias ou elevadas para os sistemas naturais de tratamento, a exemplo das lagoas de estabilização, cuja remoção máxima dos compostos supracitados foi de 70, 78, 94 e 42%, respectivamente. As eficiências máximas obtidas em wetlands construídos foram de 96% para diclofenaco, 66% para sulfametoxazol e 56% para trimetoprima. De acordo com Auvinen et al. (2017), os sistemas naturais, em especial wetlands construídos, podem remover fármacos por diferentes mecanismos, tais como fotólise, absorção pelas plantas, biodegradação, maior tempo de detenção hidráulica, e sorção no lodo e/ou meio suporte. Além disso, podem ser estabelecidas condições aeróbias, anaeróbias e anóxicas que favorecem a redução de diferentes compostos.

Como uma possível consequência da adsorção dos fármacos no lodo em estações de tratamento, Ekpeghere et al. (2017) relataram elevadas concentrações de 24 compostos pertencentes às classes de analgésicos, estimulantes, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos em 12 ETEs municipais e quatro ETEs agrícolas na Coreia. Mais de 70% dos compostos alvos foram detectados em pelo menos uma amostra de lodo coletada nas ETEs municipais e agrícolas. O ácido acetilsalicílico foi o composto predominante no lodo dos sistemas municipais, em concentrações que variaram de 0,374 a 367 mg.kg<sup>-1</sup>, enquanto a oxitetraciclina foi o composto dominante nos sistemas agrícolas, em concentrações de 34,54 a 86,39 mg.kg<sup>-1</sup>.

Apesar dos relatos de redução da concentração de fármacos durante o tratamento biológico de efluentes, no geral, a ocorrência mundial de produtos farmacêuticos em matrizes aquosas indica claramente que a maioria das plantas convencionais de tratamento não é capaz de eliminar completamente tais compostos. Nesses casos são necessários, normalmente, sistemas terciários ou avançados de tratamento, tais como membranas de filtração, reatores com membranas, processos oxidativos e adsorção em carvão ativado (ROSAL et al., 2008; JIANG; ZHOU; SHARMA, 2013; KNOPP et al., 2016; HANSEN et al., 2016; AFONSO-OLIVARES et al., 2016; GIANNAKIS et al. 2017). Embora vários desses processos sejam considerados onerosos e de difícil implantação em ETEs, alguns estão ganhando espaço nas plantas de tratamento, sobretudo como sistemas de desinfecção, como é o caso do ozônio (O<sub>3</sub>), do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e da radiação ultravioleta (UV), em substituição aos compostos clorados que podem formar trihalometanos (COSTA; CANGERANA, 2016).

A Tabela 6 apresenta alguns estudos com aplicação de processos oxidativos avançados (POAs) na degradação de fármacos.



Tabela 6 - Estudos sobre remoção de fármacos com processos oxidativos avançados

Processo	Compostos e matriz investigada	Características	Principais resultados	Referência
O <sub>3</sub>	Grupo de 30 compostos: fármacos, produtos industriais e intermediários de transformação em efluente de ETE piloto	Dosagem de ozônio de 0,87 ± 0,29 gO <sub>3</sub> gCOD <sup>-1</sup> , com tempo de contato não superior a 20 min.	Redução significativa de 19 micropoluentes. Entre os fármacos, destaca-se a redução das concentrações de cafeína (70%), eritromicina (87%), carbamazepina (89%) e sulfametoxazol (98%). Nessa dosagem não foi constatada formação de produtos intermediários tóxicos	Knopp et al. (2016)
O <sub>3</sub>	Grupo de 33 compostos farmacêuticos em efluente hospitalar de ETE piloto	Foram investigadas as doses de ozônio necessárias para redução de 90% da concentração dos fármacos conforme as concentrações de carbono orgânico dissolvido (COD)	A dosagem variou de 0,5 ± 0,04 mgO <sub>3</sub> mgCOD <sup>-1</sup> para o composto mais facilmente degradável (sulfadiazina) a 4,7 ± 0,6 mgO <sub>3</sub> mgCOD <sup>-1</sup> para o composto mais recalcitrante (ácido diatrizóico). Compostos como triclosan, ácido mefenâmico, diclofenaco, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfametizol, diclofenaco, trimetoprima e carbamazepina atingiram 90% de remoção com dosagens médias entre 0,52 a 0,58 mgO <sub>3</sub> mgCOD <sup>-1</sup> , com TDH inferior a 20 min.	Hansen et al. (2016)
UV; O <sub>3</sub> ; UV/TiO <sub>2</sub> ; O <sub>3</sub> /UV e O <sub>3</sub> /UV/TiO <sub>2</sub>	Grupo de 9 compostos farmacêuticos a 10 mg L <sup>-1</sup> em solução aquosa	Remoção dos compostos e de carbono orgânico total (COT) com a vazão de O <sub>3</sub> de 30 L h <sup>-1</sup> e concentração de 15 mgO <sub>3</sub> L <sup>-1</sup> . Radiação UV-B (313nm), e concentrações de TiO <sub>2</sub> de 0,10 a 1 g L <sup>-1</sup>	Os processos simples fotolíticos e de ozonização apresentaram baixa redução de COT (25 a 30%) após 120 min de exposição. A adição do TiO <sub>2</sub> /UV aumentou significativamente o grau de mineralização para uma conversão de COT de 60%. O sistema mais complexo, O <sub>3</sub> + UV + TiO <sub>2</sub> atingiu a maior redução de COT (95%). A concentração ótima de TiO <sub>2</sub> foi de 0,25 g L <sup>-1</sup> . A maior parte dos compostos foi eliminada em menos de 15 min.	Rivas; Beltrán; Encinas (2012)
O <sub>3</sub> e O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Grupo de 33 compostos farmacêuticos e metabólitos em efluentes de ETEs municipais	Remoção de compostos a concentração de O <sub>3</sub> de 46,1 g Nm <sup>-3</sup> e fluxo de 0,36 Nm <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> , com tempo de reação de 1 hora e faixa de pH entre 8,04 e 8,25	Tanto a ozonização em pH alcalino, como o processo O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> reduziram quase todos os compostos praticamente por completo (>99%) em 5 min, porém com baixa remoção de COT. Com a adição de 0,15 mL de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ao O <sub>3</sub> , a mineralização chegou em média a 90%, sendo inferior somente para fluoxetina	Rosal et al. (2008)
UV e UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Grupo de 23 compostos farmacêuticos em efluente de ETE municipal	Em um reator cilíndrico de 25 litros, com sistema de aeriação, e uma irradiância de 15,47 W m <sup>-2</sup> foram avaliadas as dosagens UV e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (5, 15, 20 e 25 mg L <sup>-1</sup> ) necessárias para a remoção dos compostos estudados, em concentração mínima de 1 µg L <sup>-1</sup> . O tempo de reação para irradiação UV (254 nm) foi de 45 min, enquanto que para UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> foi de 5 a 75 min	Com a fotólise obteve-se uma redução superior a 90% para os compostos omeprazol, sulfametoxazol, propranolol, ofloxacina, nicotina e superior a 99% para ciprofloxacina, cetoprofeno, diclofenaco, ácido clofibrico, metamizol, propranolol, ranitidina e sulfametoxazol. Contudo, este mesmo processo foi insuficiente para degradar outros compostos (<20%), tais como cafeína, carbamazepina, genfibrozila, naproxeno, paraxantina e trimetoprima. No processo UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (25 mg L <sup>-1</sup> ), a ofloxacina, seguida pela cafeína, cetoprofeno e sulfametoxazol foram os compostos que apresentaram maior resistência à oxidação, ainda assim com taxas de degradação de 79 a 96%. Para os demais compostos as taxas foram superior a 99%	Afonso-Oliveiras et al. (2016)

**Legenda:** COD: Carbono orgânico dissolvido; COT: Carbono orgânico total; ETE: Estação de tratamento de efluentes; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrogênio; TDH: Tempo de detenção hidráulica; O<sub>3</sub>: Ozônio; TiO<sub>2</sub>: Dióxido de titânio; UV: Ultravioleta.

A eficácia dos POAs na degradação de compostos orgânicos ocorre pela geração de radicais livres, em especial do radical hidroxila (HO•), que pode ser produzido por métodos químicos, fotoquímicos, eletroquímicos e fotoeletroquímicos. Esse radical possui o segundo maior potencial padrão de redução (E°= +2,80 V), sendo inferior somente ao do flúor (E°= +3,03 V) (COSTA; CANGERANA, 2016; GARZA-CAMPOS et al., 2016). Tal propriedade lhe confere potencial para promover a rápida mineralização ou transformação de vários compostos em espécies mais simples, passíveis de serem de-

gradadas por processos biológicos (BRITO; SILVA, 2012; FIOREZE; SANTOS; SCHMACHTENBERG, 2014; ARAÚJO et al., 2016).

Os principais processos empregados para destruir poluentes orgânicos persistentes incluem: O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fenton, O<sub>3</sub>/UV, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV, O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV, foto-Fenton, fotólise e fotocatalise (UV/TiO<sub>2</sub>) (JIANG; ZHOU; SHARMA, 2013; ARAÚJO et al., 2016). Nesse sentido, os POAs podem ser conciliados com sistemas convencionais para favorecer os processos biológicos ou mesmo para o tratamento final



de produtos recalcitrantes das etapas anteriores (COSTA; CANGERANA, 2016).

Ainda assim, durante o processo de oxidação podem ser gerados produtos intermediários com os mesmos efeitos ou ainda mais tóxicos do que os compostos originais, logo a identificação de subprodutos é uma etapa extremamente importante em ensaios de degradação. Entretanto, nem sempre é possível identificar tais compostos pela diversidade de substâncias que podem ser formadas. Nesses casos, os ensaios ecotoxicológicos assumem papel extremamente relevante como indicativos de toxicidade e de possíveis efeitos adversos no ambiente.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente utilização de medicamentos pela população e a baixa eficiência de remoção desses compostos pelos sistemas convencionais de tratamento de águas residuárias tem ocasionado um aumento na ocorrência e concentração de fármacos nos recursos hídricos. Apesar do conhecimento sobre os efeitos ecotoxicológicos dos medicamentos no ambiente ser reduzido, principalmente no que se refere aos produtos de degradação e metabólitos, vários estudos já correlacionam os fármacos presentes nas águas com disfunções no sistema endócrino e reprodutivo de animais e seres humanos, abortos espontâneos, distúrbios metabólicos, incidência de tumores malignos e indução de bactérias mais resistentes.

Considerando que as águas residuárias representam uma importante rota de contaminação dos ambientes aquáticos, fica evidente a necessidade de buscar sistemas capazes de remover satisfatoriamente os fármacos de matrizes ambientais. Pode-se constatar que, entre os sistemas biológicos de tratamento, os naturais se destacam por apresentarem eficiência intermediária (20 a 80%) na remoção dos fármacos, o que é potencializado

quando operados com maior tempo de detenção hidráulica. Também foi evidenciado que os processos oxidativos à base de  $O_3$  e  $H_2O_2$ , combinados com radiação UV, podem apresentar eficiências satisfatórias (cerca de 90%) na remoção de determinados fármacos.

Ante o exposto, fica evidente que os estudos de ocorrência de fármacos no ambiente devem ser ampliados, bem como seus efeitos nocivos devem ser amplamente investigados e os sistemas de tratamento devem ser exaustivamente pesquisados e aperfeiçoados.

## REFERÊNCIAS

- AFONSO-OLIVARES, C. et al. Estimation of kinetic parameters and UV doses necessary to remove twenty-three pharmaceuticals from pre-treated urban wastewater by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, 329, p. 130-138, 2016.
- AL-ODAINI, N. A. 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.
- ALVARINO, T. et al. A UASB reactor coupled to a hybrid aerobic MBR as innovative plant configuration to enhance the removal of organic micropollutants. **Chemosphere**, v. 144, p. 452-458, 2016.
- AMÉRICO, J. H. P. A. et al. Fármacos em uma Estação de tratamento de esgoto na Região Centro-Oeste do Brasil e os Riscos aos Recursos Hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 17, n. 3, p. 61-67, 2012.
- AQUINO, S. F. de; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.18, n. 3, p. 187-204, 2013.
- ARAÚJO, K. S. et al. Processos oxidativos avançados: uma revisão de fundamentos e aplicações no tratamento de águas residuais urbanas e efluentes industriais. **Revista Ambiente e Água**, v. 11, n. 2, p. 387-401, 2016.
- AUVINEN, H. et al. Removal of pharmaceuticals by a pilot aerated sub-surface flowconstructed wetland treating municipal and hospital wastewater. **Ecological Engineering**, v. 100, p. 157-164, 2017.
- BALAKRISHNA, K. et al. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 137, p. 113-120, 2017.

- BARCELÓ, D. Emerging pollutants in water analysis. **Trac-Trends in Analytical Chemistry**, v. 22(10), p. XIV-XVI, 2003.
- BIRKHOFF, D. A.; STILSON, S. M.; ELLIOTT, H. S. **Analysis of emerging contaminants in drinking water - A Review**. Comprehensive Water Quality and Purification, v.2, Elsevier Inc. Editora: Satinder Ahuja, p. 212-229, 2014.
- BITTENCOURT, S. et al. Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.21, n.1, p. 43-53, 2016.
- BRITO, N. N. de; SILVA, V. B. M. Processo oxidativo avançado e sua aplicação ambiental. **Revista Eletrônica de Engenharia Civil**, v. 1, n. 3, p. 36-47, 2012.
- BROWN K. D. et al. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. **Science of the Total Environment**, v. 366, p. 772-783, 2006.
- CAMPANHA, M. C. et al. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936-47, 2015.
- CASAS-VÁSQUEZ, P.; ORTIZ-SAAVEDRA, P.; PENNY-MONTENEGRO, E. Estrategias para optimizar el manejo farmacológico en el adulto mayor. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v.33(2), p. 335-41, 2016.
- CORRÊA, L. M.; RODRIGUES, C.; MACEDO, L. C. Avaliação farmacoterápica em pacientes de uma instituição geriátrica da região centro - ocidental do Paraná, Brasil. SaBios: **Revista de Saúde e Biologia**, v.11, n.1, p.22-30, 2016.
- COSTA, G.; CANGERANA, F. Estudo do processo oxidativo avançado como uma alternativa tecnológica e eficaz no tratamento de efluentes. **Revista Eletrônica de Tecnologia e Cultura**, v. 19, p. 63-84, 2016.
- COSTA JUNIOR, I. L.; PLETSCHE, A. L.; TORRES, Y. R. Ocorrência de fármacos antidepressivos no meio ambiente-revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 5, p. 1408-1431, 2014.
- DINH, Q. T. et al. Occurrence of antibiotics in rural catchments. **Chemosphere**, v. 168, p. 483-490, 2017.
- DODGEN, L. K. et al. Characterizing pharmaceutical, personal care product, and hormone contamination in a karst aquifer of southwestern Illinois, USA, using water quality and stream flow parameters. **Science of the Total Environment**, v. 578, p. 281-289, 2017.
- EBELE, A. J.; ABDALLAH, M. A.; HARRAD, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants**, p. 1-16, 2016.
- EKPEGHERE, K. I. et al. Determination and characterization of pharmaceuticals in sludge from municipal and livestock wastewater treatment plants. **Chemosphere**, v. 168, p. 1211 - 1221, 2017.
- FARRÉ, M. et al. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 991-1007, 2008.
- FISCHER, K.; MAJEWSKY, M. Cometabolic degradation of organic wastewater micropollutants by activated sludge and sludge-inherent microorganisms. **Applied Microbiology Biotechnology**, v. 98, p. 6583 - 6597, 2014.
- GALUS, M. et al. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. **Aquatic Toxicology**, v. 132-133, p. 200 - 211, 2013.
- GARZA-CAMPOS, B. et al. Salicylic acid degradation by advanced oxidation processes. Coupling of solar photoelectro-Fenton and solar heterogeneous photocatalysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 319, p. 34-42, 2016.
- GAVRILESCU, M. et al. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 32, n. 1, p. 147-156, 2015.
- GIANNAKIS, S. et al. Solar photo-Fenton and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes against the antidepressant Venlafaxine in urban wastewaters and human urine. Intermediates formation and biodegradability assessment. **Chemical Engineering Journal**, v. 308, p. 492-504, 2017.
- GIBBS, J. et al. Occurrence and partitioning of antibiotic compounds found in the water column and bottom sediments from a stream receiving two wastewater treatment plant effluents in Northern New Jersey, 2008. **Science of the Total Environment**, v. 458- 480, p. 107-116, 2013.
- GIGER, W. Hydrophilic and amphiphilic water pollutants using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 393, p.37-44, 2009.
- GIL, E. D. S.; MATHIAS, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químicos- Farmacêuticos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, p. 87-93, 2005.
- GRANDCLÉMENT, C. et al. From the conventional biological wastewater treatment to hybrid processes, the evaluation of organic micropollutant removal: A review. **Water Research**, doi: 10.1016/j.watres.2017.01.005, 66 p., 2017.
- GROS, M. et al. Screening and prioritization of micropollutants in wastewaters from on-site sewage treatment facilities. **Journal of Hazardous Materials**, v. 328, 25 p., 2017.
- HANSEN, K. M. S. et al. Ozonation for source treatment of pharmaceuticals in hospital wastewater - ozone lifetime and required ozone dose. **Chemical Engineering Journal**, 33 p., 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2016.01.027>. Acesso em: 14 fev. 2017.
- HOA, P. T. et al. Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern

Vietnam. **Science of the Total Environment**, v. 409, p. 2894-2901, 2011.

HYLAND, K.C. et al. Sorption of ionized and neutral emerging trace organic compounds onto activated sludge from different wastewater treatment configurations. **Water Research**, v. 46, n. 6, p. 1958-1968, 2012.

JANK, L. 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 ionization mass spectrometry. Published online. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1013-1037, 2014.

JIANG, J.; ZHOU, Z.; SHARMA, V. K. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water - A review from global views. **Microchemical Journal**, v. 110, p. 292-300, 2013.

KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. **Ecological Indicators**, v. 8, p. 1-13, 2008.

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

KNOPP, G. et al. Elimination of micropollutants and transformation products from a wastewater treatment plant effluent through pilot scale ozonation followed by various activated carbon and biological filters. **Water Research**, doi: 10.1016/j.watres.2016.04.069, 43 p., 2016.

KRAMER, R. D. et al. Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 20, n. 3, p. 657-667, 2015.

KÜMMERER, K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. **Journal of Environmental Management**, v. 90, p. 2354-2366, 2009.

KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the Environment. **Annual Review of Environment and Resources**, v.35, p. 57-75, 2010.

LAPWORTH, D. J. et al. Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. **Environmental Pollution**, v. 163, p. 287-303, 2012.

LI, W. C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. **Environmental Pollution**, v. 187, p. 193-201, 2014.

LIN, A. Y. C.; YU, T.; LIN, C. Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. **Chemosphere**, v. 74, p. 131-141, 2008.

LONAPPAN, L. et al. Diclofenac in municipal wastewater treatment plant: quantification using laser diode thermal desorption—atmo-

spheric pressure chemical ionization—tandem mass spectrometry approach in comparison with an established liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry method. **Journal of Chromatography A**, v. 1433, p. 106-113, 2016.

LOPES, V. S. A. 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.

LÓPEZ-SERNA, R., PETROVIĆ, M., BARCELÓ, D. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). **Science of the Total Environment**, v. 440, p. 280-289, 2012.

MACHADO, K. C. 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.

MARGOT, J. et al. Role of ammonia-oxidizing bacteria in micropollutant removal from wastewater with aerobic granular sludge. **Water Science and Technology**, v. 73, p. 564-575, 2016.

MARSIK, P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic. **Chemosphere**, v. 171, p. 97-105, 2017.

MARTÍN, J. et al. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. **Journal of Hazardous Materials**, p. 40-47, 2012.

MEHINTO, A. C., HILL, E. M., TYLER, C. R. Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Environmental Science & Technology**, v. 44, p. 2176-2182, 2010.

MIRZAEI, A. et al. Removal of pharmaceuticals from water by homogeneous Fenton-type processes - A review. **Chemosphere**, v. 174, p. 665-688, 2017.

NEBOT, C. GIBB, S. W.; BOYD, K. G. Quantification of human pharmaceuticals in water samples by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 598, p. 87-94, 2007.

PAL, A. et al. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. **Science of the Total Environment**, v. 408, n. 24, p. 6062-6069, 2010.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007.

PETRIE, B.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDEN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, p. 3-27, 2015.

- PETROVIC, M. et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. **Journal of Chromatography A**, v. 1067, p. 1-14, 2005.
- POMATI F. et al. Effects of a complex mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells. **Environmental Science Technology**, v. 40, p. 2442 – 2447, 2006.
- RIVAS, F. J.; BELTRÁN, F. J.; ENCINAS, A. Removal of emergent contaminants: Integration of ozone and photocatalysis. **Journal of Environmental Management**, v. 100, p. 10-15, 2012.
- RODIL, R. et al. Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). **Chemosphere**, v. 86, p. 1040-1049, 2012.
- ROSAL, R. et al. Removal of pharmaceuticals and kinetics of mineralization by O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in a biotreated municipal wastewater. **Water Research**, v. 42, p.3719-3728, 2008.
- SANTOS, L. H. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, 2010.
- SILVA, C. G. A. da; COLLINS, C. H. Applications of High Performance Liquid Chromatography For The Study of Emerging Organic Pollutants. **Química Nova**, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.
- SIM, W. J.; LEE, J. W.; OH, J. E. Occurrence and fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and rivers in Korea. **Environmental Pollution**, v. 158, n. 5, p. 1938-1947, 2010.
- SODRÉ, F. F.; MONTAGNER, M. A. F.; JARDIM, W. F. Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v.2, n.2, p. 187-196, 2007.
- 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.
- SUÁREZ, S. et al. How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters? **Reviews in Environmental Science and Biotechnology**, v. 7, p. 125-138, 2008.
- SUBEDI, B. et al. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products including psychoactives, antihypertensives, and antibiotics in two sewage treatment plants in southern India. **Chemosphere**, v. 167, p. 429-437, 2017.
- THOMAS, K. V. et al. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **Journal of the American Water Resources Association**, v. 50, n. 2, p. 302-308, 2014.
- VANNINI, C. et al. Effects of a complex mixture of therapeutic drugs on unicellular algae *Pseudokirchneriella subcapitata*. **Aquatic Toxicology**, v. 101, p. 459 - 465, 2011.
- VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; ZAMBELLO, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. **Science of the Total Environment**, v.429, p. 123-155, 2012.
- YAO, L. 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. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 135, p. 236-242, 2017.
- ZHANG, S. et al. Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA, **Chemosphere**, v. 66, p. 1057-1069, 2007.
- ZHANG, Y.; GEISSEN, S. U.; GAL, C. Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. **Chemosphere**, v.73, p.1151-61, 2008.