

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Neusa Maria Castelo Branco

**ANTIMICROBIANOS COMO POLUENTES EMERGENTES: UMA ABORDAGEM
CRÍTICA ACERCA DOS ASPECTOS JURÍDICOS, SOCIAIS E AMBIENTAIS À
LUZ DA LEGISLAÇÃO BRASILEIRA**

Rio de Janeiro

2020

Neusa Maria Castelo Branco

ANTIMICROBIANOS COMO POLUENTES EMERGENTES: UMA ABORDAGEM
CRÍTICA ACERCA DOS ASPECTOS JURÍDICOS, SOCIAIS E AMBIENTAIS À LUZ
DA LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de
Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação
Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Dra. Célia Maria C. P. A. Romão
Dr. André Luís Mazzei Albert

Rio de Janeiro
2020

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Castelo Branco, Neusa Maria

Antimicrobianos como poluentes emergentes: uma abordagem crítica acerca dos aspectos jurídicos, sociais e ambientais à luz da legislação brasileira. / Neusa Maria Castelo Branco. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2020.

131 f.: il.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Orientadora: Dra. Célia Maria Carvalho P. A. Romão.

Co-orientador: Dr. André Luís Mazzei Albert.

1. Antibacterianos. 2. Poluentes Ambientais. 3. Meio Ambiente. 4. Aspecto regulatório. I. Título.

Antimicrobials as emerging pollutants: a critical approach to legal, social and environmental aspects in the light of Brazilian legislation.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Neusa Maria Castelo Branco

ANTIMICROBIANOS COMO POLUENTES EMERGENTES: UMA ABORDAGEM
CRÍTICA ACERCA DOS ASPECTOS JURÍDICOS, SOCIAIS E AMBIENTAIS À LUZ
DA LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de
Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação
Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 03 /09 / 2020.

BANCA EXAMINADORA

Silvana do Couto Jacob (Doutora)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Marcia Sarpa de Campos Mello (Doutora)

Instituto Nacional do Câncer

Maysa Beatriz Mandetta Clementino (Doutora)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

ORIENTADORES

Célia Maria C. Pereira Araújo Romão (Doutora)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

André Luís Mazzei Albert (Doutor)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Aos meus filhos e netas.

Ao meu marido.

À minha mãe (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e, principalmente, por ter me dado força e estímulo para continuar, mesmo nos momentos difíceis que passei no decorrer deste trabalho, permitindo a conclusão desse projeto e transformando o meu sonho em realidade.

Aos meus pais e meu irmão (*in memoriam*), Eurides Gomes da Silva, Maria Ribeiro da Silva; e Elson Gomes da Silva.

Aos meus filhos e netas, Augusto Junior, Gustavo, Julia e Manuela, pelo incentivo.

Ao Programa de Pós-Graduação do INCQS/Fiocruz pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e realizar este trabalho.

À Diretoria do INCQS pela oportunidade de meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus orientadores, Dra. Célia Maria Carvalho Pereira Araújo Romão e Dr. André Luís Mazzei Albert, pela confiança e apoio.

Meu agradecimento especial à Dra. Bernardete F. Spisso e Mararlene Ulberg, Rosana Gomes e Michelly Alves pela colaboração na realização deste trabalho.

Às ETEs da Fiocruz: COGIC/DIRAC; Biomanguinhos e Farmanguinhos, pela colaboração em participar desta pesquisa.

À CEDAE – Estação Alegria, pela colaboração em participar desta pesquisa.

Aos amigos que me ajudaram de alguma forma ao longo desse projeto: Ana Simões, Ozeias, Margareth, Helena Guedes, Marly e, especialmente, Rosane Gomes Lopes pela força e apoio.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e torceram por mim, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Com o avanço tecnológico, especialmente na área de medicamentos, novos fármacos são colocados à disposição para consumo da população e, com isso, vem aumentando os riscos ambientais decorrentes desses resíduos. As principais rotas de entrada desse tipo de resíduo no ambiente ocorrem por meio do lançamento de esgotos domésticos, hospitalares e de efluentes de indústrias farmacêuticas. Na última década, um número crescente de estudos vem abordando a ocorrência, destino e efeitos de antimicrobianos no ambiente. A resistência aos antibióticos é um dos maiores desafios para a medicina humana e a medicina veterinária. No entanto, ainda existe uma lacuna de compreensão e conhecimento sobre o significado da resistência das bactérias aos antibióticos no meio aquático. Este trabalho foi dividido em duas partes: revisão da literatura e parte experimental. O objetivo deste estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica do estado da arte dos dispositivos legais e normativos nacional e internacional referente à ocorrência de antimicrobianos em matriz aquosa; e pesquisa analítico-laboratorial para identificar a presença de antibióticos em efluentes de Estações de Tratamento Esgotos e águas superficiais. Trata-se de uma revisão narrativa realizada por meio de base de dados. O resultado mostrou que, de modo geral, os países têm procurado ampliar a regulamentação e monitoramento de alguns poluentes emergentes que antes não eram objeto de atenção por parte dos dispositivos legais. A União Europeia está mais avançada no que tange à qualidade dos corpos hídricos. Nos Estados Unidos, a regulamentação é apenas para a água destinada ao consumo humano. Enquanto que, no Brasil, ainda não há nenhum dispositivo legal ou normativo para fármacos como poluentes hídricos. Experimentalmente, foi constatada a presença dos antibióticos ciprofloxacino, sulfametoxazol e norfloxacino em amostras provenientes dos diversos pontos de coleta que, nesses casos, comprovou-se que o tratamento não foi eficiente para eliminar essas contaminações.

Palavras-chave: Antibióticos. Poluentes emergentes. Meio ambiente. Aspecto regulatório.

ABSTRACT

With technological advances, especially in the area of medicines, new drugs are made available for consumption by the population and, with this, the environmental risks arising from these residues are increasing. The main routes of entry of this type of waste into the environment occur through the discharge of domestic, hospital and effluent from pharmaceutical industries. In the last decade, an increasing number of studies have addressed the occurrence, fate and effects of antimicrobials in the environment. Antibiotic resistance is one of the biggest challenges for human medicine and veterinary medicine. However, there is still a gap in understanding and knowledge about the significance of bacteria resistance to antibiotics in the aquatic environment. This work was divided into two parts: literature review and experimental. The aim of this study was to carry out a bibliographic search of the state of the art of national and international legal and regulatory provisions regarding the occurrence of antimicrobials in an aqueous matrix; and analytical-laboratory research to identify the presence of antibiotics in effluents from Sewage Treatment Plants and surface waters. It is a narrative review carried out through a database. The result showed that, in general, countries have sought to expand the regulation and monitoring of some emerging pollutants that were previously not the object of attention by the legal provisions. The European Union is more advanced when it comes to the quality of water bodies. In the United States, the regulation is only for water intended for human consumption. While, in Brazil, there is still no legal or normative device for drugs such as water pollutants. Experimentally, the presence of ciprofloxacin, sulfamethoxazole and norfloxacin antibiotics was found in samples from different collection points, which in these cases proved that the treatment was not efficient to eliminate these contaminations.

Keywords: Antibiotics. Emerging pollutants. Environment. Regulatory aspect.

ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Principais rotas dos fármacos no ambiente	33
Figura 2 - Mecanismo de ação dos antimicrobianos	37
Figura 3 - Fatores relacionados a ação dos antimicrobianos	38
Figura 4 - Foto ilustrativa do Rio Maracanã (Tijuca) e Canal do Rio Joana (Vila Isabel)	64
Figura 5 - Foto ilustrativa da COGIC/DIRAC/FIOCRUZ	64
Figura 6 - Foto ilustrativa do Rio Faria Timbó, Manguinhos-RJ	64
Figura 7 - Foto ilustrativa da Estação de Estações de Tratamento de Alegria ..	65
Figura 8 - Diagrama de um espectrômetro de massas	68
Figura 9 - Esquema do processo de extração da fase sólida (SPE)	69
Figura 10 - Representação esquemática da fonte de <i>electrospray</i>	72
Figura 11 - Esquema do procedimento analítico empregado na detecção dos fármacos do presente estudo.....	73
Figura 12 - Espectro de massa do padrão Ciprofloxacino	96
Figura 13 - Espectro de massa da amostra do Rio Maracanã	96
Figura 14 - Espectro de massa da amostra do Rio Faria Timbó	97
Figura 15 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP).....	100
Figura 16 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito sulfametoxazol (SMZ).....	101
Figura 17 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP).....	102
Figura 18 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP).....	103
Figura 19 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito sulfametoxazol (SMZ).....	104
Figura 20 - Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito norfloxacino (NOR).....	105
Figura 21 - Percentual de ocorrência de antimicrobianos na presente pesquisa.....	107

QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Ranking dos 20 maiores mercados farmacêuticos.....	23
Quadro 2 - Faturamento e quantidade de apresentações comercializadas, por grupo anatômico	24
Tabela 1 - Lista de fluoroquinolonas sistêmicas aprovadas pela FDA (2018).	40
Tabela 2 - Lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a P&D de novos antibióticos (OPAS/OMS, 2017)	44
Tabela 3 – Classe, estrutura e massa molecular dos antibióticos objeto deste estudo.....	62
Tabela 4 – Pontos amostrais.....	63
Tabela 5 - Locais de coleta das amostras ambientais e de ETEs.....	66
Tabela 6 - Variação aceitável para intensidade relativa das transições de quantificação e confirmação dos analitos na amostra e na amostra controle com fortificação no final do procedimento (com padrão interno)	75
Tabela 7 - Condições analíticas do sistema CLAE-EM/EM.....	79
Tabela 8 - Antibióticos detectados em matriz aquática - publicações na literatura (2008-2018)	81
Tabela 9 - Efeitos tóxicos e/ou eventos adversos não esperados de alguns antimicrobianos	84
Tabela 10 - O estado da arte do aspecto regulatório da União Europeia	86
Tabela 11 - O estado da arte do aspecto regulatório dos Estados Unidos.....	90
Tabela 12 - Principais referências legais que dispõe sobre a qualidade ambiental da água no Brasil	92
Tabela 13 - Referências normativas sobre o controle de carga orgânica em efluentes líquidos no Estado do Rio de Janeiro – Brasil	93
Tabela 14 - Dados coletados na entrevista com as ETEs.....	94
Tabela 15 - Resultados das análises dos antimicrobianos nas amostras de águas de superfície e de ETEs em (ng/L)	98

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABNT/CEE	Associação Brasileira de Normas Técnicas/Comissão de Estudo Especial de Resíduos de Serviços de Saúde
AMP	Ampicilina
AMX	Amoxicilina
ANA	Agência Nacional de Águas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARGs	Genes de Resistência a Antibióticos
CCL	Lista de Candidatos Contaminantes
CCRSA	Comitê Científico dos Riscos para a Saúde e o Ambiente
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Comunidade Europeia
CEDAE	Companhia Estadual de Água e Esgoto
CEF	Cefalexina
CF	Constituição Federal
CIP	Ciprofloxacino
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COGIC	Coordenação-Geral de Infraestrutura dos Campi - Fiocruz
COMMPS	Combined Monitoring-based and Modeling-based Priority Setting
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CSTGA	Centro de Segurança do Trabalho e Gestão Ambiental
CTM	Complexo Tecnológico de Medicamentos
CWA	Clean Water Act (Lei da Água Limpa)
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
Des	Desreguladores Endócrinos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DQ	Departamento de Química
DQO	Demanda Química de Oxigênio
DZ	Diretriz

EC	Eletroforese capilar
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
EMA	European Medicines Agency
EPA	Environmental Protection Agency
EQS	Environmental Quality Standards (Padrões de Qualidade Ambiental)
ESI	Electrospray Ionization Spectrometry
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETAR	Estação de Tratamento de Águas Residuais
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
EUA	Estados Unidos da América
UE	União Europeia
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FAERS	Adverse Event Reporting System do FDA
FDA	Food and Drug Administration
FENAFAR	Federação Nacional dos Farmacêuticos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GC	Cromatografia Gasosa
GC-MS	Cromatografia gasosa com espectrometria de massa
GC-MS/MS	Cromatografia gasosa com espectrometria de massa Sequencial
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
IAGC	Grupo de Coordenação Inter-Agências Ad hoc sobre Resistência Antimicrobiana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INCTAA	Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia Analíticas Avançadas
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
IPCS	International Panel on Chemical Safety (Painel Internacional de Segurança Química)
IQ	Instituto de Química
LC	Cromatografia Líquida
LC-MS	Cromatografia líquida com espectrometria de massa

LC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas
LOQ	Limite de Quantificação
MMA	Ministério do Meio Ambiente
MRM	Monitoramento de Reações Múltiplas
MS	Mass Spectrometry (Espectrometria de Massas)
MS	Ministério da Saúde
NAS	National Academy of Sciences (Conselho Nacional de Pesquisa)
NBR	Norma Técnica brasileira
NDWAC	Conselho Consultivo Nacional de Água Potável
ng/L	Nanogramas por litro
ng/mL	Nanogramas por mililitro
NOR	Norfloxacino
NORMAN	Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants (Rede de laboratórios de referência para monitoramento de poluentes ambientais emergentes)
NPDWR	Regulamento Nacional de Água Potável Principal
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONGs	Organizações Não Governamentais
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCPSA	Post-consumer Pharmaceutical Stewardship Association
PDBG	Programa de Despoluição da Baía de Guanabara
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNSB	Pesquisa Nacional de Saneamento Básico
POAS	Processos de Oxidação Avançados
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PVDF	Fluoreto de polivinilideno
RAFA	Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente
RALF	Reator Anaeróbio de Leito Fixo
RAM	Resistência Antimicrobiana
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa
RNA	Ácido Ribonucleico

RSS	Resíduos de Serviços de Saúde
RUM	Returning Unwanted Medicine
SDWA	Safe Drinking Water Act (Lei de Água Potável Segura)
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SMZ	Sulfametoxazol
SNIS	Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento Básico
SPE	Solid Phase Extract (extração em fase sólida)
TET	Tetraciclina
UASB	Upflow Anaerobic Sludge Blanket (Cobertor de lodo anaeróbico)
UCMR	Unregulated Contaminant Monitoring Rule (Regra de Monitoramento Contaminante Não Regulamentado)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USEPA	United States Environmental Protection Agency
WFD	Water Framework Directive (Directiva-Quadro da Água da União Europeia)
WWAP	World Water Assessment Programme (Programa Mundial de Avaliação da Água das Nações Unidas)
WWDR	World Water Development Report (Relatório Mundial das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento dos Recursos Hídricos)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Poluentes ou contaminantes emergentes	20
1.2 Fármacos: aspectos socioeconômicos e ambiental.....	22
1.3 Ecotoxicidade	26
1.3.1 Efeitos no ambiente e no homem	28
1.3.2 Efeitos tóxicos ou efeitos não esperados dos antibióticos.....	30
1.4 Processo de tratamento de esgoto sanitário	31
1.5 O descarte correto dos fármacos: um grande desafio	33
1.6 Antimicrobianos: O poder da cura e a Resistência bacteriana	36
1.6.1 Quinolonas e Fluoroquinolonas	39
1.6.2 Sulfonamidas	41
1.7 Resistência antimicrobiana: uma ameaça global à saúde humana e ao meio ambiente	42
1.8 O aspecto regulatório: o estado da arte e o cenário nacional e internacional.....	49
1.8.1 União Europeia	49
1.8.2 Estados Unidos	52
1.8.3 Brasil	56
1.9 Justificativa.....	58
2 OBJETIVOS	59
2.1 Objetivo geral	59
2.2 Objetivos específicos	59
3 METODOLOGIA	60
I: Panorama dos poluentes emergentes: fármacos e suas interações com a saúde, ambiente e o aspecto regulatório.....	60
3.1 Levantamento da ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos em especial os antibióticos.....	60
3.2 Estudo da legislação nacional e internacional.....	61
3.3 Ética.....	61
II: Experimental	61
3.4 Pesquisa de campo	61

3.5 Seleção dos antimicrobianos	62
3.6 Substâncias de referência	62
3.7 Poluentes pesquisados	62
3.8 Pontos amostrais	63
3.9 Coleta das amostras	65
3.10 Padrões	67
3.11 Materiais utilizados na primeira etapa de amostragem (maio e junho/2017)	67
3.11.1 Reagentes	67
3.11.2 Equipamentos e Acessórios	67
3.11.3 Fundamentação do método analítico aplicado para detecção dos fármacos coletados na primeira amostragem (maio e junho/2017)	68
3.11.3.1 <i>Extração em fase sólida (SPE)</i>	69
3.11.3.2 <i>Espectrometria de massas “in Tandem” LC-MS/MS (Q.TOF)</i>	70
3.11.3.3 <i>Processo de Ionização por Electrospray (ESI)</i>	71
3.11.4 Método analítico aplicado para detecção dos fármacos coletados na segunda etapa de amostragem (março, abril, maio e junho/2019)	73
3.11.4.1 <i>Fundamento do método</i>	73
3.11.5 Materiais	75
3.11.5.1 <i>Reagentes</i>	75
3.11.6 Equipamentos e material em geral	75
3.11.7 Procedimentos – Preparo de Soluções.....	76
3.11.7.1 <i>Soluções padrão estoques</i>	76
3.11.7.2 <i>Soluções padrão intermediárias</i>	76
3.11.7.3 <i>Soluções de trabalho</i>	76
3.11.7.3.1 <u>Soluções de trabalho de fortificação no início do procedimento</u>	76
3.11.7.3.2 <u>Soluções de trabalho de fortificação no final do procedimento</u>	76
3.11.8 Preparo das amostras para ensaio, extração e purificação	76
3.11.9 Preparo das amostras controle	77
3.11.10 Condições cromatográficas e espectrométricas	78
3.11.11 Sequência de injeções	79
	80

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
I - Panorama dos poluentes emergentes: fármacos e suas interações com a saúde, ambiente e o aspecto regulatório	
4.1 Ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos – em especial os antibióticos	80
4.2 Efeitos tóxicos ou efeitos não esperados dos antibióticos.....	82
4.3 O aspecto regulatório nacional e Internacional	85
4.3.1 União Europeia	85
4.3.2 Estados Unidos	88
4.3.3 Brasil	91
II: Experimental	94
4.4 Pesquisa de campo – visitas às ETEs	94
4.5 Resultados obtidos na primeira amostragem	95
4.6 Resultados obtidos na segunda etapa de amostragem	97
5 CONCLUSÃO.....	109
REFERÊNCIA	110
APÊNDICE A - CARTA DE ANUÊNCIA	126
APÊNDICE B - ROTEIRO PARA ENTREVISTA	127

1 INTRODUÇÃO

No último século, o Brasil passou por um acelerado processo de urbanização. Nas primeiras décadas do século XX, a maioria da população brasileira vivia na zona rural, e com o processo de industrialização e a migração para os centros urbanos, em poucas décadas, o Brasil pode ser considerado hoje um país predominantemente urbano. Essa rápida inversão provocou um enorme déficit no setor de saneamento, tornando-se um dos principais problemas ambientais brasileiros (BRASIL, 2009).

A última Pesquisa Nacional de Saneamento Básico - PNSB, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE em 2008, revela que o Brasil ainda apresenta graves deficiências em relação ao saneamento básico. Grande parcela da população não tem acesso ao abastecimento público de tratamento e disposição adequada de esgoto. Pouco mais da metade dos municípios brasileiros (55,2%) possuem serviço de esgotamento sanitário por rede coletora, que é o sistema apropriado (IBGE, 2010).

Dados recentes do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento - SNIS, mostram que menos da metade (46%) dos esgotos do País é coletada e tratada, isso quer dizer que os outros 54% são despejados diretamente na natureza (BRASIL, 2018).

Segundo dados da Agência Nacional de Águas (ANA) apenas 39% (3,5 mil toneladas) da carga orgânica gerada diariamente no País (9,1 mil toneladas) é removida pelas 2.768 Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) existentes no Brasil, antes de ser lançada nos corpos d'água. O restante, 5,5 mil toneladas, pode alcançar os corpos hídricos receptores (AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS, 2017).

O atendimento deficitário dos serviços de esgotamento sanitário no Brasil tem resultado em parcela significativa de esgotos sem tratamento e sem destinação adequada e, assim, são importantes veículos na disseminação de doenças e danos ao meio ambiente como contaminação do solo e dos recursos hídricos em todo o mundo (AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS, 2017).

O lançamento de esgotos sem o tratamento adequado, muitas vezes dispostos diretamente nos corpos hídricos, compromete a qualidade da água, principalmente próximo às áreas urbanas, e isso pode até inviabilizar o atendimento dos recursos hídricos, sobretudo para o abastecimento e uso humano, além de impactar com

efeitos danosos à saúde pública e ao equilíbrio do meio ambiente (AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS, 2017a).

Segundo o relatório Mundial das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento dos Recursos Hídricos - WWDR, em todos os países, com exceção dos mais desenvolvidos, a maioria absoluta das águas residuais é lançada diretamente no meio ambiente sem tratamento adequado, causando impactos negativos na saúde humana, na produtividade econômica, na qualidade das águas doces e nos ecossistemas (UNESCO, 2017).

O aporte de esgoto em corpos hídricos, além dos contaminantes clássicos, também introduz ao meio ambiente diversas substâncias comumente encontradas nos mais diversos produtos consumidos pela sociedade moderna, conhecidos atualmente como poluentes ou contaminantes emergentes.

Os poluentes ou contaminantes emergentes referem-se a quaisquer compostos químicos naturais ou sintéticos, orgânicos e inorgânicos, presentes numa variedade de produtos comerciais como medicamentos, produtos de uso veterinário, embalagens de alimentos, produtos de higiene, agrotóxicos, etc. ou ainda quaisquer micro-organismos, que podem ser encontrados em matrizes ambientais e biológicas, mesmo em baixas concentrações apresentando risco potencial à população e para o meio ambiente. Não são necessariamente novas substâncias químicas, são substâncias que há muito tempo estão presentes no meio ambiente, mas cuja presença e significância só agora estão sendo elucidadas à luz dos novos conhecimentos adquiridos e dos avanços tecnológicos sobre seus reais e potenciais impactos à saúde humana e ambiental - e ainda não há legislação específica que regule a presença desses compostos nos recursos hídricos (SILVA; COLLINS, 2011; MOREIRA, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2018).

O cenário brasileiro, no que diz respeito aos diversos contaminantes emergentes nos mostrou um avanço nas pesquisas nos últimos anos, mas ainda assim é importante destacar que, apesar de poucos trabalhos descritos na literatura, considerando a extensão territorial e as diferenças socioeconômicas do país, foi possível detectar contaminantes de preocupação emergente em todas as matrizes aquáticas, inclusive na água tratada. Isso nos leva a pensar na vulnerabilidade do saneamento básico do país. Entretanto, neste contexto, o desafio da ciência antecipa-se aos processos regulatórios de forma a investir na garantia da qualidade dos corpos d'água e avaliar os riscos associados aos padrões de vida modernos e as suas

consequências para a saúde humana e do ambiente (MONTEIRO *et al.*, 2016; GALLER *et al.*, 2018; MONTEIRO, 2018).

No Brasil, a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 430/2011, que complementa e altera a Resolução nº 357/2005, dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, bem como sobre a classificação dos corpos de água superficiais e diretrizes ambientais para o seu enquadramento estabelece que o tratamento dos efluentes deve remover 60% de Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO) para o lançamento direto nos corpos receptores (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011). Apesar da resolução que dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, como também a norma que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano, estabelecerem parâmetros e padrão de potabilidade para diversas substâncias químicas que representam risco à saúde, não estabelecem parâmetros de controle de fármacos para os recursos hídricos.

Estudos científicos, nacionais e internacionais, mostram que níveis elevados de contaminantes ou poluentes emergentes como interferentes endócrinos e antimicrobianos, têm sido encontrados em mananciais e em efluentes de estações de tratamento de esgotos domésticos e hospitalares (STUMPF *et al.*, 1999; ZHOU *et al.*, 2009; SODRÉ *et al.*, 2010; DU *et al.*, 2014; MONTEIRO *et al.*, 2016; MONTAGNER *et al.*, 2017; KULKARNI *et al.*, 2017; STARLING *et al.*, 2018; GALLER *et al.*, 2018; dentre muitos outros).

A descoberta de antimicrobianos tem sido um fator importante para avanços médicos e sociais sem precedentes. Há menos de um século atrás, os pacientes ainda estavam morrendo de doenças infecciosas que hoje são completamente tratáveis. No entanto, a presença de antimicrobianos no ambiente pode impactar negativamente organismos aquáticos e terrestres e, além disso, novos mecanismos de Resistência Antimicrobiana (RAM) estão surgindo e se espalhando globalmente, ameaçando nossa capacidade de tratar doenças infecciosas. Organismos resistentes a antimicrobianos são encontrados em pessoas, alimentos, animais, plantas e meio ambiente (na água, solo e ar) e podem se mover entre os ecossistemas. A RAM é um problema crítico de saúde pública em todo o mundo. Se quisermos preservar a saúde humana e animal, intervenções políticas e colaboração global são vitais para melhorar o entendimento da dinâmica da RAM e informar estratégias de contenção e mitigação

para preservar a saúde humana, animal e o meio ambiente. (GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM, 2017).

As evidências disponíveis na literatura científica sinalizam que os parâmetros estabelecidos na legislação existente para os processos convencionais de tratamento dos esgotos nas Estações de Tratamento de Águas e Esgotos não são adequados, suficientes e eficientes para remoção segura de inúmeros contaminantes emergentes, tais como fármacos, compostos usados em produtos de higiene pessoal entre outros (STUMPF *et al.*, 1999; ZHOU *et al.*, 2009; SODRÉ *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2009; JARDIM, 2013; AQUINO *et al.*, 2013; JARDIM, 2013; DU *et al.*, 2014; MONTEIRO *et al.*, 2016; MONTAGNER *et al.*, 2017; KULKARNI *et al.*, 2017; STARLING *et al.*, 2018; GALLER *et al.*, 2018; dentre muitos outros).

A preocupação atual com os contaminantes emergentes, dentre os quais os fármacos, se faz necessário avançar e aprofundar nessa área com estudos que possam contribuir para o controle e prevenção da disseminação desses contaminantes nos ambientes aquáticos e prover conhecimentos científicos.

1.1 Poluentes ou contaminantes emergentes

De acordo com o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA), as águas residuais, industriais e domésticas, são as principais fontes de poluentes emergentes no ambiente aquático (ONU BRASIL, 2019).

Poluentes emergentes são produtos químicos e compostos que apenas recentemente foram identificados como ameaças potenciais ao meio ambiente e ainda não são amplamente regulamentados pela legislação nacional ou internacional. Eles são classificados como “emergentes”, não porque os próprios contaminantes sejam novos, mas devido ao crescente nível de preocupação gerada.

A lista dos compostos que são qualificados como poluentes emergentes é longa e cresce cada vez mais. A categoria inclui uma variedade de compostos: antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, medicamentos psiquiátricos, esteroides e hormônios, contraceptivos, fragrâncias, filtro solar, repelentes de insetos, microesferas, microplásticos, antissépticos, pesticidas, herbicidas, surfactantes e metabólitos de surfactantes, retardantes de chama, aditivos e produtos químicos industriais, plastificantes e aditivos para combustíveis, entre outros. (ONU BRASIL, 2019).

São substâncias potencialmente tóxicas das quais os efeitos ou a presença no ambiente ainda são pouco conhecidos. Sendo assim, não estão incluídos em programas de monitoramento usual pelos órgãos de meio ambiente e da saúde, e tampouco estão contemplados nas normas ou legislações de controle ambiental (CARVALHO *et al.*, 2009; BILA; DEZOTT, 2003; MOREIRA, 2011; JARDIM, 2013; SANTOS; CARVALHO, 2016; ONU BRASIL, 2019).

De acordo com a Rede de laboratórios de referência para monitoramento de poluentes ambientais emergentes – NORMAN (Network of reference laboratories for monitoring of emerging environmental pollutants), entidade sem fins lucrativos, fundada com o apoio da União Europeia (EU), Os "poluentes emergentes" são compostos detectados no ambiente que atualmente não estão incluídos nos programas de monitoramento de rotina em nível europeu e que podem ser candidatos a regulamentação futura, dependendo de pesquisa sobre sua (eco) toxicidade, efeitos potenciais sobre a saúde e percepção do público de dados relativos à sua ocorrência nos vários compartimentos ambientais, que ainda não estão bem compreendidos (NETWORK..., 2018).

Com o avanço das pesquisas, os poluentes emergentes têm sido encontrados nos corpos hídricos do mundo inteiro e, não muito diferente dessa realidade, estão os rios brasileiros em que as concentrações são significativas. Em diversas cidades brasileiras, as pesquisas realizadas mostram a presença dos contaminantes em concentrações que vão de nanograma à micrograma por litro. Essas concentrações podem ser consideradas baixas, mas mesmo em baixas concentrações esses compostos acumulam-se nos seres vivos e podem apresentar potenciais efeitos crônicos (LOCATELLI, 2011; JARDIM, 2013; AQUINO *et al.*, 2013; DU *et al.*, 2014; MONTEIRO *et al.*, 2016; MONTAGNER *et al.*, 2017; KULKARNI *et al.*, 2017; STARLING *et al.*, 2018; GALLER *et al.*, 2018).

Com base na literatura foi possível destacar que, o descarte inadequado dos resíduos sólidos, a ineficiência das Estações de Tratamento de Esgotos e o lançamento de esgoto *in natura* nos rios, são os fatores que mais contribuem para a entrada dos poluentes emergentes no meio ambiente.

A crescente consciência sobre a presença de poluentes como hormônios, antibióticos, dentre outros, em águas residuais apresenta um novo conjunto de desafios, uma vez que seus impactos no meio ambiente e na saúde ainda precisam ser totalmente compreendidos.

Uma grande preocupação dos cientistas é com o grupo dos antibióticos, que é a maior categoria de fármacos fornecida pela medicina humana e veterinária, com propósitos terapêuticos e/ou como promotores de crescimento, por serem consumidas em altas quantidades e pelo seu potencial de causar o surgimento de resistência bacteriana em contato com estas águas contaminadas, além do efeito tóxico aos organismos aquáticos (ONU BRASIL, 2019).

Os antibióticos são apenas um produto entre uma variedade de produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal e outros contaminantes ambientais cada vez mais presentes nas águas residuais e nos lixões do mundo (ONU BRASIL, 2019).

1.2 Fármacos: aspectos socioeconômicos e ambiental

De acordo com as definições oficiais que regulamentam a área de saúde no Brasil, conforme Portaria ministerial do Ministério da Saúde nº 3.916/MS/GM de 30 de outubro de 1998, *fármaco* é a substância química que é o princípio ativo do medicamento. E por *medicamento* entende-se ser o produto farmacêutico com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1998).

O princípio ativo de um medicamento é o elemento da formulação que causa os efeitos terapêuticos esperados, ação biológica e inclusive as ações tóxicas, e é também denominado insumo farmacêutico ativo, com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, em benefício daquele que o recebe. (BRASIL, 1998).

O tratamento de muitas doenças nos seres humanos e nos animais depende do acesso a produtos farmacêuticos eficazes. No entanto, ao mesmo tempo, a poluição causada pelos fármacos é um problema emergente, com provas bem documentadas de riscos para o ambiente e, especificamente no que toca à resistência antimicrobiana, para a saúde humana. Os resíduos de produtos farmacêuticos poderão entrar no ambiente durante a respectiva fabricação, utilização e eliminação.

Segundo a Federação Nacional dos Farmacêuticos – FENAFAR (2015), os índices de crescimento do setor farmacêutico no Brasil demonstram de forma clara a forte expansão do consumo de medicamentos no país. Ainda com a desaceleração da nossa economia nos últimos anos, esse setor caminha a passos largos. O Brasil deve subir duas posições até 2023 no ranking mundial de mercados farmacêuticos. O *ranking* dos 20 maiores mercados farmacêuticos do mundo com projeção de

crescimento para 2023. O index revela o percentual dos mercados em relação ao maior deles, os Estados Unidos (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2019). O quadro 1 mostra o Ranking dos mercados farmacêuticos.

Quadro 1 – Ranking dos 20 maiores mercados farmacêuticos

2013			2018			2023		
Rk	País	% of US	Rk	País	% of US	Rk	País	% of US
1	Estados Unidos	100	1	Estados Unidos	100	1	Estados Unidos	100
2	▲1 China	28	2	China	28	2	China	27
3	▼1 Japão	24	3	Japão	18	3	Japão	12
4	▲1 Alemanha	12	4	Alemanha	11	4	Alemanha	10
5	▼1 França	10	5	França	7	5	▲2 BRASIL	7
6	Itália	7	6	Itália	7	6	Itália	6
7	▲1 Reino Unido	6	7	▲1 BRASIL	6	7	▼2 França	6
8	▲3 BRASIL	5	8	▼1 Reino Unido	6	8	Reino Unido	5
9	▼2 Espanha	5	9	Espanha	5	9	▲2 Índia	5
10	▼1 Canadá	5	10	Canadá	5	10	▼1 Espanha	4
11	▲3 Índia	3	11	Índia	4	11	▼1 Canadá	4
12	▼2 Coreia do Sul	3	12	Coreia do Sul	3	12	▲1 Rússia	4
13	▼1 Austrália	3	13	▲1 Rússia	3	13	▼1 Coreia do Sul	3
14	▲1 Rússia	3	14	▼1 Austrália	3	14	▲3 Turquia	3
15	▼2 México	2	15	México	2	15	▲4 Argentina	2
16	▼7 Arábia Saudita	2	16	▲1 Polônia	2	16	▼2 Austrália	2
17	▲1 Polônia	2	17	▲3 Turquia	2	17	▼2 México	2
18	▼1 Bélgica	2	18	▼2 Arábia Saudita	2	18	▼2 Polônia	2
19	▼3 Holanda	2	19	▲2 Argentina	1	19	▼1 Arábia Saudita	2
20	Suíça	1	20	▼2 Bélgica	1	20	▲6 Vietnã	1

Fonte: (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2019).

De acordo com informações do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico que visa detalhar o comportamento do setor no ano de 2017 e traz os resultados mais atualizados advindos dos relatórios de comercialização das empresas, que movimentaram em 2017 mais de R\$ 69,5 bilhões com a venda de mais de 4,4 bilhões de embalagens de medicamentos. O quadro 2 mostra a quantidade de apresentações comercializadas e o faturamento, por diferentes grupos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Quadro 2 - Faturamento e quantidade de apresentações comercializadas, por grupo anatômico

Grupo Anatômico ²	Faturamento (R\$)		Apresentações comercializadas	
	R\$	Percentual	Unidade Farmacotécnica	Percentual
A - Aparelho digestivo e metabolismo	9.048.139.866	13,0%	615.595.447	13,8%
B - Sangue e órgãos formadores de sangue	3.196.589.658	4,6%	140.881.671	3,2%
C - Sistema Cardiovascular	6.143.990.362	8,8%	732.577.143	16,5%
D - Dermatologia	1.764.991.450	2,5%	167.014.247	3,8%
G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais	4.267.773.274	6,1%	330.635.735	7,4%
H - Preparações hormonais	2.176.535.898	3,1%	170.988.855	3,8%
J - Antiinfeciosos em geral	9.356.303.450	13,5%	257.006.967	5,8%
K - Soluções hospitalares	1.620.494.938	2,3%	345.224.119	7,8%
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	10.159.963.226	14,6%	18.760.015	0,4%
M - Sistema músculo-esquelético	4.391.582.810	6,3%	378.593.879	8,5%
N - Sistema Nervoso Central	10.005.630.042	14,4%	680.553.527	15,3%
P - Parasitologia	393.033.114	0,6%	64.327.019	1,4%
R - Aparelho respiratório	4.562.901.082	6,6%	439.852.823	9,9%
S - Órgãos sensoriais	1.560.042.458	2,2%	97.375.879	2,2%
T - Agentes diagnósticos	460.256.570	0,7%	4.386.278	0,1%
V - Diversos	378.924.186	0,5%	2.297.915	0,1%

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.
Nota: Dados processados em julho/2018.

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.

Para a comunidade científica, dentre os impactos ambientais observados o mais preocupante associado aos resíduos de fármacos está a *genotoxicidade*, que pode ser definida como a capacidade que algumas substâncias químicas apresentam em produzir alterações genéticas em organismos a elas expostos (GIL; MATHIAS, 2005).

Os fármacos após atuarem nos organismos são descartados em sua forma original ou na forma de metabólitos. Tais substâncias são inseridas nos ecossistemas de forma direta através do descarte de águas residuais sem tratamento ou de forma indireta pelo lançamento de efluentes de Estação de Tratamento de Esgoto ETE, os quais ainda apresentam grande parte desses contaminantes persistentes (KÜMMERER, 2009; TEIXEIRA, 2014).

Os fármacos, em sua maioria, mostram-se refratários à fotólise e à biodegradabilidade, permanecendo no meio ambiente por muito tempo, principalmente nos corpos d'água e nos sedimentos. Em face da grande estabilidade

apresentada por essas substâncias, muitos antibióticos têm sido detectados em efluentes sanitários, hospitalares, águas naturais e até em águas de abastecimento (KÜMMERER, 2009; TEIXEIRA, 2014).

A persistência de antibiótico em águas naturais e esgotos pode provocar o aparecimento de bactérias resistentes e assim diminuir a eficiência dessas substâncias. Outro problema vinculado à presença desses contaminantes em águas naturais é o desconhecimento dos efeitos adversos que o consumo prolongado de antibióticos, mesmo em baixas concentrações, pode causar nos organismos (KÜMMERER, 2009a; PINTO *et al.*, 2016).

Mesmo em países onde as pesquisas relacionadas aos fármacos estão mais avançadas, é reconhecido que existe pouca informação disponível aos profissionais que lidam com o tratamento de efluentes e água para consumo humano (TEIXEIRA, 2014).

Estudos mostram que a presença desses contaminantes em mananciais se deve, principalmente, pela baixa remoção de antibióticos pelos processos convencionais de tratamento de água e efluentes (sanitários e industriais). Grande parte das moléculas dos contaminantes passa pelos tratamentos sem sofrer qualquer alteração física ou química (PINTO *et al.*, 2016; KULKARNI *et al.*, 2017; STARLING *et al.*, 2018; GALLER *et al.*, 2018).

O norfloxacino é uma quinolona, que apresenta um comportamento inerte aos tratamentos convencionais como identificado por Gao *et al.* (2012), e Zorita *et al.* (2009). Por isso, o norfloxacino é frequentemente detectado em diferentes matrizes (água superficial, esgotos, sedimentos), se tornando alvo de vários estudos (KLAMERTH *et al.*, 2013).

O ácido pipemídico, o ciprofloxacino e o ofloxacino foram detectados, em águas superficiais, em concentrações superiores a 245ng L⁻¹. Observou-se a ocorrência de Ofloxacina, ciprofloxacina e norfloxacina detectadas em concentrações bastante elevadas em efluente hospitalar quando comparadas às concentrações encontradas nas outras matrizes aquosas, isso pode indicar seu extenso uso em humanos para fins terapêuticos (RODRIGUES-SILVA *et al.*, 2014; MONTEIRO *et al.*, 2016).

Para a comunidade científica um dos grandes desafios é a geração de dados sobre o percentual de remoção de todo sistema de tratamento como também informações da ecotoxicidade, ou seja, a necessidade de se conhecer os efeitos que os produtos químicos, lançados no meio ambiente, possam ter sobre os indivíduos;

sobre populações; e comunidades de organismos, para fundamentar propostas de adequação ou mesmo novas regulamentações especialmente para novos compostos, subprodutos, fármacos e demais contaminantes emergentes com relação ao tratamento da água e esgoto doméstico e industrial (BILA; DEZOTT, 2003; MOREIRA, 2011; GONÇALVES, 2011; JARDIM, 2013).

1.3 Ecotoxicidade

Os fármacos são compostos biologicamente ativos, desenvolvidos para alterar processos fisiológicos. São substâncias persistentes que ao serem liberadas no ambiente, este fica suscetível aos seus efeitos. Apesar de serem encontrados em quantidades residuais os seus efeitos sobre os ecossistemas e na saúde humana são preocupantes, mas ainda pouco conhecidos (KÜMMERER, 2010; PAL *et al.*, 2010; NUNES, 2010).

Diferente do que se observa em relação a outros poluentes, os medicamentos contaminam o ambiente de forma crônica, apesar de serem encontrados geralmente em quantidades reduzidas, são continuamente lançados no ambiente. Os produtos farmacêuticos podem ser bioacumuláveis nos organismos e, conseqüentemente, no ecossistema (LAGES, 2011). Podem afetar negativamente a biota aquática através de modificações dos processos fisiológicos, funções reprodutivas; aumentando as taxas de doenças como o câncer e contribuindo para o desenvolvimento de resistências bacterianas a antibióticos e, assim, ter reflexos na saúde pública (BILA; DEZOTTI, 2007; ROQUE, 2009). Para que ocorra efeito terapêutico, tanto em humanos como em animais, a maioria dos produtos farmacêuticos tem de interagir com um alvo (um receptor específico, enzima, ou processo biológico) - efeito fármaco-dinâmico. Devido à conservação dos processos fisiológicos e à presença de moléculas alvo idênticas, os produtos químicos afetam de forma semelhante tanto os seres humanos como as várias espécies de animais (BOXALL *et al.*, 2012; VERLICCHI, 2012; RODRIGUES, 2013).

Os efeitos da exposição a esses poluentes podem ser determinados por dois meios: bioacumulação em organismos não-alvo e os possíveis efeitos ecotoxicológicos. A absorção de poluentes por parte da biota, depende de diversos fatores: ciclo de vida, reprodução, alimentação e do habitat. Os Peixes e algas são encontrados praticamente em todos os ambientes aquáticos e desempenham um

importante papel ecológico, devido a sua função de transferência de energia para os níveis tróficos superiores. Grande parte dos estudos são realizados em peixes, pois estão continuamente expostos às condições ambientais, o que faz com que incorporem rapidamente as variações a que estão sujeitos. São considerados e utilizados como indicadores de condições ambientais e, como tal, úteis na monitorização de resíduos farmacêuticos no ambiente (FENT *et al.*, 2006; HUERTA *et al.*, 2012). Embora, o conhecimento sobre a bioacumulação crónica, taxa de degradação e biotransformação de compostos farmacêuticos em organismos não alvo é ainda muito escasso (HUERTA *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2010).

Estudos ecotoxicológicos só estão disponíveis para cerca de 1% dos produtos farmacêuticos e poucos são os novos fármacos que são submetidos a este tipo de avaliações (TAMBOSI *et al.*, 2010). A forma mais eficiente de avaliar os efeitos que determinado composto farmacêutico tem sobre organismos não-alvo, inclui a apreciação de efeitos a curto prazo - efeitos agudos; e a longo prazo - efeitos crónicos. Apesar de os estudos ecotoxicológicos realizados mais frequentemente serem os de curto prazo, as avaliações a longo prazo que têm maior significado. Isso porque os de curto prazo são úteis quando da descarga acidental de fármacos, ao contrário com baixas concentrações que é observado no ambiente (SANTOS *et al.*, 2010).

É na avaliação dos efeitos agudos que as taxas de mortalidade podem ser observadas. Por outro lado, a avaliação dos efeitos crónicos determina, ao longo do tempo, como a exposição a várias concentrações de alguma substância afeta as taxas de crescimento e reprodução de determinada espécie (SANTOS *et al.*, 2010).

Dessa forma, estudos indicam que nos organismos aquáticos não apresentam toxicidade aguda nas concentrações atualmente detectadas, verificando-se somente em concentrações muito superiores às detectadas em águas superficiais. Para se obter mais informação acerca dos efeitos crónicos resultantes da exposição a longo prazo é necessário investir em recursos temporais e financeiros nessa área (KÜMMERER, 2010).

A presença de resíduos farmacêuticos no ambiente e na água potável tem gerado alguma preocupação da sociedade, reguladores e fornecedores de água potável. Com isso, a pedidos por parte de vários Estados-Membros sobre o assunto, a OMS decidiu colocar esta questão no Comitê de Qualidade de água potável em 2005 e, dessa forma, vários estudos foram realizados na Austrália, Reino Unido e EUA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Embora os resultados das avaliações de

risco desses estudos, indicarem que é muito improvável que os resíduos fármacos representem riscos para a saúde humana devido às concentrações vestigiais encontrados na água potável. No entanto, há de considerar que existem muitas lacunas de conhecimento no que se refere à avaliação de riscos associados à exposição a longo prazo e os efeitos de misturas de produtos farmacêuticos mesmo que sejam em baixas concentrações (KÜMMERER, 2010; WHO, 2012).

A maioria das avaliações de risco realizadas têm sido baseadas no comportamento e efeito dos compostos individuais, porém os fármacos não são encontrados individualmente no ambiente e sim em mistura de várias substâncias ativas, seus metabolitos e produtos de transformação. Dessa maneira, podem apresentar comportamentos e efeitos que diferem dos compostos individuais, inclusive, alguns estudos já estão disponíveis sobre isso. Assim, torna-se fundamental estudar o comportamento dos compostos em mistura (KÜMMERER, 2010; SANTOS *et al.*, 2010; RODRIGUES, 2013).

1.3.1 Efeitos no ambiente e no homem

A maioria dos produtos farmacêuticos está projetada para atuar em baixas concentrações, para que possam ser tolerados pelo corpo humano ou animal, e para permanecer o tempo suficiente de modo a ter o efeito pretendido. Os produtos farmacêuticos que persistem no ambiente e se espalham pelas águas e solos ou que se acumulam nas plantas ou vida selvagem, como também os produtos farmacêuticos cujas concentrações ambientais sejam estáveis devido a uma liberação constante, podem constituir um risco devido à sua toxicidade ou a propriedades semelhantes (FENT, K., 2015; NIEMUTH; KLAPER, 2015).

Estudos têm demonstrado efeitos diretos, na vida selvagem, de alguns fármacos mesmo em baixa ou ínfima concentração detectados na água e no solo. Por exemplo, os peixes machos expostos a tais concentrações do componente principal da pílula contraceptiva podem tornar-se feminizados como resultado dos seus efeitos no sistema endócrino, afetando assim a capacidade da população para reproduzir (KIDD *et al.* 2007; FENT, K., 2015; NIEMUTH; KLAPER, 2015).

Há várias evidências de animais silvestres, especialmente peixes, répteis e anfíbios, que vivem em locais com grande aporte de esgoto doméstico e apresentam problemas de feminização, infertilidade e indefinição sexual. Isso ocorre porque, além

dos hormônios naturais excretados no esgoto sanitário, existe uma grande quantidade de similares sintéticos provenientes, principalmente, da pílula anticoncepcional e da terapia de reposição hormonal (FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2015).

No entanto, apesar dos resultados das investigações efetuadas apontarem para o fato de que os efeitos conhecidos nos animais também possam afetar o homem, isso ainda é uma hipótese que precisa ser confirmada com mais estudos científicos.

Na espécie humana, os efeitos adversos causados pelos desreguladores endócrinos (DEs) tem como consequência alteração do sistema hormonal, incluindo o sistema reprodutivo feminino e masculino. Os problemas causados em humanos foram mencionados no relatório - Avaliação Global do Estado da Ciência dos Desreguladores Endócrinos elaborado pelo Painel Internacional de Segurança Química, do inglês “*Global Assessment of State-of-the Science of Endocrine Disrupters*” elaborado pelo *International Panel on Chemical Safety (IPCS)*, encomendado pela Organização Mundial da Saúde. O relatório apontou algumas conclusões, sobre a saúde humana, como a ocorrência de câncer de testículos, de próstata e de mama; e observou-se também, o declínio das taxas de espermatozoides, deformidade dos órgãos reprodutivos e disfunção da tireoide, e no sexo feminino irregularidade no ciclo menstrual, prejuízo na fertilidade e ovários policísticos (DAMSTRA *et. al.*, 2002).

Outra evidência referida na literatura, é o estudo realizado na Dinamarca, entre os anos 1938 e 1990 que concluiu que, em aproximadamente 50 anos, houve um decréscimo de 50% da quantidade de espermatozoides produzidos pelo homem, que pode ter reflexos no declínio da fertilidade masculina (CARLSEN *et al.*, 1992; BILA; DEZOTTI, 2007; MEDHI; SEWAL, 2012).

Apesar das várias evidências existentes dos efeitos adversos causados pelos DEs no sistema hormonal, os antimicrobianos são considerados como um grupo de risco prioritário. Isto porque apresentam elevada toxicidade mesmo em baixas concentrações para as algas e bactérias, como também devido ao seu potencial causador de resistências bacterianas naturais (WATKINSON *et al.*, 2009; TAKASU *et al.*, 2011; RIZZO *et al.*, 2013; SCHWARTZ *et al.*, 2016).

Vários agentes antimicrobianos (antibióticos e antifúngicos) têm sido detectados, na água e no solo, derivados do tratamento de seres humanos e de

animais e, com isso, poderá desempenhar um papel na aceleração do desenvolvimento, da manutenção e da dispersão de bactérias e fungos resistentes.

Recentes descobertas indicam que 20% das gaivotas-prata na Austrália carregam bactérias patogênicas resistentes a antibióticos, o que está aumentando o receio de que bactérias causadoras de doenças possam se espalhar das aves para os seres humanos e animais domésticos. As gaivotas coletam bactérias, como a *Escherichia coli*, de águas residuais, esgotos e lixões (ONU Meio Ambiente BRASIL, 2019).

1.3.2 Efeitos tóxicos ou efeitos não esperados dos antibióticos

Diversos processos físicos, químicos e biológicos regulam o comportamento e o destino dos compostos antimicrobianos no ambiente, assim como de outros xenobióticos. Portanto, efetivamente pouco se sabe sobre possíveis impactos ao ambiente e à saúde humana resultantes da presença de resíduos de antibióticos e/ou a mistura de diversos resíduos, assim como se desconhecem os impactos causados pelos seus metabólitos (SARMAH *et al.*, 2006).

Ainda que as pesquisas referentes ao comportamento de xenobióticos no ambiente são escassas, estudos apontam que os efeitos tóxicos de alguns antimicrobianos podem aumentar a ocorrência de eventos raros, porém graves aos pacientes. (PASTERNAK *et al.*, 2018; NATURE, 2018; EMA, 2018a; EMA, 2018b).

Além disso, antimicrobianos liberados no ambiente aquático por escoamento agrícola ou esgotos domésticos e hospitalares podem estar acentuando esse problema, expondo bactérias resistentes a antibióticos, permitindo que desenvolvam resistência na natureza. Cepas resistentes de bactérias são uma ameaça muito séria à nossa capacidade contínua de usar antibióticos para a proteção da saúde humana e animal. Numerosas infecções, como pneumonia, tuberculose, gonorreia e salmonelose, estão se tornando mais difíceis de tratar, à medida que os antibióticos usados se tornam menos eficazes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Diante do exposto, a consciência da presença de compostos farmacêuticos no ambiente, com a percepção dos seus efeitos em vários níveis, sugere a necessidade de tomada de medidas que diminuam a sua presença no ambiente. Várias abordagens são possíveis, dentre as quais, com estratégias de gestão mais eficazes e através de

tratamentos de águas residuais com recurso de tecnologias avançadas mais eficazes para reduzir os impactos ambientais de produtos farmacêuticos (ZORITA *et al.*, 2009).

Existem inúmeros Processos de Tratamento de Esgoto Sanitário. A escolha do processo ideal baseia-se principalmente no nível de eficiência desejado. Ou seja, se a qualidade desejada do efluente final, ficará compatível com a necessidade do corpo receptor.

1.4 Processo de tratamento de esgoto sanitário

O processo de tratamento dos esgotos usualmente é classificado em níveis de eficiência da redução da carga poluidora: preliminar, primário, secundário ou terciário.

A opção do Processo de Tratamento de Esgoto baseia-se, principalmente, no nível de eficiência desejado (qualidade do efluente final, compatível com a necessidade do corpo receptor), na área disponível para sua implantação, no custo e na complexidade de implantação e operação de cada processo, nas condicionantes ambientais relativas à locação da unidade, na produção e disposição de lodos e na dependência de insumos externos (BRASIL, 2009).

O tratamento primário envolve unidades de tratamento que adotam decantadores primários, processos exclusivamente de ação física que promovem a sedimentação das partículas em suspensão, ou lagoas anaeróbias/reactores anaeróbios, que se utilizam das bactérias que proliferam em ambiente anaeróbio para a decomposição da matéria orgânica presente no esgoto (BRASIL, 2009).

O tratamento secundário, por sua vez, destina-se à degradação biológica de compostos carbonáceos nos chamados reatores biológicos. Normalmente esses reatores são constituídos por tanques com grande quantidade de microrganismos aeróbios. De maneira geral, a maioria das estações construídas alcança apenas o nível de tratamento secundário, pois proporciona um reduzido nível de poluição por matéria orgânica, podendo, na maioria dos casos, lançar seu efluente diretamente no corpo receptor (BRASIL, 2009).

Utiliza-se o tratamento terciário quando o tratamento secundário não remove nitrogênio e fósforo nos percentuais exigidos pelo órgão ambiental. A remoção de nitrogênio é normalmente realizada no processo de lodos ativados. Geralmente, a remoção de fósforo é realizada por meio de tratamento químico, utilizando-se sulfato de alumínio, cloreto férrico ou outro coagulante. Também pode ser considerado

tratamento terciário aquele que se destina à remoção de organismos patogênicos, a denominada desinfecção. Sistemas de tratamento que envolvem disposição no solo ou lagoas de estabilização, em muitos casos, já têm a capacidade de efetuar redução considerável no número de patogênicos, dispensando, assim, um sistema específico para desinfecção (BRASIL, 2009).

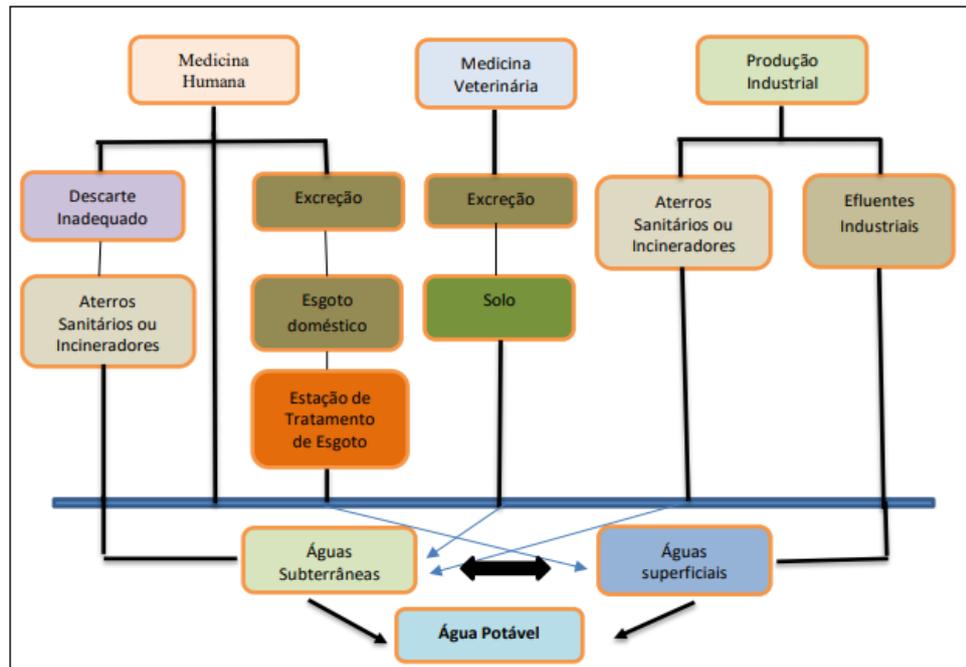
Os processos biológicos são os mais utilizados no tratamento de efluentes sanitários e industriais, em virtude dos custos envolvidos nos processos e a eficiência na remoção de matéria orgânica. Entretanto, tratando-se de antibióticos, esses organismos não conseguem sintetizar essas moléculas, devido à toxicidade que esses contaminantes podem apresentar aos micro-organismos ou a dificuldade que os mesmos podem ter para degradar substâncias sintéticas (ZORITA *et al.*, 2009).

Os processos de tecnologias de tratamento avançadas - biorreatores de membrana, processos oxidativos avançados, adsorção com carvão ativado, tratamentos de membrana através de nanofiltração ou osmose reversa - vêm sendo utilizados e mostrando-se hábeis na degradação ou remoção desses micropoluentes, são frequentemente empregados em estudos que buscam a remediação de efluentes industriais, esgotos domésticos, água superficial, solos contaminados e lixiviado de aterros sanitários (TAMBOSI *et al.*, 2010; FIOREZE *et al.*, 2014).

Segundo Baptistucci (2012); Marcelino (2014) e Pinto *et al.* (2016), os processos de oxidação avançados (POAs) podem ser uma solução viável para a remoção dessas classes químicas se forem bem empregados, visto que o processo possibilita a oxidação não seletiva de compostos orgânicos. Dessa forma, os POAs são muito importantes no tratamento de efluentes contaminados por antibióticos, pois podem alcançar a degradação do contaminante.

Os fármacos podem chegar ao meio ambiente a partir de descarte doméstico ou como resíduos de produção de fármacos produzidos em larga ou pequena escala, que agredem os recursos hídricos, mas não acarretaria problemas de forma aguda, no entanto, quando se trata de exposição crônica, alguns danos ambientais e de saúde para o homem podem ocorrer (PINTO *et al.*, 2016). A Figura 1 mostra o esquema ilustrativo das principais rotas dos fármacos no ambiente.

Figura 1- Principais rotas dos fármacos no ambiente



Fonte: Adaptado LOCATELLI, 2011.

1.5 O descarte correto dos fármacos: um grande desafio

Os fármacos são considerados micropoluentes emergentes e as possíveis maneiras de seus resíduos atingirem o meio ambiente são pela disposição direta - ocorre quando ele é descartado diretamente no lixo, pia ou vaso sanitário ou, ainda, na água ou no solo; excreção natural - os fármacos são biotransformados antes de serem dispostos pelas vias sanitárias normais e, neste caso, a extensão do metabolismo e da transformação do fármaco dependerá da sua farmacocinética como também da genética e das condições de saúde de cada usuário (HEBERER T; GLASSMEYER *et al.*, 2009; KUSTER; ADLER, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2019); e a remoção corpórea de fármacos ocorre pela retirada de medicamentos tópicos durante o banho ou higiene pessoal e estima-se que esta via de disposição seja significativa (DAUGHTON; RUHOY, 2011).

Os resíduos de origem farmacêutica é um tema de interesse para a saúde pública e vem sendo tratado tanto pelo Ministério da Saúde quanto pelo Ministério do Meio Ambiente. Os órgãos de vigilância sanitária e ambiental são responsáveis pelos instrumentos legais, pelo fomento de pesquisas e pela fiscalização, para garantir que as atividades geradoras de resíduos dessa natureza sejam responsáveis pela sua adequada destinação. Cada órgão atua numa esfera de competência, no entanto

ambos convergem para o mesmo objetivo, que é a preservação da saúde pública e ambiental por meio de medidas de controle dos medicamentos oferecidos para o consumo da população, o tratamento dos resíduos gerados por eles e sua destinação final (FALQUETO *et al.*, 2010).

No Brasil, a legislação vigente apresenta os mesmos objetivos, no entanto, os processos de tratamento e disposição final dos resíduos não são claramente definidos. Assim, ao gerador, podem surgir dúvidas quanto ao melhor processo de descarte de seus resíduos. Isto torna o tratamento de RSS objeto de aprovação ou não dos órgãos competentes que irão definir se a opção escolhida pelo gerador poderá ser realizada. Dessa forma, com relação a medicamentos, não há evidências de que a opção feita é de fato a melhor. (FALGUETO *et al.*, 2010).

A Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dispõe sobre o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, entre esses estão os resíduos hospitalares, a ser observado em todo o território nacional, seja na área pública, seja na privada. E também devem observar a Resolução do Conama nº 358, de 29 de abril de 2005, que dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde. O objetivo destas legislações é exigir que todas as empresas geradoras de resíduo hospitalar devem elaborar e executar o chamado “Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS), que é um conjunto de procedimentos que contempla a geração, segregação, acondicionamento, coleta, armazenamento, transporte, tratamento e destinação final desses resíduos” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004; CONAMA, 2005).

A classificação do resíduo hospitalar é realizada pela NBR 12.808:2016, elaborada pela Comissão de Estudo Especial de Resíduos de Serviços de Saúde (ABNT/CEE-129). Esta Norma classifica os resíduos de serviços de saúde quanto à sua natureza e riscos ao meio ambiente e à saúde pública, para que tenham gerenciamento adequado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2016).

Segundo Falgueto *et al.* (2010), um ponto importante na legislação sobre resíduo de medicamentos está no fato de que a abordagem dada pela legislação muda de acordo com o ramo de atividade da empresa geradora desses resíduos. O segmento industrial segue diferentes regulamentações. Assim, o caminho feito pelos resíduos de medicamentos gerados, desde a fabricação até a entrega ao usuário, é

fragmentado na legislação, competindo ao gerador do resíduo buscar a regulamentação que lhe couber, baseado na atividade que desempenha.

Considerando que os fármacos podem chegar as ETEs e atingirem as águas superficiais podendo ser captados pelas ETAs de abastecimento de água potável para população, é possível a exposição humana involuntária pelo consumo de água com resíduos de medicamentos (KUSTER; ADLER, 2014). Diante desse risco, a OMS publicou um Guia para Qualidade da Água para Consumo que inclui a adoção de medidas preventivas cuja meta é reduzir a exposição humana aos resíduos de medicamentos, tais como o uso racional e a educação de prescritores e usuários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Na Austrália, uma empresa sem fins lucrativos *The National Return & Disposal of Unwanted Medicines* promove ações, conhecida como projeto “RUM”, para permitir que os consumidores devolvam remédios indesejados ou desatualizados a qualquer farmácia, a qualquer momento. As farmácias também participam dessas campanhas de forma voluntária recebendo esses resíduos que, posteriormente, são incinerados de acordo com as diretrizes (AUSTRALIA, 2020).

Nos EUA, muitos eventos programados de coleta de medicamentos facilitam o descarte prudente de medicamentos indesejados em nível regional, como o bem-sucedido “Great Lakes Earth Day Challenge”. A USEPA também fornece subsídios para apoiar a recuperação de medicamentos não controlados e não utilizados em farmácias e a devolução de medicamentos não utilizados com o envolvimento adequado da aplicação da lei. Outros mecanismos para reduzir a entrada de produtos farmacêuticos no meio ambiente incluem o estabelecimento de melhores práticas de gerenciamento para o manuseio de resíduos sólidos e a minimização da descarga em aterros (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2020).

O Canadá possui programas formais de gerenciamento de resíduos farmacêuticos em nível provincial ou nas cidades, oferecendo opções convenientes para que os consumidores devolvam produtos farmacêuticos às farmácias comunitárias para descarte seguro. Em setembro de 2012, o Ministério do Meio Ambiente (Ontário) protocolou um regulamento exigindo o gerenciamento adequado no final da vida útil de produtos farmacêuticos e materiais perfurocortantes pós-consumo. O regulamento implementa uma abordagem estendida de responsabilidade do produtor que exige que os fabricantes de produtos farmacêuticos e perfurocortantes (por exemplo, fabricantes, proprietários de marcas ou importadores)

sejam responsáveis pelo gerenciamento dos resíduos resultantes de seus produtos (por exemplo, produtos farmacêuticos não utilizados ou vencidos ou perfurocortantes usados). Requisitos semelhantes de responsabilidade do produtor também existem em outras províncias. Existe um programa ENVIRx, em que os farmacêuticos promovem o uso seguro e eficaz de medicamentos e orienta os consumidores quanto à coleta seletiva e como devolver os medicamentos não utilizados e vencidos à farmácia comunitárias. Este programa é administrado e custeado pela Associação de Indústrias Farmacêuticas, a PCPSA (*Post-consumer Pharmaceutical Stewardship Association*) (Canadá, 2020).

A Agência Europeia do Meio Ambiente afirmou que a maioria dos países da Europa coleta medicamentos não utilizados separadamente do lixo doméstico, geralmente em farmácias (algumas também possuem locais de coleta separados ao lado farmácias). Os sistemas nacionais são operados e financiados pela indústria farmacêutica, farmácias de varejo ou setor público. A operação dos programas de devolução pode ser de responsabilidade das farmácias de varejo ou de empreiteiros públicos ou privados (TELEOSIS INSTITUTE, 2009).

Sabemos que para tratar e curar doenças é necessário utilizar medicamentos. Porém, muitas vezes, o descarte incorreto de medicamentos expõe o meio ambiente a diversas substâncias que acabam contaminando os seres vivos por meio da água, do solo e do ar, afetando a saúde das pessoas. No caso dos antimicrobianos, o grande problema é a resistência bacteriana que é um fenômeno de evolução natural, que ocorre quando as bactérias passam por mutações e tornam-se resistentes aos medicamentos usados para tratar as infecções (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

1.6 Antimicrobianos: O poder da cura e a Resistência bacteriana

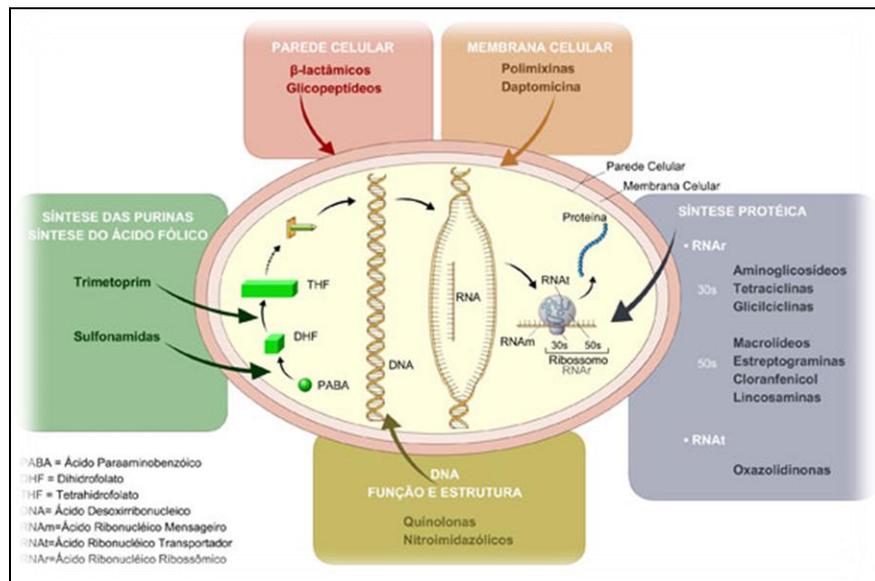
A descoberta de antibióticos é considerada uma das realizações científicas mais significativas do século XX, revolucionando a medicina humana e veterinária. No entanto, recentemente, os antibióticos foram reconhecidos como uma classe emergente de contaminantes ambientais, devido a administração massivamente em seres humanos e animais como também a persistência no meio ambiente por meio de um ciclo vicioso complexo de transformação e bioacumulação (CARVALHO; SANTOS, 2016).

Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos que é consumida com muita frequência em hospitais como também pela população em geral. No entanto, são os únicos agentes farmacológicos que não afetam somente aos pacientes que os utilizam, mas também interferem de forma significativa no ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana. Uma das metas definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o século XXI é uso racional de antimicrobianos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

São substâncias que previnem a proliferação de agentes infecciosos ou microorganismos ou que eliminam agentes infecciosos para prevenir a disseminação da infecção. Atualmente, no Brasil, de acordo com a Resolução nº 174, de 15 de setembro de 2017, a Anvisa consta com uma lista de 129 antimicrobianos registrados (não se aplica aos antimicrobianos de uso exclusivo hospitalar) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

O funcionamento dos mecanismos de ação de um antibiótico é um pouco mais complexo, variando de substância para substância e atuando de maneira diferente dependendo do microrganismo o que deve ser combatido (Figura 2).

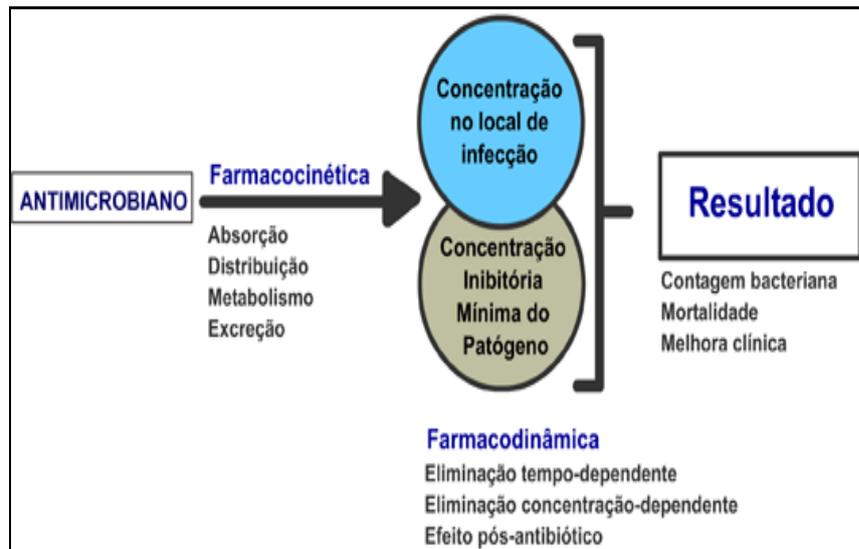
Figura 2 - Mecanismo de ação dos antimicrobianos



Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019.

Para que o antimicrobiano exerça sua atividade, primeiramente deverá atingir concentração ideal no local da infecção, ser capaz de atravessar, de forma passiva ou ativa, a parede celular, apresentar afinidade pelo sítio de ligação no interior da bactéria e permanecer tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório (Figura 3).

Figura 3 – Fatores relacionados a ação dos antimicrobianos



Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019.

De acordo com a OMS, a liberação de vários compostos antimicrobianos em efluentes de residências e hospitais e no escoamento agrícola, combinada com o contato direto entre comunidades bacterianas naturais e bactérias resistentes descarregadas no ambiente, está impulsionando a evolução bacteriana e o surgimento de mais cepas resistentes. Embora os estudos tenham associado a administração intensiva e muitas vezes desnecessária de antibióticos ao aumento da resistência, o papel do meio ambiente no surgimento e disseminação da resistência recebeu pouca atenção. A maioria dos antibióticos consumida é excretada não metabolizada junto com bactérias resistentes através da urina e fezes (BILA; DEZOTTI, 2007; REGITANO; LEAL, 2010; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

Alguns grupos de fármacos presentes no meio ambiente merecem atenção especial. Dentre os quais estão os antibióticos (naturais ou sintéticos) que são compostos capazes de inibir o crescimento e/ou destruir micro-organismos. O principal objetivo da administração de um antibiótico é o de prevenir ou tratar uma infecção, diminuindo ou eliminando os organismos patogênicos (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Os antibióticos correspondem a uma classe de fármacos que interfere de forma significativa no ambiente por alteração da ecologia microbiana. Após consumidos, podem ser excretados na forma original ou como metabólitos. Esses resíduos podem

contaminar o ambiente aquático caso não sejam naturalmente biodegradados, fotolisados ou removidos nas estações de tratamento de esgoto (MELO *et al.*, 2009).

Dentre as diversas classes de antibióticos detectadas em águas naturais as mais encontradas estão as quinolonas e as sulfonamidas (KLAMERTH *et al.*, 2013).

1.6.1 Quinolonas e Fluoroquinolonas

As quinolonas e fluoroquinolonas são grupos relacionados de antibióticos, derivados do ácido nalidíxico, usados no tratamento das infecções bacterianas.

São substâncias antibacterianas sintéticas de terceira geração, relacionadas com a estrutura química do ácido nalidíxico, e que agem por mecanismo de ação similar, ou seja, por inibição da enzima DNA girase de bactérias. A presença da molécula piperazina e do átomo de flúor nas quinolonas aumenta a potência e o espectro antimicrobiano, inclusive para bactérias resistentes (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018a).

No início dos anos 60, as primeiras quinolonas foram utilizadas com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica. No início dos anos 1980, com o acréscimo de um átomo de flúor na posição 6 do anel quinolônico, surgiram as fluorquinolonas (principal representante: ciprofloxacina), com aumento do espectro, para os bacilos gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos gram-positivos, porém, pouca ou nenhuma ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbio (2018a).

O surgimento das fluoroquinolonas possibilitou avanços terapêuticos importantes, possibilitando aumento do espectro de ação e melhor biodisponibilidade por via oral. Nesse momento surgiam as fluoroquinolonas de segunda geração, como o norfloxacin.

O mecanismo de ação é inibir a atividade da DNA girase ou topoisomerase II, enzima essencial à sobrevivência bacteriana. A DNA girase torna a molécula de DNA compacta e biologicamente ativa. Ao inibir essa enzima, a molécula de DNA passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria e suas extremidades livres determinam síntese descontrolada de RNA mensageiro e de proteínas, determinando a morte das bactérias. Também inibem, *in vitro*, a topoisomerase IV, porém não é conhecido se este fato contribui para a ação antibacteriana (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

O ácido nalidíxico é indicado, exclusivamente, para o tratamento de infecções baixas do trato urinário. Para infecções urinárias não complicadas, como cistites causadas por germes altamente sensíveis, as quinolonas são bastante efetivas. As fluorquinolonas podem ser utilizadas em pielonefrites complicadas. São uma excelente indicação contra os microrganismos causadores de prostatites, pela alta concentração que atingem na próstata e pela sua atividade. As quinolonas são ativas contra bactérias do trato genital como *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma hominis*, que podem causar uretrite inespecífica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Em junho de 2018, o comitê de medicamentos humanos da EMA endossou as recomendações do comitê de segurança da EMA sobre os medicamentos da classe das quinolonas e fluoroquinolonas e concluiu que autorização de comercialização de medicamentos contendo cinoxacina, flumequina, ácido nalidíxico e ácido pipemídico deve ser suspensa. E confirmou que o uso dos antibióticos restantes de fluoroquinolona deve ser restrito (AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2018).

Enquanto que uma revisão da FDA do mesmo ano de 2018, sobre os antibióticos da classe da fluoroquinolona, avaliando a ocorrência de eventos raros, porém graves e duradouros, que afetam sobretudo os músculos, os tendões, as articulações e o sistema nervoso, relatados ao FAERS, o FDA determinou que os avisos fossem necessários para alertar os profissionais e pacientes de saúde (ESTADOS UNIDOS, 2018). Na Tabela 1, encontra-se a lista de fluoroquinolonas sistêmicas aprovadas pela FDA.

Tabela 1 - Lista de fluoroquinolonas sistêmicas aprovadas pela FDA (2018)

MARCA	INGREDIENTE ATIVO
Avelox	moxifloxacina *
Baxdela	Delafloxacino
Cipro	Ciprofloxacino*
Cipro de liberação prolongada **	ciprofloxacina de liberação prolongada
Factive	Gemifloxacino*
Levaquin	Levofloxacino*
Ofloxacina (marca genérica) **	ofloxacina

* disponível como marca e genérico

** disponível apenas como genérico

Fonte: ESTADOS UNIDOS, 2018.

1.6.2 Sulfonamidas

As sulfonamidas têm efeito bacteriostático e inibem o metabolismo do ácido fólico, por mecanismo competitivo. O grupo das sulfonamidas compreende seis drogas principais: sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina e sulfametoxazol, sendo as duas últimas de maior importância clínica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018b).

As sulfonamidas são um dos mais antigos medicamentos antibióticos remanescentes em uso atualmente. A resistência para sulfonamidas é difundido em muitas bactérias e protozoários em organismos animais, particularmente a sua ampla utilização em medicina veterinária ao longo de muitos anos. Sulfametoxazol é atualmente a mais utilizada (em associação com trimetoprim). A combinação de sulfonamidas e diamino-pirimidina alarga o espectro e aumenta a atividade antibacteriana de ambas as classes de antibióticos. As sulfonamidas são parcialmente excretadas inalterada, principalmente na urina que seguem para os esgotos sanitários e lançados nos corpos hídricos, podendo provocar o aparecimento de RAM e ainda disseminar genes de resistência no ambiente (CARVALHO; SANTOS, 2016).

O mecanismo de ação: as sulfonamidas têm efeito bacteriostático e inibem o metabolismo do ácido fólico, por mecanismo competitivo. As células humanas conseguem aproveitar o folato exógeno para o metabolismo, enquanto as bactérias dependem da produção endógena (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

O sulfametoxazol é comumente empregado em associação com o trimetoprim, uma diamino-pirimidina, associação mais conhecida como cotrimoxazol. O efeito das duas drogas é sinérgico, já que atuam em passos diferentes da síntese do ácido tetra-hidrofólico (folínico), necessária para a síntese dos ácidos nucleicos. O sulfametoxazol inibe um passo intermediário da reação e o trimetoprim a formação do metabólito ativo do ácido tetra-hidrofólico no final do processo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Indicações clínicas: Em 1935, marcando o início da moderna era da quimioterapia antimicrobiana, a sulfacrisoidina foi o primeiro agente antimicrobiano utilizado clinicamente. São bacteriostáticos derivados da sulfanilamida, que têm estrutura similar à do ácido para-aminobenzóico. O grupo das sulfonamidas compreende seis drogas principais: sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido

para-aminobenzóico, sulfadiazina e sulfametoxazol, sendo as duas últimas de maior importância clínica.

São utilizados no tratamento de uma variedade de infecções bacterianas, como otite média, sinusite e exacerbação aguda de bronquite crônica como alternativa para pacientes alérgicos aos β -lactâmicos.

Apesar do poder curativo dos antimicrobianos, o intenso uso na medicina humana e veterinária pode relacionar-se à elevada concentração desses compostos em diversas matrizes acarretando um problema mundial de resistência antimicrobiana.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência a antibióticos é hoje uma das maiores ameaças à saúde, à segurança alimentar e ao desenvolvimento global. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

1.7 Resistência antimicrobiana: uma ameaça global à saúde humana e ao meio ambiente

A Resistência aos agentes antimicrobianos (RAM) é a capacidade de os microrganismos, como as bactérias, se tornarem cada vez mais resistentes aos agentes antimicrobianos a que eram anteriormente sensíveis. A RAM é uma consequência da seleção natural e de mutações genéticas. Essas mutações são em seguida transmitidas, conferindo resistência. Esse processo de seleção natural é agravado por fatores humanos, como o uso inadequado dos agentes antimicrobianos na medicina humana e veterinária ou as más condições e práticas de higiene em contextos de prestação de cuidados de saúde ou na cadeia alimentar, que facilitam a transmissão de microrganismos resistentes (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

Os agentes antimicrobianos incluem os antibióticos e os medicamentos antivirais, antifúngicos e antiprotozoários. São substâncias ativas de origem sintética ou natural que destroem ou inibem o crescimento dos microrganismos. Utilizados na medicina cotidiana, são vitais para a prevenção e o tratamento de infecções no ser humano e nos animais (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

As estações de tratamento de águas residuais urbanas (ETARs) são uma interconexão entre a sociedade humana e o meio ambiente, uma vez que os esgotamentos sanitários, domiciliares e hospitalares, contêm antibióticos e bactérias de origem humana, fornecendo potencialmente uma pressão seletiva para RAM e

Genes de Resistência a Antibióticos (Antibiotic Resistance Genes - ARGs) antes de sua liberação no meio ambiente e, dessa forma, podem atuar como reservatórios e fornecedores ambientais de RAMs, permitindo uma disseminação ainda mais ampla de ARGs (Michael *et al.*, 2013; Martínez, 2009; Galler *et al.*, 2018). Embora, evidências mostram a evolução da resistência e a propagação de ARGs em ETAR, os efeitos ainda são desconhecidos necessitando de mais estudos para elucidar a RAM em águas residuais e as lacunas existentes de conhecimento relacionadas ao tema.

O crescimento da RAM tornou-se uma das maiores preocupações mundial de saúde pública no século XXI e uma das principais prioridades da OMS. De acordo com o Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS), em 22 países do mundo há uma ocorrência generalizada de RAM entre 500 mil pessoas com suspeita de infecção bacteriana e novos dados revelam níveis elevados e a grave situação de resistência aos antibióticos em todo o mundo (GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM, 2017; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

A disseminação da RAM é uma das maiores ameaças que enfrentamos como comunidade global e o problema não se restringe à clínica, embora as consequências sejam clínicas. A maioria dos antibióticos utilizados nos seres humanos é usada no ambiente doméstico e acaba no esgoto. Por conseguinte, as ETARs estão entre as principais fontes de RAM e genes de resistência a antibióticos (ARGs) liberados no meio ambiente (RIZZO, 2013; BLAIR *et al.*, 2015; GALLER *et al.*, 2018; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018).

Em 2015, um plano de ação global para enfrentar o crescente problema de resistência a antibióticos e outros medicamentos antimicrobianos foi aprovado na 68ª Assembleia Mundial da Saúde, que serviu de base para diversos países traçarem suas estratégias. Um dos principais objetivos do plano é melhorar a conscientização e o entendimento da resistência antimicrobiana por meio de medidas eficazes - comunicação, educação e treinamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015).

Dados do último relatório sobre a RAM, mostram que a RAM representa uma séria ameaça à saúde pública e animal. As infecções causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos provocam cerca de 25.000 (5,1 por 100 000 habitantes) mortes na União Europeia (UE) todos os anos. Em termos globais, esse número pode chegar a 700.000. Se as tendências atuais de infecção e resistência não forem revertidas, 10 milhões de mortes são projetadas entre 2015 e 2050 (GLOBAL

ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM, 2017; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018; UE, 2018; NAÇÕES UNIDAS, 2019).

Como parte da implementação do Plano de Ação Global sobre RAM, a OMS elaborou uma lista de prioridades de patógenos resistentes a antibióticos para orientar a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos antibióticos (Tabela 2).

Tabela 2 - Lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a P&D de novos antibióticos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2017).

Patógenos resistentes	Antibióticos (resistência)
Prioridade 1: CRÍTICA	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenema
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carpenema
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenema, produtoras de ESBL*
Prioridade 2: ALTA	
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à Vancomicina
<i>Helicobacter pylori</i> ,	Claritromicina
<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporina, Fluoroquinolonas
Prioridade 3: MÉDIA	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	sem sensibilidade à Penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolonas

* Extended-Spectrum Beta-Lactamase – ESBL (*Beta-Lactamases de Espectro Estendido*).

Fonte: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2017.

A resistência antimicrobiana constitui um enorme desafio à consecução da cobertura universal de saúde e ameaça os progressos obtidos em muitos dos objetivos de desenvolvimento do sustentável, como os da saúde, segurança alimentar, água potável e saneamento, consumo e produção responsáveis. Dessa forma, o uso impróprio e excessivo dos atuais antimicrobianos em seres humanos, animais e plantas está contribuindo para o desenvolvimento e a propagação da resistência

antimicrobiana (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

De acordo com a ONU e OMS, uma vez que os determinantes da resistência antimicrobiana dependem do homem, animais, plantas, alimentos e ambiente, é essencial adotar uma resposta sustentada da abordagem “Uma Só Saúde” para envolver e unir todas as partes interessadas em torno de uma visão e objetivos comuns. Apesar de que os desafios colocados pela resistência antimicrobiana serem complexos e multifacetados, ainda assim não são insuperáveis (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

De acordo com o recente relatório de 2019, da Organização das Nações Unidas (ONU), agências internacionais e o Grupo “*Ad Hoc*” de Coordenação Interagência da ONU sobre Resistência Antimicrobiana (IAGC) - responsável pela divulgação do relatório – doenças resistentes a medicamentos podem causar 10 milhões de mortes a cada ano até 2050, além de danos à economia. E a resistência antimicrobiana pode levar à extrema pobreza até 24 milhões de pessoas até 2030. Isto posto, “não há tempo a perder. A menos que o mundo tome uma atitude urgentemente, a resistência antimicrobiana irá ter um impacto desastroso dentro de uma geração” (INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

No Brasil, a elaboração de um Plano de Ação Nacional envolve diversos órgãos, em uma parceria entre a Anvisa e os ministérios da Saúde, Agricultura, Ciência e Tecnologia e Meio Ambiente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018c).

A Anvisa elaborou um plano de ação próprio, com atividades previstas até 2021, como complemento às estratégias nacionais, indicando o papel da vigilância sanitária nos esforços do país para a prevenção e o controle da resistência aos antimicrobianos. O plano foi construído no âmbito da Comissão de Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos e contou com a participação de 20 áreas da Agência.

Segundo a Anvisa (2018c), para conter o problema no país, foram estabelecidos nove objetivos, que incluem ações de conscientização da sociedade e de capacitação sobre a resistência antimicrobiana, voltada para profissionais de saúde, serviços e gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

Foram estabelecidos outros objetivos como: aprimoramento da rede nacional de laboratórios para o monitoramento e a vigilância em resistência aos antimicrobianos; ampliação do conhecimento relacionado ao tema, por meio de estudos e pesquisas; desenvolvimento de trabalho conjunto com o Ministério da Saúde na definição de uma política abrangente de prevenção e controle de infecções; e redução da incidência de infecções (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018c).

Além disso, estão previstas medidas que visam qualificar as prescrições médicas de antimicrobianos e reduzir o uso indiscriminado desse tipo de medicamento, além de aprimorar ações regulatórias a respeito da presença dos R

Dessa forma, esse conjunto de ações visa uma modificação de comportamento nos próximos anos, objetivando à redução do uso incorreto de antibióticos e outros produtos e, conseqüentemente, a queda das infecções e dos riscos causados à população (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018c).

O enfrentamento desse problema requer a participação de toda a sociedade. E, como frente de mobilização, a OMS promoveu a Semana Mundial de Uso Consciente de Antibióticos, em 2018, com o tema: “A mudança não pode esperar. Nosso tempo com antibióticos está se esgotando”, chamando a atenção das pessoas para a necessidade de busca de orientação antes do uso de antibióticos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Em 2019, com o tema “O futuro dos antibióticos depende de todos nós” a Semana Mundial de Conscientização sobre Antibióticos visa aumentar a conscientização global sobre a resistência a antibióticos e incentivar as melhores práticas entre o público em geral, os profissionais de saúde e os formuladores de políticas para evitar o surgimento e a propagação da resistência a antibióticos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2019).

Nos Estados Unidos da América (EUA), esforços dedicados de prevenção e controle de infecção, estão trabalhando para reduzir o número de infecções e mortes causadas por germes resistentes a antibióticos, mas o número de pessoas que enfrentam resistência a antibióticos ainda é muito alto. É necessária mais ação para proteger totalmente as pessoas (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

O relatório Antibiotic resistance threats in the united states 2019 (*ameaças à resistência a antibióticos*) do Center for Disease Control and Prevention – CDC (Centro

de Controle e Prevenção de Doenças) nos *EUA*, incluem as mais recentes estimativas nacionais de mortes e infecções que destacam a ameaça contínua de resistência a antibióticos nos *EUA* (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

De acordo com o relatório, mais de 2,8 milhões de infecções resistentes a antibióticos ocorrem nos *EUA* a cada ano, e mais de 35.000 pessoas morrem como resultado. Além disso, 223.900 casos de *Clostridioides difficile* ocorreram em 2017 e pelo menos 12.800 pessoas morreram. O aumento de infecções resistentes e o surgimento e disseminação de novas formas de resistência, pode colocar mais pessoas em risco, dificultar a identificação e a contenção da disseminação e ameaçar o progresso feito para proteger os pacientes na área da saúde (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

O relatório lista 18 bactérias e fungos resistentes a antibióticos em três categorias, com base no nível de preocupação com a saúde humana - urgente, grave e preocupante. Além disso, o relatório também inclui uma lista de observação com três ameaças que não espalharam amplamente a resistência nos *EUA*, mas que poderiam se tornar comuns sem uma abordagem agressiva contínua (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

As Bactérias e fungos listados no relatório de ameaças à RAM de 2019, estão de acordo com as seguintes categorias.

Ameaças urgentes: *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos; *Candida auris*; *Clostridioides difficile*; *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmicos; e *Neisseria gonorrhoeae* resistente a medicamentos (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Ameaças graves: *Campylobacter* resistente a medicamentos; *Candida* resistente a medicamentos; *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL; *Enterococos* resistentes à *vancomicina* (VRE); *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; *Salmonella* não tifóide resistente a medicamentos; Sorotipo de *Salmonella* resistente a medicamentos Typhi; *Shigella* resistente a medicamentos; *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina* (MRSA); *Streptococcus pneumoniae* resistente a medicamentos; Tuberculose resistente a medicamentos.

Preocupantes: *Estreptococo* do grupo A resistente à eritromicina; *Estreptococo* do Grupo B resistente à clindamicina.

Lista de observação: *Aspergillus fumigatus* resistente a azóis; *Mycoplasma genitalium* resistente a medicamentos; *Bordetella pertussis* resistente a medicamentos (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Na União Europeia (UE), desde 1999, a Comissão investiu mais de 1,3 mil milhões de euros na investigação sobre a RAM, tornando a Europa um líder neste domínio. As realizações da UE incluem o lançamento do programa “New Drugs for Bad Bugs”, a maior parceria público-privada de investigação sobre a RAM em nível mundial, que faz parte da iniciativa sobre medicamentos inovadores. Lançou também a Iniciativa de Programação Conjunta que visa melhorar a coordenação e harmonização dos esforços de investigação sobre a RAM em nível mundial (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

No entanto, apesar de a ação já desenvolvida, a incidência das infeções resistentes a tratamentos multimedicamentosos e a tratamentos de último recurso aumentou significativamente na UE nos últimos anos. O desenvolvimento e a propagação da RAM no ambiente também constituem uma preocupação crescente que requer mais investigação. Diversos estudos científicos identificaram os potenciais impactos negativos dos microrganismos resistentes ou dos agentes antimicrobianos no ambiente. Ao mesmo tempo, a descoberta, o desenvolvimento, o fabrico e a comercialização de novos agentes antimicrobianos diminuíram consideravelmente nos últimos 20 anos. Os dados históricos indicam uma baixa taxa de sucesso: apenas 1 em 16 antibióticos consegue ir além das primeiras fases de investigação e atingir a etapa de aplicação clínica nos doentes (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

A necessidade de uma ação da UE para combater a RAM, em 2017, lançou o Plano de Ação Europeu “Uma Só Saúde” contra a Resistência aos Agentes Antimicrobianos (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

Uma Só Saúde é o termo utilizado para descrever o princípio que reconhece que a saúde do ser humano e dos animais está interligada, que as doenças são transmitidas dos seres humanos aos animais e vice-versa e, por conseguinte, devem ser abordadas em ambos. A abordagem “Uma Só Saúde” também tem em conta o ambiente que constitui outro elo entre os seres humanos e os animais, e igualmente uma fonte potencial de novos microrganismos resistentes. Esse termo é reconhecido em nível mundial, tendo sido amplamente utilizado na UE e na Declaração Política das Nações Unidas de 2016 sobre resistência aos antimicrobianos (COMISSÃO EUROPÉIA, 2017).

O plano de ação reforçará a colaboração e a vigilância, reduzirá as lacunas de dados e permitirá partilhar as melhores práticas na UE. E, assim, irá ajudar a UE e os seus Estados-Membros a encontrar respostas inovadoras, eficazes e sustentáveis no domínio da RAM (COMISSÃO EUROPEIA, 2017).

1.8 O aspecto regulatório: o estado da arte e o cenário nacional e internacional

1.8.1 União Europeia

A União Europeia (UE), desde meados da década de 1970, tem uma política ambiental orientada por programas de ação que definem objetivos prioritários a serem alcançados durante um período de vários anos (UNIÃO EUROPEIA, 2018).

O principal objetivo da política da União Europeia para a água consiste em garantir a existência, em todo o território da UE, de uma quantidade suficiente de água de boa qualidade e a sua utilização mais eficiente para a satisfação das necessidades das pessoas e das empresas e para proteção do ambiente. Em 2000, a Diretiva-Quadro Água estabeleceu uma base jurídica para a proteção e a recuperação da qualidade da água na Europa, bem como para a utilização sustentável deste recurso a longo prazo.

Devido à sua estrutura geopolítica, a UE é caracterizada por ter rios compartilhados entre diferentes países. Em face disso, os Estados-membros buscaram uma solução integrada para a recuperação ambiental de seus corpos hídricos (UNIÃO EUROPEIA, 2018).

As ações para levantar os compostos prioritários a serem regulados foram iniciadas em 1999. Para determinação da priorização de substâncias que agem ou são suspeitas de agirem como contaminantes, foi definida uma metodologia em que os principais critérios de classificação das substâncias, em diferentes grupos, foram o volume de produção, a revisão de listas de prioritários já existentes, o grau de persistência no ambiente, evidências científicas sobre os efeitos adversos e o grau de exposição da biota e de seres humanos aos contaminantes (COMISSÃO EUROPEIA, 2000).

Em 2000, a Diretiva 2000/60/CE do Parlamento Europeu e do Conselho estabeleceu um quadro de ação comunitária no domínio da política da água e, finalmente, foi adotada a Diretiva-Quadro da Água da UE. Conhecida como *Water*

Framework Directive (WFD), o objetivo dessa Diretiva é estabelecer um enquadramento jurídico que visa proteger e recuperar a qualidade da água na Europa, como também assegurar a sua utilização sustentável a longo prazo (COMISSÃO EUROPEIA, 2000).

Neste sentido, como marco inicial na execução da estratégia concebida pela WFD, por meio da Decisão 2455/2001/CE, em novembro de 2001, foi estabelecida a primeira lista de substâncias prioritárias, com 33 substâncias. Nessa primeira etapa não foram estabelecidas concentrações-limite. No entanto, em 2008, a *Diretiva 2008/105/CE definiu* esses limites (Environmental Quality Standards – EQS) para tais substâncias em águas superficiais (COMISSÃO EUROPEIA, 2001; COMISSÃO EUROPEIA, 2008).

A preparação da primeira lista de substâncias prioritárias envolveu um procedimento denominado COMMPS (Combined Monitoring-based and Modeling-based Priority Setting), que é a definição de prioridade baseada no monitoramento e modelagem, desenvolvido para identificar as substâncias que suscitam maior preocupação a nível comunitário. As substâncias da lista de vigilância são selecionadas dentre aquelas às quais a informação disponível indique que podem representar um risco significativo para o meio aquático, ou por intermédio deste, mas cujos dados de monitorização sejam insuficientes para se chegar a uma conclusão quanto ao risco real que representam. O processo de seleção deve levar em conta as informações indicadas na Diretiva 2008/105/CE, prestando especial atenção aos poluentes emergentes (COMISSÃO EUROPEIA, 2001; COMISSÃO EUROPEIA, 2008).

Considerando que as Diretivas determinam que esses dispositivos sejam revisados e atualizados periodicamente, em janeiro de 2012, a Comissão Europeia (CE) publicou o documento *COM(2011)876*, da Diretiva do parlamento Europeu e do Conselho, como proposta de inclusão de uma segunda lista de 15 novas substâncias prioritárias e seus respectivos EQS. Entre as substâncias incluídas estão agrotóxicos, dioxinas, químicos industriais e fármacos. A seleção dessas substâncias foi realizada com base em um procedimento de priorização obtido por dados científicos e apoiou-se numa ampla consulta a peritos dos serviços da Comissão, dos Estados-Membros, das partes interessadas e do Comité Científico dos Riscos para a Saúde e o Ambiente – CCRSA (COMISSÃO EUROPEIA, 2012).

O objetivo geral da diretiva foi devolver a salubridade a todas as águas – dos lagos, dos rios e ribeiros e dos aquíferos subterrâneos – até 2015. O artigo 16.º da Diretiva-Quadro Água estabelece “Estratégias de combate à poluição da água”, que definem as medidas a tomar. O primeiro passo foi o estabelecimento de uma primeira lista de substâncias prioritárias em 2001. A revisão da lista prevista pela Diretiva-Quadro Água e pela Diretiva Normas de Qualidade Ambiental demorou mais de três anos, em função da vasta análise técnica a que foi necessária proceder para identificar as eventuais novas substâncias prioritárias e estabelecer normas de qualidade ambiental para as mesmas e, dessa forma, foi a primeira vez que são propostos fármacos como substância prioritária. A proposta não questiona o valor medicinal destas substâncias, centrando-se nos efeitos nocivos potenciais da presença das mesmas no meio aquático, levando em conta que concentrações superiores às normas propostas podem afetar o estado sanitário dos peixes – reduzindo a capacidade reprodutiva – e também prejudicar outros organismos. A sensibilidade para o impacto ambiental dos fármacos aumentou bastante nos últimos anos, baseando-se a proposta nos conhecimentos científicos mais recentes (COMISSÃO EUROPEIA, 2012).

Dessa maneira, a CE propõe igualmente melhorias na monitorização dos poluentes químicos das águas e nos relatórios correspondentes, assim como um mecanismo para obter melhores informações sobre as concentrações de outros poluentes que possa ser necessário controlar no futuro a nível da UE. A proposta da Comissão é acompanhada de um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre os resultados da revisão da atual lista de substâncias controladas (COMISSÃO EUROPEIA, 2012).

Além disso, como parte do Plano de Ação «Uma Só Saúde» da União contra a Resistência Antimicrobiana, uma série de estudos e relatórios levando em consideração que vários resíduos de produtos farmacêuticos têm sido detectados nas águas de superfície e subterrâneas, nos solos e nos tecidos animais em toda a União Europeia, em concentrações variáveis de acordo com o produto farmacêutico, a natureza e proximidade das fontes, como analgésicos, antimicrobianos, antidepressivos, contraceptivos e antiparasitários. Igualmente tem sido detectados vestígios de alguns produtos farmacêuticos na água potável. Os estudos têm demonstrado que, alguns produtos farmacêuticos em baixa concentração detectados na água e no solo, tem efeitos diretos na vida selvagem e, mesmo em concentração

ínfima, incluindo a resistência antimicrobiana. No entanto, existe uma lacuna do conhecimento e há necessidade de recolher mais informações para compreender e avaliar determinados produtos farmacêuticos no que diz respeito às respetivas concentrações ambientais e níveis de risco resultantes. Uma das razões é que muitos produtos farmacêuticos introduzidos no mercado há vários anos não foram submetidos a uma avaliação do risco ambiental como parte integrante do respetivo processo de autorização (COMISSÃO EUROPEIA, 2019).

Dessa forma, a CE contribuiu para mais investigação em relação aos seguintes aspectos:

- A ecotoxicidade e o destino no ambiente dos produtos farmacêuticos, em particular, aqueles que ainda não estão sujeitos à avaliação do risco ambiental;
- As relações entre a presença de antimicrobianos no ambiente (se possível, também a entrada e presença natural dos genes de resistência antimicrobiana) e o desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana;
- Os possíveis efeitos nos seres humanos da exposição (crónica) a baixos níveis de produtos farmacêuticos através do ambiente, tomando em consideração os potenciais efeitos combinados de várias substâncias e as subpopulações vulneráveis;
- Os métodos rentáveis de redução da presença de produtos farmacêuticos, incluindo antimicrobianos, no estrume líquido, estrume e lamas de depuração dos esgotos, de modo a permitir a sua utilização na economia circular.

Atualmente, na EU, é obrigatório uma avaliação do risco ambiental para todos os pedidos de autorização para introdução no mercado referentes a medicamentos para uso humano e uso veterinário. A legislação relativa aos medicamentos constitui o principal recurso para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos fármacos para utilização nos seres humanos e nos animais e, com isso, a respetiva proteção ao meio ambiente (COMISSÃO EUROPEIA, 2019).

1.8.2 Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental – EPA (Environmental Protection Agency) é o órgão responsável para monitorar e garantir a conformidade com as leis e regulamentações de água limpa, a fim de proteger a saúde humana e o meio ambiente. A Lei da Água Limpa (Clean Water Act - CWA) é a principal lei federal

que rege a poluição da água (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).

A CWA estabelece a estrutura básica para regular as descargas de poluentes nas águas dos Estados Unidos e os padrões de qualidade das águas superficiais. A base do CWA foi promulgada em 1948 e foi chamada de Lei Federal de Controle da Poluição da Água, mas a Lei foi significativamente reorganizada e ampliada com emendas em 1972, com o nome comum da lei "CWA" (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).

A EPA/CWA implementou programas de controle de poluição, como a definição de padrões de águas residuais para a indústria e também desenvolveu recomendações nacionais de critérios de qualidade de água para poluentes em águas superficiais.

Com relação à qualidade da água para o consumo humano, foi aprovada pelo Congresso em 1974 e alterada em 1986 e 1996, a Lei de Água Potável Segura (SDWA) para proteger a qualidade de todas as águas, efetiva ou potencialmente, utilizadas para o consumo humano, aplicando-se tanto a águas superficiais quanto subterrâneas projetadas para uso como água potável, nos Estados Unidos. A Lei autorizou a EPA a estabelecer padrões seguros de pureza e exige que todos os proprietários ou operadores de sistemas públicos de água cumpram os padrões estabelecidos visando a proteção da saúde humana (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).

A SDWA orienta a Agência a considerar os efeitos sobre a saúde e as informações sobre ocorrência de contaminantes não regulamentados, pois a Agência toma decisões para colocar contaminantes na lista. A SDWA especifica, ainda, que a Agência coloque na lista esses contaminantes que apresentam maior preocupação de saúde pública relacionada à exposição da água potável. A EPA usa a Lista de Candidatos Contaminantes (CCL) para identificar contaminantes prioritários para tomada de decisão regulatória e coleta de informações.

A SDWA exige que a EPA publique a CCL a cada cinco anos. A SDWA instrui a Agência a considerar os efeitos na saúde e as informações de ocorrência de contaminantes não regulamentados, à medida que a Agência toma a decisão de colocar contaminantes na lista. A SDWA especifica ainda que a Agência coloca esses contaminantes na lista que apresentam a maior preocupação de saúde pública relacionada à exposição da água potável. A EPA usa o CCL para identificar

contaminantes prioritários para a tomada de decisões regulatórias e a coleta de informações (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

Em 1998, foi o marco inicial com a publicada a primeira CCL (CCL 1), contendo 60 contaminantes sendo (10 microbiológicos e 50 químicos), com base em informações disponíveis por especialistas técnicos, a comunidade científica e o Conselho Consultivo Nacional para Água Potável (NDWAC) sobre o processo para identificação de contaminantes (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

Para o desenvolvimento das primeiras CCLs, a EPA recebeu comentários que indicavam a necessidade de uma abordagem mais ampla e abrangente para selecionar contaminantes para as futuras CCLs. Dessa maneira, a EPA procurou aconselhamento da Academia Nacional de Ciências - Conselho Nacional de Pesquisa e do Conselho Consultivo Nacional de Água Potável e o processo de CCL foi revisado com base em suas recomendações (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

Dessa forma, esse novo processo baseou-se em avaliações usadas para os CCLs anteriores e foi fundamentado em contribuições substanciais de especialistas e recomendações da National Academy of Sciences (NAS) e o Conselho Consultivo Nacional de Água Potável (NDWAC). A Agência considerou os melhores dados e informações disponíveis sobre efeitos e ocorrências na saúde para avaliar milhares de contaminantes não regulamentados (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a).

Uma vez incluídos na CCL, os contaminantes são ainda avaliados para determinar se têm dados suficientes para cumprir os critérios para a Determinação Regulamentar (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a).

Apenas um pequeno número do universo de contaminantes, são listados na CCL, que serve como o primeiro nível de avaliação para contaminantes de água potável não regulamentados que podem precisar de uma investigação mais aprofundada dos efeitos potenciais sobre a saúde e os níveis em que eles são encontrados na água potável. Assim, se os dados e as informações forem suficientes para elevar o grau de um determinado contaminante será emitida uma Determinação Regulamentar. A SDWA também orienta a Agência para selecionar cinco ou mais contaminantes do CCL atual e determinar se deve regular esses contaminantes com

um Regulamento Nacional de Água Potável Principal (NPDWR). A SDWA exige que, uma vez a cada cinco anos, a EPA emita uma nova lista de não mais que 30 contaminantes não regulamentados a serem monitorados pelos sistemas públicos de água. Esse monitoramento fornece uma base para futuras ações regulatórias para proteger a saúde pública (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).

Em 2018, a EPA solicitou indicações de produtos químicos, microbiológicos ou outros materiais para consideração na CCL 5. Nesse processo, a sociedade pode nomear contaminantes seguindo as instruções contidas no aviso do Registro Federal para indicações ao CCL 5 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

Após a publicação de um CCL final, a EPA deve determinar se deve ou não regular, pelo menos, cinco contaminantes do CCL em um processo separado chamado Determinações Regulatórias. A EPA irá compilar e avaliar dados adicionais sobre todos os contaminantes da CCL, se disponíveis, e determinar quais contaminantes têm informações suficientes para serem avaliadas com base nos três critérios listados no SDWA para fazer uma determinação regulatória. Esses três critérios são: 1. O contaminante pode ter um efeito adverso na saúde das pessoas; 2. O contaminante ocorre ou existe uma probabilidade substancial de ocorrer em sistemas públicos de água com frequência e níveis de preocupação com a saúde pública; 3. A critério exclusivo do Administrador, a regulamentação do contaminante representa uma oportunidade significativa para a redução de riscos à saúde das pessoas atendidas pelos sistemas públicos de água (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

A determinação regulatória é uma decisão formal se a EPA deve iniciar um processo para desenvolver uma regulamentação nacional de água potável primária para um contaminante específico. A lei exige que a EPA faça determinações regulatórias para pelo menos cinco contaminantes da CCL mais recente dentro de cinco anos após a conclusão da rodada anterior de determinações regulatórias (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

1.8.3 Brasil

A legislação brasileira traz em si leis ambientais que tem como objetivo a manutenção da fauna e da flora e a melhoria da qualidade de vida buscando o respeito ao meio ambiente tanto pelas empresas quanto pelos cidadãos (BRASIL, 1981).

A legislação ambiental deve ser o instrumento de harmonização entre a preservação da qualidade ambiental e o desenvolvimento sustentável, estabelecendo os limites nos quais o desenvolvimento econômico e social não desequilibre os ecossistemas existentes.

No Brasil as legislações, estaduais e federal, classificam seus corpos d'água em função dos seus usos predominantes e estabelecem, para cada classe de água, os padrões de qualidade a serem obedecidos. Estes padrões de qualidade são utilizados principalmente para a proteção da qualidade da água, de forma a assegurar os usos previstos (BRASIL, 1981).

A Política Nacional de Meio Ambiente, instituída pela Lei nº 6.938 de 31 de agosto de 1981, tem como objetivo primordial a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental propícia à vida, visando assegurar condições ao desenvolvimento socioeconômico e à proteção da dignidade da vida humana (BRASIL, 1981).

A Constituição Federal (CF), promulgada em 1988, estabelece no seu Artigo 23, inciso VI, que compete à União, aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios: proteger o meio ambiente e combater a poluição em qualquer das suas formas (BRASIL, 1988).

E ainda na CF, no Artigo 225, estabelece que todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futura gerações (BRASIL, 1988).

A Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004, dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (RSS) e constitui-se em um conjunto de procedimentos de harmonização das normas federais dos Ministérios do Meio Ambiente por meio do Conselho Nacional de Meio Ambiente/CONAMA e da Saúde através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA referentes ao gerenciamento de RSS, visando a preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente (BRASIL, 2004).

A Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, atribui aos geradores a responsabilidade pelo tratamento e destino final dos RSS. Com isso grande parte dos municípios coletam e dão destinação final apenas para os resíduos deste tipo gerados em unidades públicas de saúde. Dessa forma, como a coleta de RSS executada pela maioria dos municípios é parcial, isso contribui significativamente para o desconhecimento da quantidade total gerada como também a real destinação dos RSS no Brasil (BRASIL, 2010).

O órgão responsável pelas principais referências legais relativas à qualidade ambiental da água é o Ministério do Meio Ambiente, representado pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Esse órgão estabelece uma série de resoluções, em nível nacional, que devem ser seguidas para manter a qualidade dos recursos hídricos no Brasil.

A Resolução CONAMA nº 430 de 13 de maio de 2011, dispõe sobre condições, parâmetros, padrões e diretrizes para gestão do lançamento de efluentes em corpos de água receptores, alterando parcialmente e complementando a Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005. Essa Resolução contempla os limites máximos de vários parâmetros, incluindo os valores de carga orgânica que pode ser lançada. Essa carga orgânica é medida em termos de demanda química de oxigênio (DQO). Observa-se que existe uma lacuna na legislação brasileira no que tange, principalmente, aos fármacos como poluentes/contaminantes emergentes. No entanto, a Resolução CONAMA nº 430 prevê no seu parágrafo único do artigo 3º que o “órgão ambiental competente poderá, a qualquer momento, mediante fundamentação técnica: I) acrescentar outras condições e padrões para o lançamento de efluentes, ou torná-los mais restritivos, tendo em vista as condições do corpo receptor; ou II) exigir tecnologia ambientalmente adequada e economicamente viável para o tratamento dos efluentes, compatível com as condições do respectivo corpo receptor” (BRASIL, 2011).

Dessa forma, estudos científicos são necessários para contribuir com conhecimentos para fundamentação técnica para aprimorar a legislação brasileira.

1.9 Justificativa

O uso cada vez mais crescente dos medicamentos farmacêuticos gera, por consequência, uma demanda de resíduos com descarte inadequado que podem trazer consequências negativas para o meio ambiente e para a saúde pública.

As evidências disponíveis na literatura científica, nacional e internacional, mostram que níveis elevados de contaminantes ou poluentes emergentes, como antimicrobianos, têm sido encontrados em mananciais e em efluentes de estações de tratamento de esgotos domésticos e hospitalares (STUMPF *et al.*, 1999; ZHOU *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2009; SODRÉ *et al.*, 2010; JARDIM, 2013; entre outros). No entanto, a maioria desses poluentes não está incluída em acordos internacionais com programas de monitoramento de rotina e seu impacto no meio ambiente não é bem conhecido.

Dessa forma, é importante avaliar a ocorrência de antimicrobianos em efluentes de forma a contribuir com dados sobre a presença desses compostos em ETEs, Rios e Lagoas do município do Rio de Janeiro.

A legislação brasileira, estadual e federal, existente para o processo de tratamento de água e esgoto não estabelece parâmetros para os fármacos. Assim, observa-se que existe uma lacuna entre a ciência e a regulação que precisa ser preenchida, baseada nos conhecimentos científicos, para que os métodos de tratamento, especialmente em relação aos fármacos, possam ser suficientes e/ou adequados para remoção segura desses compostos.

Em face disso, pretende-se utilizar os conhecimentos e dados desta pesquisa para contribuir para o aperfeiçoamento e adequação da legislação/regulamentos nacional para atender às necessidades atuais, visando à melhoria da qualidade da água e, com isso, prevenir possíveis riscos à saúde da população e do meio ambiente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Gerar conhecimento científico para o aprimoramento da atual legislação brasileira.

2.2 Objetivos específicos

- Levantar publicações referentes à ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos, em especial os antibióticos, e os possíveis efeitos provocados aos organismos expostos;
- Levantar e analisar os aspectos legais e normativos que envolvem os mecanismos de regulação e controle para o monitoramento efluentes com relação aos resíduos de fármacos a serem lançados no meio ambiente;
- Realizar visitas às Estações de Tratamentos de Esgotos – ETE, visando obter dados que possam subsidiar a propositura da atualização e adequação da legislação brasileira junto aos órgãos competentes.
- Coletar e analisar amostras de efluentes de diferentes pontos do município do Rio de Janeiro – ETEs, Rios e Lagoas, visando identificar a presença dos seguintes antibióticos: Ciprofloxacino (CIPRO), Norfloxacino (NOR) e Sulfametoxazol (SMZ).

3 METODOLOGIA

O presente trabalho possui dois eixos centrais de estudo, portanto foi dividido em 2 partes: uma voltada para os fármacos e suas interrelações com a saúde, ambiente e o aspecto regulatório; a outra parte voltada para as análises experimentais; ambas com foco na área da saúde humana e ambiental.

I: Panorama dos poluentes emergentes: fármacos e suas interrelações com a saúde, ambiente e o aspecto regulatório

3.1 Levantamento da ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos – em especial os antibióticos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scopus, biblioteca virtual Scielo, aliada à busca do google acadêmico, para reunião de informações e estudos relacionados aos poluentes emergentes – fármacos - especialmente os antibióticos - em águas superficiais ou em esgoto no Brasil e no exterior.

Foram catalogados estudos da literatura científica nacionais e internacionais (artigos, teses, dissertações, etc.) no período de 2008 a 2018. Optou-se por selecionar apenas produções publicadas em português ou em inglês.

Os dados foram processados manualmente, digitados e tabulados em planilha *excel*.

Foi realizada uma revisão narrativa com os seguintes descritores: Brazil*, water contaminant*, sewage effluent, antibiotics*. Foram usados os operadores booleanos “AND” e “OR” combinados de diferentes maneiras com os descritores. Os mesmos descritores, em português, também foram utilizados para a pesquisa. Foram incluídos estudos desenvolvidos no Brasil e no exterior que apresentaram como resultados a ocorrência de fármacos ou informações sobre a detecção desses poluentes em matrizes aquosas. Os artigos excluídos desta revisão foram aqueles que apresentaram as seguintes características: (i) não tinham como objetivo informar a quantificação ou a detecção de antibióticos em água tratada; superficial; residuais ou de esgoto; (ii) não detectavam e/ou quantificavam a presença de qualquer tipo de fármaco.

3.2 Estudo da legislação nacional e internacional

Para a análise da legislação, adotou-se uma pesquisa bibliográfica das áreas da saúde e do meio ambiente, com foco nos aspectos legais e normativos que envolvem os mecanismos de regulação, controle e monitoramento de fármacos, especialmente antibióticos, nos processos de tratamento e disposição final dos efluentes, no âmbito nacional e internacional;

3.3 Ética

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, através da Plataforma Brasil, sob o Número do Parecer: 2.265.664.

II: EXPERIMENTAL

3.4 Pesquisa de campo

Foram realizadas visitas com entrevistas *in loco* com aplicação de questionário e coleta de amostras nas seguintes ETEs.

- ETE COGIC da Fiocruz – localizada na Av. Brasil, 4365 – Manguinhos, Fiocruz - Rio de Janeiro-RJ.
- ETE Farmanguinhos – localizada na Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá – Rio de Janeiro-RJ.
- ETE Biomanguinhos – localizada na Av. Brasil, 4365 – Manguinhos, Fiocruz - Rio de Janeiro-RJ.
- ETE Alegria – CEDAE – localiza na Rua Carlos Seidl, Caju-RJ

Além das coletas feitas nas ETEs, foram realizadas coletas de amostras ambientais dos rios Maracanã; Canal do Rio Joana; Faria Timbó e na Lagoa Rodrigues de Freitas. A Tabela 3 demonstra os locais da coleta, natureza do efluente bem como as coordenadas geográficas.

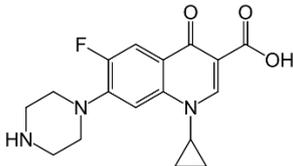
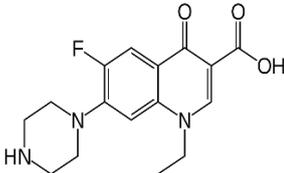
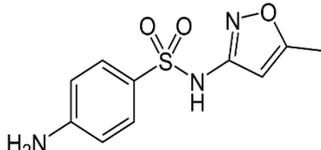
Os experimentos foram realizados no laboratório do setor de medicamentos do departamento de química (DQ) do INCQS.

3.5 Seleção dos antimicrobianos

A seleção dos antimicrobianos baseou-se em dados indicativos dos mais consumidos no país: amoxicilina (AMX), ampicilina (AMP), cefalexina (CEF), ciprofloxacino (CIPRO), norfloxacino (NOR), sulfametoxazol (SMZ), tetraciclina (TET) (LOCATELLI, 2011). Assim, para este estudo foram escolhidos os antibióticos: CIPRO; NOR e SMZ.

A Tabela 3 ilustra as classes, estrutura química e massa molecular dos compostos objeto deste estudo.

Tabela 3 – Classe, estrutura e massa molecular dos antibióticos objeto deste estudo

Quinolonas / Fluoroquinolonas	Sulfonamida
 <p data-bbox="277 1189 481 1223"><i>Ciprofloxacino</i></p> <p data-bbox="258 1247 501 1279">MM= 331,346g/mol</p>	 <p data-bbox="719 1189 903 1223"><i>Norfloxacino</i></p> <p data-bbox="711 1247 954 1279">MM= 319,331g/mol</p>
 <p data-bbox="1150 1189 1369 1223"><i>Sulfametoxazol</i></p> <p data-bbox="1150 1247 1401 1279">MM= 253,279 g/mol</p>	

MM – Massa Molar

Fonte: O autor, 2018.

3.6 Substâncias de referência

Todas as substâncias químicas de referência (SQR), da Farmacopeia Brasileira (CIP, NOR e SMZ), foram fornecidas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ).

3.7 Poluentes pesquisados

A pesquisa foi realizada em amostras ambientais, matriz aquática, oriundas dos efluentes de ETE, rios e lagoas, de diferentes pontos da Cidade do Rio de Janeiro, a

fim de identificar a ocorrência dos antimicrobianos CIPRO, NOR e SMX nesses efluentes.

3.8 Pontos amostrais

Foram coletadas amostras de água superficiais em 7 (sete) diferentes pontos (rios, lagoa e canal) e em 4 (quatro) estações de tratamento de esgotos (entrada e saída) do município do Rio de Janeiro (Tabela 4). As figuras 4 a 7 ilustram alguns pontos das coletas.

Tabela 4 – Pontos amostrais

AMOSTRA	LOCAL DA COLETA	PONTO DA COLETA EFLUENTE		
		ENTRADA	SAÍDA	DATA
01	RIO MARACANÃ – TIJUCA - RJ	Próximo ao Shopping Tijuca		03/05/2017
02	RIO FARIA TIMBÓ - RJ	Próximo à Escola Politécnico/Fiocruz		10/05/2017
03	ETE – COGIC/DIRAC/FIOCRUZ	Saída		10/05/2017
04	LAGOA RODRIGO DE FREITAS - RJ	Próximo ao Hospital da Lagoa		07/06/2017
05	ETE ALEGRIA – CEDAE - RJ	X	X	27/03/2019
06	ETE – COGIC/DIRAC/FIOCRUZ	X	X	14/05/2019
07	ETE – COGIC/DIRAC/FIOCRUZ	X	X	21/06/2019
08	ETE – BIO-MANGUINHOS FIOCRUZ	X	X	13/05/2019
09	ETE – FAR-MANGUINHOS FIOCRUZ	X	X	28/05/2019
10	RIO FARIA TIMBÓ	Em frente ao CTV-Bio FIOCRUZ		03/05/2019
11	CANAL DO RIO JOANA Av. Manuel de Abreu	Em frente ao Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ - Vila Isabel - RJ		27/03/2019
12	LAGOA RODRIGO DE FREITAS	Em frente ao Hospital da Lagoa		03/04/2019
13	LAGOA RODRIGO DE FREITAS	Em frente ao Jockey Club		03/04/2019

Fonte: O autor, 2019.

Figura 4 – Foto ilustrativa do Rio Maracanã (Tijuca) e Canal do Rio Joana (Vila Isabel)



Fonte: O autor, 2018.



Fonte: O autor, 2019

Figura 5 – Foto ilustrativa do Rio Faria Timbó, Manguinhos-RJ



Fonte: O autor, 2019.

<http://pensamentosereflexoesdeumhomembrega.blogspot.com/2012/11/rio-faria-timbo.html>



Fonte:

Figura 6 – Foto ilustrativa da COGIC/DIRAC/FIOCRUZ



Foto: O autor, 2018.



No município do Rio de Janeiro, RJ – Brasil, a Estação Alegria (Figura 7), é uma obra mais importante do Programa de Despoluição da Baía de Guanabara (PDBG). É uma unidade de grande porte, sendo a maior das estações de esgotos operadas pela CEDAE e uma das maiores do Brasil. A Figura10, ilustra a imagem da Estação de Tratamento Alegria, situada no município do Rio de Janeiro-RJ.

Figura 7 – Foto ilustrativa da Estação de Estações de Tratamento de Alegria



Fonte: O autor, 2019.



Fonte: <https://www.cedae.com.br/ETE> (2019).

A estação de tratamento de esgoto Alegria, é uma estação projetada para tratamento primário e secundário. Está preparada para receber e tratar até 2.500 litros de esgotos por segundo e, futuramente, 5.000 litros de esgotos por segundo, beneficiando cerca de 1,5 milhão de pessoas. Esses esgotos são coletados de uma área aproximada de 8.600 hectares, de quatro sub-bacias principais: o Conjunto Centro, Mangue e Catumbi; Alegria; Faria-Timbó; e São Cristóvão, eliminando os lançamentos de poluentes in natura na Baía de Guanabara e nos rios e canais urbanos (COMPANHIA ESTADUAL DE ÁGUA E ESGOTO, 2018).

3.9 Coleta das amostras

Para avaliar a ocorrência de fármacos, em especial os antibióticos - CIP; NOR e SMZ - em amostras de águas residuais do Município do Rio de Janeiro, foram realizadas coletas em sete diferentes áreas de estudos as quais possuem em comum a entrada de esgoto doméstico e/ou industrial/pesquisa, nos corpos hídricos locais.

As amostras foram coletadas em duas etapas: a primeira amostragem foi realizada nos meses de maio e junho de 2017; e a segunda etapa foi realizada nos meses de março, abril, maio e junho de 2019. No laboratório, as amostras foram acondicionadas no refrigerador. Para preservar o sigilo das ETEs participantes da pesquisa, as amostras receberam uma codificação alfanumérica (A1 a A9). A Tabela 5 evidencia os locais da coleta, natureza do efluente bem como as coordenadas geográficas.

Tabela 5 - Locais de coleta das amostras ambientais e de ETEs

Local de coleta	Natureza do efluente	Latitude e Longitude (Aproximadamente)
Manguinhos, Rio de Janeiro-RJ	ETE – Saída Final	22°52'41.9"S 43°14'55.0"W
Av. Maracanã, Tijuca Rio de Janeiro-RJ	Rio Maracanã impactado com esgoto	22°55'18.5"S 43°14'09.1"W
Av. Borges de Medeiros - Lagoa Rio de Janeiro-RJ	Lagoa Rodrigues de Freitas	22°57'52.1"S 43°12'53.2"W
Manguinhos, Rio de Janeiro-RJ	Rio Faria Timbó impactado com esgoto	22°52'52"S 43°14'44"W
Av. Prof. Manoel de Abreu Vila Isabel – RJ	Canal do Rio Joana impactado com esgoto	22°54'50.8"S 43°14'10.4"W
Av. Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá – Rio de Janeiro-RJ.	ETE – Entrada e Saída	22°57'03.5"S 43°22'09.7"W
Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ	ETE – Entrada e Saída	22°52'41.9"S 43°14'55.0"W
Manguinhos, Rio de Janeiro-RJ	Rio Faria Timbó impactado com esgoto	22°52'45.4"S 43°14'31.3"W
Av. Borges de Medeiros - Lagoa Rio de Janeiro - RJ	Lagoa Rodrigo de Freitas	22°58'26.1"S 43°13'27.4"W
Rua Carlos Seidl, Caju Rio de Janeiro – RJ	ETE- Alegria/CEDAE	22°52'53.9"S 43°13'29.1"W

Fonte: O autor, 2019.

S = Sul; W = Oeste

3.10 Padrões

As substâncias selecionadas pertencentes a classe de fluoroquinolonas foram: ciprofloxacino (CIP), norfloxacino (NOR); e a substância selecionada pertencente a classe de sulfonamidas foi sulfametoxazol (SMZ).

3.11 Materiais utilizados na primeira etapa de amostragem (maio e junho/2017)

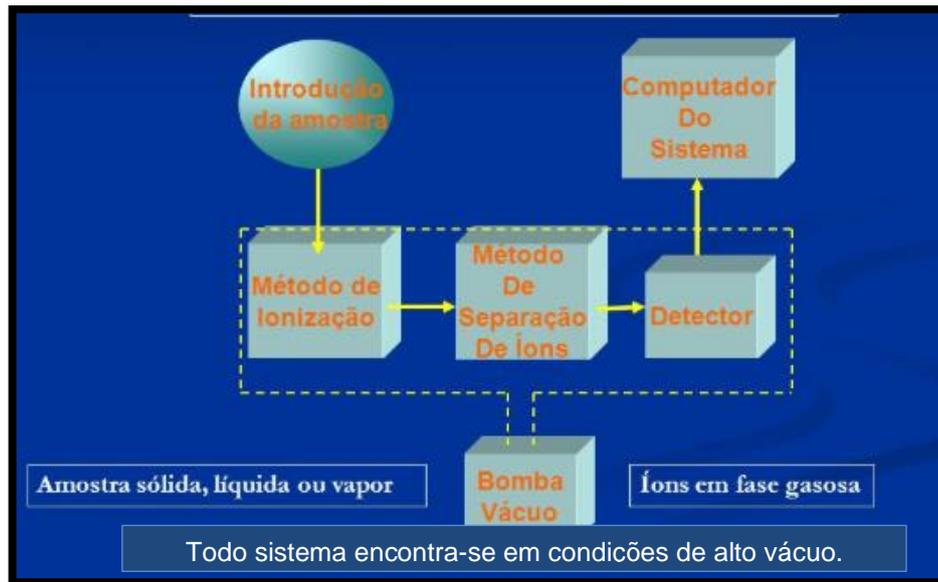
3.11.1 Reagentes

A separação cromatográfica foi realizada em uma coluna Zorbax SB-C18 (2,1x30mm, tamanho de partícula de 3,5 μ m, Agilent) a 30°C. A fase móvel foi constituída de solução 0,1% de ácido fórmico e acetonitrila, previamente filtrados em membranas com 0,2 μ m de porosidade. Os analitos foram ionizados em uma fonte de electrospray no modo positivo.

3.11.2 Equipamentos e Acessórios

A identificação dos compostos foi realizada utilizando-se um cromatógrafo líquido Agilent Technologies, modelo 1260 Infinity, acoplado a um espectrômetro de massas Q-TOF, equipado com uma bomba binária, injetor automático e compartimento de coluna termostatizado acoplado a um espectrômetro de massas Agilent Technologies, modelo 6530 Accurate-Mass Q-TOF. Os analitos foram ionizados em uma fonte de electrospray no modo positivo. A Figura 8 ilustra um processo de um espectrômetro de massas.

Figura 8 - Diagrama de um espectrômetro de massas



Fonte: Adaptado de RODRIGUES M., 2019.

3.11.3 Fundamentação do método analítico aplicado para detecção dos fármacos coletados na primeira amostragem (maio e junho/2017)

Na literatura técnica, encontram-se várias metodologias analíticas para a determinação de Quinolonas e Sulfonamidas em diversas matrizes. Dentre as técnicas utilizadas para a determinação desses resíduos destacam-se a Cromatografia gasosa e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas, do inglês (GC-MS e LC-MS) e a espectrometria de massas sequencial, do inglês (GC-MS/MS, LC-MS/MS) que se tornaram as técnicas mais utilizadas na quantificação de fármacos por apresentar elevada sensibilidade e seletividade, é largamente aplicada em análises de resíduos farmacêuticos presentes em matrizes complexas (tais como efluentes), sem precisar de derivatização (BRENNER, 2009; SILVA; COLLINS, 2011; LOCATELLI, 2011).

Vale lembrar que os procedimentos de pré-tratamento da amostra são importantes. A filtração da amostra também é necessária já que a presença de matéria orgânica pode reduzir a eficiência do processo de extração (Locatelli, 2011).

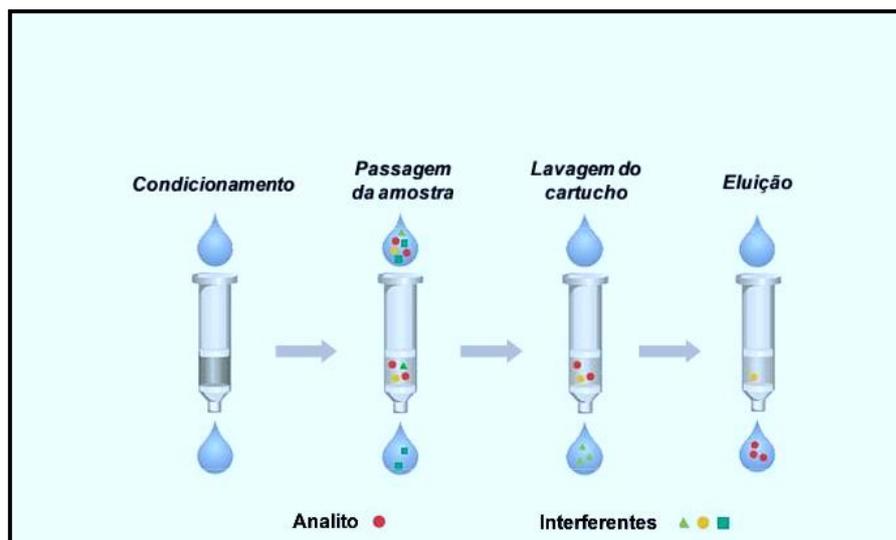
Diversos métodos de extração foram desenvolvidos visando a determinação de várias classes de fármacos em amostras aquosas utilizando principalmente métodos de extração em fase sólida (Solid Phase Extraction – SPE). A separação e quantificação dos compostos são realizadas por métodos cromatográficos (BOUND; VOULVOULIS, 2006; MOLDOVAN, 2006).

3.11.3.1 Extração em fase sólida (SPE)

Atualmente, a SPE é uma das técnicas mais utilizadas para extração e/ou concentração de amostras complexas, permitindo que analitos em concentrações muito baixas, como no caso de analitos contidos em matriz aquosa, sejam detectados por métodos como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG) e eletroforese capilar (EC).

A finalidade de uma etapa de extração é eliminar os possíveis interferentes presentes na matriz e concentrar o analito visando sua quantificação. De modo geral, os procedimentos de SPE contêm quatro etapas, tais como: 1) condicionamento do sorvente com solvente adequado para ajustar as forças do solvente de eluição com o solvente da amostra; 2) introdução da amostra por um cartucho contendo material com capacidade de retenção do analito e às vezes de alguns interferentes; 3) limpeza da coluna para retirar os interferentes menos retidos que o analito, etapa conhecida como lavagem com solvente ou clean-up; 4) eluição seletiva dos analitos retidos nesse material por uma solução ou solvente extrator (LOCATELLI, 2011; ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016b). A figura 9 ilustra o esquema de um processo de extração da fase sólida (SPE).

Figura 9 - Esquema do processo de extração da fase sólida (SPE)



Fonte: Adaptado de LOCATELLI, 2011.

3.11.3.2 Espectrometria de massas “in Tandem” LC-MS/MS (Q.TOF)

A técnica analítica mais empregada para a quantificação de contaminantes emergentes em matrizes ambientais é a espectrometria de massas “in tandem” acoplada à cromatografia líquida (LC-MS/MS). Espectrometria de massas (MS - Mass Spectrometry) é uma técnica analítica extremamente valiosa em que moléculas em uma amostra são convertidas em íons em fase gasosa que, na sequência, são separados no espectrômetro de massas de acordo com sua razão massa (m) sobre a carga (z), m/z .

A espectrometria de massas (MS) consiste na ionização das moléculas de interesse pela separação de íons pela diferença entre sua massa/carga, m/z . Antes de analisar os íons, os espectrômetros de massas precisam gerá-los através dos sistemas de ionização ou fonte de íons. Existem vários tipos de fontes de ionização e de analisadores de massas e são estes que determinam qual a aplicabilidade do método. A análise de um composto compreende cinco etapas: (i) a introdução da amostra; (ii) a ionização da amostra; (iii) a análise da amostra através de um analisador de massas que separa os íons pela razão m/z ; (iv) a detecção da amostra; e (v) o processador que converte o sinal elétrico em dados, proporcionando o espectro correspondente. O espectro de massa consiste em um gráfico que mostra a abundância (intensidade) relativa de cada íon que aparece como picos com m/z definidos. É uma técnica analítica que pode fornecer informações qualitativas (estrutura) e quantitativas (massa ou concentração molecular) sobre moléculas de analito após sua conversão em íons. As moléculas de interesse são primeiro introduzidas na fonte de ionização do espectrômetro de massa, onde são ionizadas para adquirir cargas positivas ou negativas. Os íons então viajam por meio do analisador de massa e chegam a diferentes partes do detector de acordo com sua relação massa/carga (m/z). Quando os íons entram em contato com o detector, sinais utilizáveis são gerados e registrados por um sistema de computador. O computador mostra os sinais graficamente como um espectro de massa que exhibe a abundância relativa dos sinais de acordo com sua razão m/z (HO, C.S. *et al.*, 2003; WILSON; WALKER, 2010; LOCATELLI, 2011; PAVIA *et al.*, 2010; SILVERSTEIN *et al.*, 2012).

Na última década, a espectrometria de massa com ionização por *eletrospray* (ESI-MS) surgiu como uma técnica importante em laboratórios clínicos. É uma ferramenta sensível, robusta e confiável para estudar, em quantidades femto/mol em

volumes de amostra de microlitros, biomoléculas não voláteis que não são passíveis de análise por outras técnicas convencionais. Junto a um cromatógrafo líquido de alto desempenho (HPLC) para fracionamento molecular antes da análise espectrométrica de massa, HPLC / ESI-MS tornou-se uma técnica muito importante capaz de analisar moléculas pequenas e grandes de várias polaridades em uma amostra biológica complexa. Com os recursos de separação adicionais de espectrometria de massa em tandem (comumente chamada como MS/MS), purificação de amostra complicada e procedimentos para formação de derivados rotineiramente usados em cromatografia gasosa (GC)-MS podem ser simplificados (Ho, C.S. *et al.*, 2003; WILSON; WALKER, 2010; LOCATELLI, 2011).

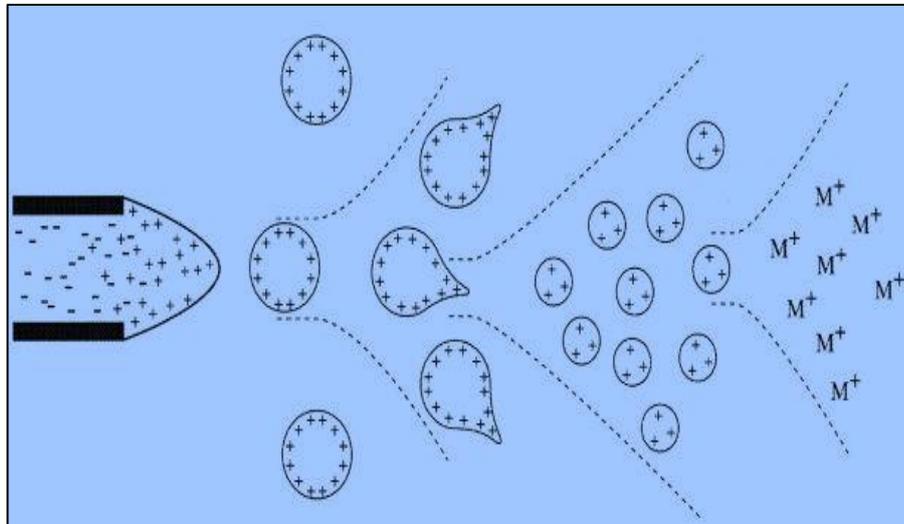
3.11.3.3 Processo de Ionização por Electrospray (ESI)

O ESI usa energia elétrica para auxiliar na transferência de íons da solução para a fase gasosa antes de serem submetidos à análise de espectrometria de massa. As espécies iônicas em solução podem ser analisadas por ESI-MS com sensibilidade aumentada. Os compostos neutros também podem ser convertidos para a forma iônica em solução ou em fase gasosa por protonação ou cationização (por exemplo, cationização de metal) e, portanto, podem ser estudados por ESI-MS.

A transferência de espécies iônicas da solução para a fase gasosa por ESI envolve três etapas: (1) dispersão de um spray fino de gotículas de carga, seguido por (2) evaporação do solvente e (3) ejeção de íons das gotículas altamente carregadas mantido em alta tensão em relação à parede da câmara circundante. É provocada uma névoa de gotículas altamente carregadas com a mesma polaridade da tensão capilar. A aplicação de um gás nebulizador (por exemplo, nitrogênio), que corta ao redor da solução de amostra eluída, aumenta uma taxa de fluxo de amostra mais alta. As gotículas carregadas, geradas na saída da ponta de eletrospray, passam por um gradiente de pressão e gradiente de potencial em direção à região do analisador do espectrômetro de massa. Com o auxílio de uma temperatura elevada de fonte de ESI e/ou outra corrente de gás de secagem de nitrogênio, as gotículas carregadas são continuamente reduzidas em tamanho por evaporação do solvente, levando a um aumento da densidade de carga superficial e uma diminuição do raio da gota. Finalmente, a intensidade do campo elétrico dentro da gota carregada atinge um ponto crítico no qual é cinética e energeticamente possível que os íons na superfície

das gotas sejam ejetados para a fase gasosa. Os íons emitidos são amostrados por um cone de amostragem e são então acelerados no analisador de massa para análise subsequente da massa molecular e medição da intensidade do íon. A Figura 10 mostra uma representação esquemática da fonte de *electrospray*.

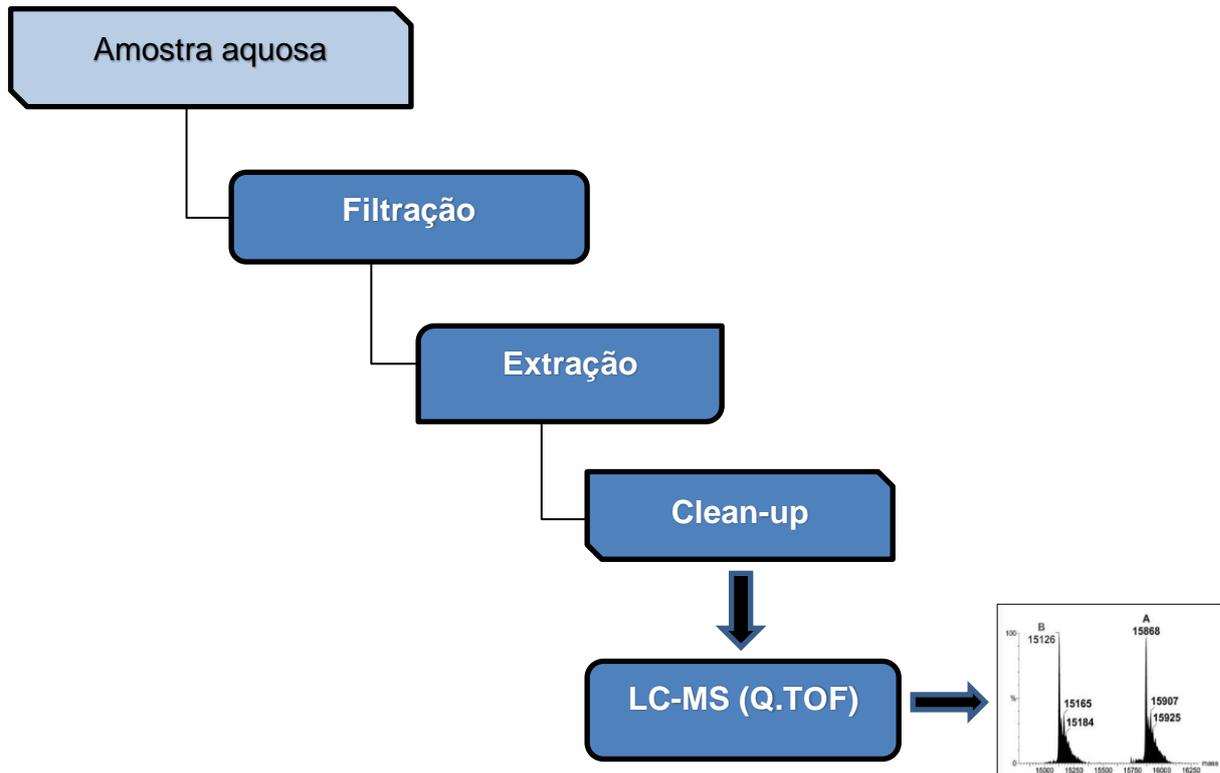
Figura 10 - representação esquemática da fonte de *electrospray*



Fonte: Adaptado de HO, C.S. *et al.*, 2003.

O procedimento analítico empregado para a detecção dos analitos das amostras coletados na primeira amostragem (maio e junho/2017) está representado no esquema expresso na Figura 11.

Figura 11 - Esquema do procedimento analítico empregado na detecção dos fármacos do presente estudo.



Fonte: O autor, 2018.

3.11.4 Método analítico aplicado para detecção dos fármacos coletados na segunda etapa de amostragem (março, abril, maio e junho/2019).

3.11.4.1 Fundamento do método

O método baseia-se no procedimento descrito por Monteiro et al. (2018a), com modificações. A extração dos antimicrobianos na água ou no efluente sanitário é efetuada com uma solução de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) em pH ácido, com posterior purificação empregando extração por fase sólida. O eluato é evaporado à secura, ressuspendido em um solvente de reconstituição e filtrado por um filtro de fluoreto de polivinilideno (PVDF) de 0,22 μm para injeção no sistema de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (CLAE-EM/EM). Uma coluna C18 e um programa de eluição gradiente são usados para a separação dos analitos. O modo de ionização empregado é o eletrospray positivo, com aquisição por Monitoramento de Reações Múltiplas (MRM). O método permite a detecção de

antimicrobianos na água e efluentes sanitários com um Limite de Quantificação (LOQ) de 100ng/mL.

Considerando a ausência de uma amostra branca representativa e o efeito matriz variável, uma alíquota de cada amostra para ensaio é fortificada com os analitos de interesse e com o padrão interno no início do procedimento e outra alíquota é fortificada no final do procedimento. Uma terceira alíquota é analisada tal qual.

A estimativa da concentração dos analitos identificados é efetuada diretamente pela subtração A-B, onde A = área do pico dos analitos da amostra com fortificação no início e B = área do pico dos analitos, quando identificados, na amostra. Se o valor dessa subtração (A-B), em módulo, for menor do que a área do analito identificado na amostra, a concentração estimada será < 100ng/mL. Se o valor dessa subtração (A-B), em módulo, for maior do que a área do analito identificado na amostra, a concentração estimada será > 100ng/mL.

A confirmação da identidade das substâncias é efetuada segundo critérios para a identificação por CLAE-EM/EM, definidos na Decisão 657/2002 da União Europeia (UNIÃO EUROPEIA, 2002):

- a) tempo de retenção relativo: a razão entre o t_R do analito alvo e o t_R do padrão interno na amostra, isto é, o t_{Rrel} do analito na matriz deverá ser o mesmo daquele obtido na amostra (com padrão interno) com fortificação no final do procedimento, com uma margem de erro de $\pm 2,5\%$;
- b) detecção de pelo menos duas transições específicas (transição de quantificação e de confirmação) com relação sinal/ruído superior ou igual a 3,0 nas duas transições, no tempo de retenção característico;
- c) razão de íons: a razão da intensidade de sinal (área) entre os picos correspondentes às duas transições detectadas na amostra não deverá exceder os valores apresentados na tabela 6, em relação à mesma razão na amostra controle (com padrão interno) com fortificação no final do procedimento.

Tabela 6 - Variação aceitável para intensidade relativa das transições de quantificação e confirmação dos analitos na amostra e na amostra controle com fortificação no final do procedimento (com padrão interno)

Intensidade relativa	Variação aceitável
>50%	±20%
>20 a 50%	±25%
>10 a 20%	±30%
≤10%	±50%

Fonte: UNIÃO EUROPEIA, 2002.

3.11.5 Materiais

3.11.5.1 Reagentes

- a) acetonitrila *hypergrade* para LC-MS (ACN, ≥ 99,9%, Merck, Alemanha);
- b) ácido fórmico (FOA, 98-100%, Merck, Alemanha);
- c) água purificada tipo I (H₂O, Milli-Q);
- d) metanol para cromatografia líquida (MeOH, ≥ 99,8%, Merck, Alemanha);
- e) acetona para cromatografia líquida (≥ 99,8%, Merck, Alemanha);
- f) ácido clorídrico 37 % (Merck, Alemanha);
- g) ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA). (Calbiochem, EUA)

3.11.6 Equipamentos

- Sistema LC-MS/MS: Cromatógrafo a Líquido de Alta Eficiência Prominence (Shimadzu, Japão) e espectrômetro de massas sequencial API5000, com interface Turbolonspray™ (Applied Biosystems/MDS Sciex, Foster City, CA, EUA);
- Sistema de obtenção de água purificada tipo I, Milli-Q (Millipore, Bedford; MA, EUA);
- Software Analyst®, versão 1.4.2 (Applied Biosystems/MDS Sciex, Foster City, CA, EUA);
- Coluna cromatográfica Pursuit® C18 RS 2,0 x 100 mm, 3 µm de tamanho de partícula (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA);
- Coluna de guarda Metaguard C18 Pursuit®, 2 mm d.i., 3 µm de tamanho de partícula (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA);

3.11.7 Procedimentos – Preparo de Soluções

3.11.7.1 *Soluções padrão estoques*

Os padrões de cloridrato de ciprofloxacina (CIP) e norfloxacina (NOR) foram solubilizados em hidróxido de sódio 0,03 mol/L, enquanto o padrão de sulfametoxazol (SMZ) em metanol. As soluções padrão estoques foram preparadas em concentrações aproximadas de 1000 µg/mL.

3.11.7.2 *Soluções padrão intermediárias*

As soluções padrão intermediárias dos analitos de interesse foram preparadas por diluição em metanol a partir das soluções padrão estoques na concentração de 10 µg/mL. A solução intermediária do padrão interno foi preparada em água, na mesma concentração.

3.11.7.3 *Soluções de trabalho*

3.11.7.3.1 Soluções de trabalho de fortificação no início do procedimento

A solução de trabalho dos analitos de interesse para fortificação no início do procedimento a 100 ng/mL foi preparada por diluição em metanol a partir das soluções padrão intermediárias.

3.11.7.3.2 Soluções de trabalho de fortificação no final do procedimento

A solução de trabalho dos analitos de interesse e do padrão interno para fortificação no final do procedimento a 2,5 ng/mL foi preparada por diluição no solvente de reconstituição (diluyente) a partir das soluções padrão estoques.

3.11.8 Preparo das amostras para ensaio, extração e purificação

As amostras foram filtradas com papel de filtro, por gravidade, e posteriormente com filtro de membrana PVDF 0,22 µm, sob vácuo. À alíquota de 50 mL da amostra

filtrada foram adicionados 2 mL de EDTA a 25 mg/L e ajustou-se o pH para 2,5 com HCl 37%. Os frascos foram agitados manualmente por aproximadamente 10 segundos, após repouso por aproximadamente 10 minutos, aplicou-se as amostras homogeneizadas nos cartuchos de extração por fase sólida (EFS) Oasis HLB 3cc (60 mg) previamente condicionados. Os cartuchos foram lavados com duas porções com 2 mL de água e aplicar vácuo ~35 kPa (10 inHg), por 2 minutos. Os analitos foram eluidos com três porções de 2 mL de metanol e uma porção de 2 mL de acetona, aplicando-se vácuo em seguida somente até expulsar a última gota. Agitou-se em agitador múltiplo tipo vortéx por 1 minuto. Em seguida, dividiu-se o volume em duas alíquotas de 4 mL em tubos de centrífuga de polipropileno de 15 mL. Levou-se os eluatos à secura com fluxo de nitrogênio a 46 °C. Reconstituiu-se o extrato seco em 1 mL do solvente de reconstituição (diluyente): 80:20 (v/v) de 0,1% de ácido fórmico em água e metanol. Agitou-se em vórtex individual por 30 segundos e transferiu-se para “vial” âmbar de autoamostrador, para injeção no LC-MS/MS.

3.11.9 Preparo das amostras controle

Em cada lote de ensaio as seguintes amostras controles foram preparadas:

- a) amostra controle branco de reagentes – ACBR (água como substituto da amostra branca, sem analitos alvo e sem padrão interno): a 50 mL de água purificada foram adicionados 2 mL de EDTA a 25 mg/L e o pH da amostra foi ajustado para 2,5 com HCl 37%.
- b) amostra com fortificação no início do procedimento em cada amostra para ensaio (com padrão interno) – AFI (amostra fortificada com analitos alvo na concentração equivalente a 2,5 ng/mL para os analitos de interesse no extrato final para análise considerando uma recuperação de 100%): a 50 mL de água ou efluente sanitário devidamente filtrados adicionou-se 2 mL de EDTA a 25 mg/L e foi ajustado o pH da amostra para 2,5 com HCl 37%.
- c) amostra com fortificação no final do procedimento em cada amostra para ensaio (com padrão interno) – AFF (amostra extraída e fortificada no final do processo com analitos alvo na concentração equivalente a 2,5 ng/mL para os analitos de interesse e padrão interno no extrato final para análise considerando uma recuperação de 100%): a 50 mL de água ou efluente sanitário devidamente filtrados, adicionou-se 2 mL de EDTA a 25 mg/L e foi ajustado o pH da amostra

para 2,5 com HCl 37%. Foi adicionado 50 µL do padrão interno (solução de AMPI-D5 100 ng/mL em água) e 50 µL de água.

3.11.10 Condições cromatográficas e espectrométricas

- a) fase móvel A: 0,1% v/v de ácido fórmico em água;
- b) fase móvel B: 0,1% v/v de ácido fórmico em acetonitrila;
- c) fluxo total da fase móvel: 0,3 mL/min;
- d) temperatura do forno de coluna: 40 °C;
- e) volume de injeção: 20 µL;
- f) eluição gradiente com tempo total de corrida de 15 min;
- g) tempo total de corrida: 15 min;
- h) temperatura do amostrador automático: 4 °C;
- i) interface: eletrospray;
- j) modo: MRM positivo;
- k) gás de cortina (curtain gas): N₂ valor 10;
- l) gás de nebulização (GS1): N₂ valor 55;
- m) gás de secagem (GS2): N₂ valor 55;
- n) voltagem do ionspray (IS): 5500 V;
- o) voltagem do potencial de entrada (EP): 10 V;
- p) temperatura da fonte Turbo Íon Spray: 450 °C;
- q) gás de colisão (CAD gas): N₂ valor 4;
- r) time variável, conforme tabela 3; MR pause = 5 ms;

As demais voltagens foram otimizadas para cada transição MRM, conforme apresentado na tabela 7.

Tabela 7- Condições analíticas do sistema CLAE-EM/EM

Analito	Massa monoisotópica ¹ (<i>u</i>)	Íon precursor [M+H] ⁺ (<i>m/z</i>)	Íon produto (<i>m/z</i>)	<i>Dwell time</i> (ms)	DP ² (V)	CE ³ (eV)	CXP ⁴ (V)
NORFLOXACINA	319,133	320,053	302,0	50	76	29	22
			231,0	50		53	14
CIPROFLOXACINA	331,133	332,003	231,2	20	116	49	18
			314,0	20		31	24
SULFAMETOXAZOL	253,052	254,190	156,1	20	116	23	16
			108,2	20		33	14

¹Considerando as massas atômicas exatas dos isótopos mais abundantes. ² *Declustering Potential*; ³ *Collision Energy*; ⁴ *Collision Exit Potential*.

Fonte: Adaptado de MONTEIRO *et al.*, 2018a.

3.11.11 Sequência de injeções

As amostras foram analisadas com a seguinte ordem de injeção:

- solvente de reconstituição (diluyente) em duplicata;
- amostra controle branco de reagentes;
- para cada sequência de amostras:
 - solvente de reconstituição (diluyente);
 - amostra para ensaio;
 - amostra com fortificação no início do procedimento em cada amostra para ensaio (com padrão interno);
 - amostra com fortificação no final do procedimento em cada amostra para ensaio (com padrão interno);
 - solução padrão dos analitos de interesse e do padrão interno a 2,5 ng/mL no solvente de reconstituição.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

I - Panorama dos poluentes emergentes: fármacos e suas interações com a saúde, ambiente e o aspecto regulatório

4.1 Ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos – em especial os antibióticos

Os antibióticos correspondem a uma classe de fármacos que interfere de forma significativa no ambiente por alteração da ecologia microbiana. Após consumidos, podem ser excretados na forma original ou como metabólitos. Esses resíduos podem contaminar o ambiente aquático caso não sejam naturalmente biodegradados, fotolisados ou removidos nas estações de tratamento de esgoto e apresentam riscos de contaminação com possíveis e imprevisíveis consequências nos ecossistemas aquáticos como também impacto na saúde pública (MELO *et al.*, 2009; BLAIR *et al.*, 2015).

Alguns antibióticos detectados em águas residuais e superficiais, de acordo com os estudos publicados na literatura consultada, estão listados na Tabela 8.

Tabela 8 - Antibióticos detectados em matriz aquática - publicações na literatura (2008-2018)

ANTIBIÓTICOS	MATRIZ	LOCAL	REFERÊNCIA
Amoxicilina	Águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Ampicilina	Águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Azitromicina	Águas residuais	EUA/Vietnam	Kulkarni et al., 2017; Thai et al., 2018
Cefalexina	Águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Ciprofloxacina	Águas residuais Águas residuais Águas superficiais Água bruta (esgoto) Águas superficiais	USA Vietnam China Brasil Brasil	Kulkarni, P. e al., 2017 Andrieu et al., 2015 Chen et al., 2018 Bottoni, P. et al., 2010 Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Claritromicina	Águas residuais	Vietnam	Shimizu et al., 2013; Vo et al., 2016
Enrofloxacin	Águas residuais	Vietnam	Andrieu et al., 2015
Eritromicina	Águas superficiais Águas superficiais Águas residuais	China EUA Vietnam	Chen et al., 2018 Panditi et al., 2013 Thai et al., 2018
Ofloxacin	Águas superficiais	China	Chen et al., 2018
Oxitetraciclina	Águas superficiais Águas superficiais	Brasil China	Monteiro, M.A. et al. 2016 Chen et al., 2018
Norfloxacin	Águas residuais Águas superficiais Água bruta (esgoto) Águas superficiais	Vietnam China Brasil Brasil	Duong et al., 2008; Takasu et al., 2011 Chen et al., 2018 Bottoni et al., 2010 Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Roxitromicina	Águas residuais	Vietnam	Shimizu et al., 2013; Thai et al., 2018
Sulfadiazina	Águas superficiais	China	Chen et al., 2018
Sulfametoxazol	Águas superficiais Águas superficiais	Brasil Brasil	Monteiro, M.A., et al. 2016 Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Sulfamonometoxina	Águas superficiais	China	Chen et al., 2018
Tetraciclina	Águas residuais Águas superficiais Água superficial	USA China Brasil	Kulkarni, P. e al., 2017 Chen et al., 2018 Locatelli; Sodré e Jardim, 2011
Trimetroprima	Águas residuais Águas superficiais	Espanha Brasil	Klamerth et al., 2013 Locatelli; Sodré e Jardim, 2011

Fonte: O autor, 2018.

De acordo com a Tabela 8, percebe-se uma grande variedade de antimicrobianos detectados em águas superficiais, residuais e bruta, na Ásia, Europa e América, contudo, observa-se que os antimicrobianos ciprofloxacina, norfloxacina e tetraciclina foram os mais detectados. Tal fato pode estar relacionado à quantidade de medicamentos consumidos e   baixa eficiência dos sistemas de tratamento (PAL *et al.*, 2010; GAO *et al.* 2012; MONTEIRO *et al.*, 2016; KULKARNI *et al.*, 2017).

Os antibióticos s  o introduzidos no ambiente aquático principalmente através das águas residuais (TAKASU *et al.*, 2011; ANDRIEU *et al.*, 2015; KULKARNI *et al.*,

2017). No entanto, muitos estudos confirmam a presença desses compostos em águas superficiais (MONTEIRO *et al.*, 2016; LOCATELLI; SODRÉ; JARDIM, 2011; CHEN *et al.*, 2018).

4.2 Efeitos tóxicos ou efeitos não esperados dos antibióticos

A classe de antimicrobiano conhecida como fluoroquinolonas - uma das mais comumente prescritas no mundo (as mais conhecidas desta classe são: a ciprofloxacina, a levofloxacina, a moxifloxacina, a norfloxacina e a ofloxacina) - pode trazer graves efeitos colaterais aos pacientes.

Seu uso pode estar associado a um aumento do risco de aneurisma de aorta abdominal, distúrbios do tendão de Aquiles; hipoglicemia grave ou problemas de saúde mental como: Distúrbios de atenção; Desorientação; Agitação; Nervosismo; Comprometimento da memória; Delirium. Dada a gravidade dos efeitos secundários, o Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância da EMA (PRAC) iniciou uma revisão desta classe de medicamentos, na sequência de relatos de efeitos secundários graves e duradouros que afetam sobretudo os músculos, os tendões, as articulações e o sistema nervoso. Os relatos incluem incapacidades com grande impacto na vida dos doentes e dor crónica. Em 2018, considerando os efeitos colaterais potencialmente permanentes e incapacitantes e o seu impacto na vida dos doentes, o comitê de medicamentos humanos da EMA concluiu pela suspensão ou restrições dos antibióticos quinolonas e fluoroquinolonas. (PASTERNAK *et al.*, 2018; NATURE, 2018; EMA, 2018a; EMA, 2018b).

A exposição aos antibióticos pode resultar em um aumento do risco da obesidade infantil. A antibioticoterapia é capaz de mudar a microbiota intestinal para estados disbióticos, o que pode levar ao desenvolvimento e/ou ao agravamento da obesidade. A utilização de antibiótico durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez foi associado a um aumento de 84% no risco de obesidade infantil aos sete anos de idade. Estudos sugerem que o aumento de peso nos primeiros anos de vida podem ser um risco significativo para a obesidade na idade adulta, de difícil tratamento, com o início do desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e uma série de outras comorbidades graves (LEMAS *et al.*, 2016; KOLEVA *et al.*, 2015; EMMANOUIL, 2018; FILHO; FERREIRA, 2019).

Um dos maiores estudos que analisou a relação entre os antibióticos e as trajetórias longitudinais do Índice de Massa Corporal (IMC) em crianças, coletou dados entre janeiro de 2001 e fevereiro de 2012, por meio de apontamentos médicos, de 257.729 crianças com idades entre 2 e 18 anos. Após os critérios de inclusão, 163.820 crianças participaram da pesquisa e foram avaliadas as associações das exposições aos antibióticos à trajetória do Índice de Massa Corporal (IMC) durante toda a infância. Concluiu-se pela percepção de uma combinação de associações reversíveis, persistentes e progressivas em várias classes de antibióticos, porém todos eles apresentaram uma influência sobre a obesidade. Os resultados sugerem que o uso de antibióticos influencia o ganho de peso durante toda a infância e adolescência e não apenas durante os primeiros anos de vida (SCHWARTZ *et al.*, 2016).

A tabela 9 resume alguns efeitos tóxicos ou eventos adversos não esperados dos antimicrobianos.

Tabela 9 - Efeitos tóxicos e/ou eventos adversos não esperados de alguns antimicrobianos

Antimicrobiano/Classe	Efeitos Adversos/Tóxicos
Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina e ofloxacina.	Aumento do risco de aneurisma de aorta abdominal, distúrbios do tendão de Aquiles; hipoglicemia grave ou problemas de saúde mental como: Distúrbios de atenção; Desorientação; Agitação; Nervosismo; Comprometimento da memória; Delirium ¹ . Efeitos secundários graves e duradouros que afetam sobretudo os músculos, os tendões, as articulações e o sistema nervoso ¹ . Risco de aneurisma ou dissecação da aorta. Podem aumentar a ocorrência de eventos raros, porém graves, de rupturas ou lágrimas na artéria principal do corpo, chamada aorta. Essas lágrimas, chamadas dissecações da aorta ou rupturas de um aneurisma da aorta, podem levar a sangramentos perigosos ou até a morte ^{2,4} .
Cipro (Ciprofloxacino)	Quebras de DNA nas mitocôndrias em uma variedade de linhas celulares de mamíferos ³ .
Aminoglicosídeos - Os principais representantes de uso corrente são gentamicina, ampicacina, estreptomina e tobramicina.	Toxicidade mitocondrial - dano a estruturas internas das células que pode provocar neuropatia ou dano renal e causar acumulação de ácido láctico no corpo ³ . Surdez ao danificar as mitocôndrias nas células ciliadas do ouvido ³ .
Várias classes de antibióticos administrados em crianças antes de 2 anos de idade.	Obesidade. Com efeitos diretos no crescimento e consequências metabólicas associadas à alteração do microbioma ⁴ .
Antibióticos liberados no ambiente aquático	Bactérias resistentes a antibióticos; Cepas resistentes de bactérias ⁵ .

1. BJÖRN *et al.*, 2018; Nature, 2018; AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2018a; AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2018b.

2. MARCHANT, 2018.

3. ESTADOS UNIDOS, 2018

4. BLOCK *et al.*, 2018; SCHWARTZ *et al.*, 2016; WANDERLEY FILHO; FERREIRA, 2019.

5. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018.

Segundo Block *et al.* (2018), o uso de antibióticos em crianças com menos de 24 meses de idade pode promover ganho de peso ou sobrepeso aos 5 anos de idade, com efeitos diretos no crescimento e consequências metabólicas associadas à

alteração do microbioma (conjunto de bactérias, fungos e vírus, que compõem nosso organismo e têm um papel importante no corpo, inclusive na reprodução).

4.3 O aspecto regulatório nacional e internacional

Nos últimos anos, com a crescente consciência pública da necessidade de proteger tantos os ecossistemas quanto à saúde humana dos riscos associados à poluição de compostos químicos, observa-se um aumento significativo de regulações para novas classes de contaminantes, especialmente em países desenvolvidos.

Ao analisar o cenário da regulação de poluentes em matrizes aquáticas, com um olhar crítico e direcionado aos antibióticos, foi possível observar que, com o avanço da ciência e do conhecimento sobre os efeitos decorrentes da poluição dos corpos hídricos, de modo geral, os países têm buscado ampliar o monitoramento e a regulação de alguns contaminantes emergentes que antes não eram objeto de vigilância por parte dos dispositivos legais.

4.3.1 União Europeia

A UE pôs em prática, nas últimas décadas, uma ampla gama de legislação ambiental. Como resultado, a poluição do ar, da água e do solo foi significativamente reduzida. A legislação sobre produtos químicos foi modernizada e o uso de muitas substâncias tóxicas ou perigosas foi restringido. Hoje, os cidadãos da UE desfrutam de algumas das melhores qualidades de água do mundo e mais de 18% do território da UE foi designado como áreas protegidas para a natureza (COMISSÃO EUROPEIA, 2018).

O Parlamento Europeu e o Conselho da UE, em esforço conjunto, elaboraram Diretivas que visam estabelecer padrões de qualidade a serem seguidos pelos Estados-membros. Dentre os aspectos que compõem o padrão de “bom estado” dos rios europeus, além das características hidrológicas e ecológicas, são monitorados diversos parâmetros físico-químicos. Para orientar o acompanhamento da qualidade da água, normatizações têm sido produzidas para que todos esses parâmetros estejam dentro de suas faixas estabelecidas (COMISSÃO EUROPEIA, 2018).

A Comissão também recolheu dados sobre uma série de outras substâncias que poderiam ser incluídas na lista de vigilância e decidiu que não devem ser incluídas

na lista de vigilância substâncias sobre cuja toxicidade existam dúvidas ou relativamente às quais a sensibilidade, fiabilidade ou comparabilidade dos métodos de monitorização disponíveis não sejam adequadas. A Tabela 10 resume o aspecto regulatório ambiental, relativo à água, da União Europeia.

Tabela 10 - O aspecto regulatório da União Europeia (continua)

ANO	DECISÃO DE EXECUÇÃO no domínio da política da água da União Europeia (UE)
	DIRETIVAS / COMISSÃO EUROPEIA (CE)
1970	A UE pôs em prática uma ampla gama de legislação ambiental. Como resultado, a poluição do ar, da água e do solo foi significativamente reduzida. A legislação sobre produtos químicos foi modernizada e o uso de muitas substâncias tóxicas ou perigosas foi restringido (COMISSÃO EUROPEIA, 2000).
1999	Iniciaram as ações para levantar os compostos prioritários a serem regulados. Para determinação da priorização de substâncias que agem ou são suspeitas de agirem como contaminantes, foi definida uma metodologia em que os principais critérios de classificação das substâncias, em diferentes grupos, foram o volume de produção, a revisão de listas de prioritários já existentes, o grau de persistência no ambiente, evidências científicas sobre os efeitos adversos e o grau de exposição da biota e de seres humanos aos contaminantes (EU, 2018).
2000	A "Diretiva 2000/60/CE estabeleceu um quadro de ação comunitária no domínio da política da água" e, finalmente, foi adotada a Diretiva-Quadro da Água da UE. Conhecida como <i>Water Framework Directive</i> (WFD), o objetivo dessa Diretiva é proteger e recuperar a qualidade da água na Europa, bem como assegurar a sua utilização sustentável a longo prazo (COMISSÃO EUROPEIA, 2000).
2001	Marco inicial na execução da estratégia concebida pela WFD, por meio da <i>Diretiva 2455/2001/CE</i> , foi estabelecida a primeira lista de substâncias prioritárias, com 33 substâncias. Nessa primeira etapa não foram estabelecidas concentrações-limite (COMISSÃO EUROPEIA, 2001).
2008	<i>Diretiva 2008/105/CE definiu</i> esses limites (Environmental Quality Standards – EQS) para tais substâncias em águas superficiais (UNIÃO EUROPÉIA, 2001).
2012	<i>COM(2011)876</i> , proposta de inclusão de uma segunda lista de 15 novas substâncias prioritárias e seus respectivos EQS. Entre as substâncias incluídas estão agrotóxicos, dioxinas, químicos industriais e fármacos. A seleção dessas substâncias foi realizada com base em um procedimento de priorização obtido por dados científicos e numa ampla consulta a peritos dos serviços da Comissão, dos Estados-Membros, das partes interessadas e do Comité Científico dos Riscos para a Saúde e o Ambiente (COMISSÃO EUROPEIA, 2011).
2013	<i>Diretiva 2013/39/EU</i> - que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE - respeito às substâncias prioritárias no domínio da política da água e incluiu 12 das 15 substâncias propostas pelo <i>COM(2011)876</i> . Na lista de vigilância as substâncias incluídas devem ser selecionadas dentre aquelas que a informação disponível indique que podem representar um risco significativo para o meio aquático, ou por intermédio deste, e para as quais os dados de monitorização sejam insuficientes (COMISSÃO EUROPEIA, 2013).

Tabela 10 - O aspecto regulatório da União Europeia (conclusão)

ANO	DECISÃO DE EXECUÇÃO no domínio da política da água da União Europeia (UE)
	DIRETIVAS / COMISSÃO EUROPEIA (CE)
2015	Decisão de Execução (UE) 2015/495 estabelece a primeira lista de vigilância de substâncias compreendeu dez substâncias ou grupos de substâncias, juntamente com a indicação das matrizes de monitorização, dos eventuais métodos de análise não implicando custos excessivos e dos limites de detecção máximos aceitáveis dos métodos. Nessa lista foram incluídos alguns fármacos, dentre os quais os Antibióticos da família dos macrolídeos: <i>Azitromicina</i> , <i>Claritromicina</i> e <i>Eritromicina</i> (COMISSÃO EUROPEIA, 2015).
2018	Decisão de Execução (UE) 2018/840 estabelece uma lista de vigilância das substâncias a monitorizar a nível da União no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, e que revoga a Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão. Foram mantidos os antibióticos da família dos macrolídeos e foram incluídos os antibióticos: <i>Amoxicilina</i> e <i>Ciprofloxacino</i> (COMISSÃO EUROPEIA, 2018).
2019	A abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente - conforme exigência do artigo 8.º-C da Diretiva Substâncias Prioritárias (Diretiva 2013/39/EU) - vai considerar e apoiar mais investigação, em relação aos seguintes aspectos: ecotoxicidade; a relações entre a presença de antimicrobianos no ambiente e a presença natural dos genes de resistência antimicrobiana) e o desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana; os possíveis efeitos nos seres humanos da exposição (crônica) a baixos níveis de produtos farmacêuticos, considerando os potenciais efeitos combinados de várias substâncias e as subpopulações vulneráveis (COMISSÃO EUROPEIA, 2019).

Fonte: O autor, 2020.

Na União Europeia, os estudos sobre a ocorrência, o destino e os efeitos dos antibióticos em ambientes aquosos aumentaram nos últimos anos. Mas, ainda assim, sua potencial ecotoxicidade aquática e toxicidade humana através de rotas de exposição ambiental permanecem desconhecidas. Os antibióticos não são regulados através das atuais normas europeias de qualidade da água ambiental, o que requer evidências relativas à sua contaminação ambiental generalizada e perigo intrínseco (Carvalho e Santos, 2016). No entanto, a UE tem avançado muito na questão do controle da poluição hídrica, com várias medidas como a inclusão de alguns fármacos na lista de 15 substâncias prioritárias para monitoramento, especialmente, os antibióticos da família dos macrolídeos e os antibióticos amoxicilina e ciprofloxacino (COMISSÃO EUROPEIA, 2018).

Os Estados-membros buscaram uma solução integrada para a recuperação ambiental de seus corpos hídricos e, como resultado desse esforço conjunto, capitaneado pelo Parlamento Europeu e pelo Conselho da União Europeia, são

elaboradas diretivas que visam a estabelecer padrões de qualidade a serem seguidos pelos Estados-membros (COMISSÃO EUROPEIA, 2000).

4.3.2 Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a Clean Water Act (CWA) é a referência legal que estabelece a estrutura básica para regular as descargas de poluentes nas águas e regulamenta os padrões de qualidade para as águas superficiais americanas. De acordo com a CWA, cabe aos Estados da federação promover audiências públicas para revisar os padrões de qualidade da água, a fim de garantir que suas normas estejam alinhadas com a ciência e com os usos dos corpos d'água pelas pessoas e pela vida aquática (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

A Agência de Proteção Ambiental (EPA) possui um programa de monitoramento dos contaminantes da água destinada ao consumo que ainda não são regulamentados, conhecido como Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR), para coletar dados para contaminantes suspeitos de estarem presentes na água potável, mas que não possuem padrões regulatórios estabelecidos sob a SDWA. O monitoramento fornece à EPA e outras partes interessadas dados com representação nacional sobre a ocorrência de contaminantes suspeitos de estarem presentes na água potável, o número de pessoas potencialmente expostas e uma estimativa dos níveis dessa exposição. Esses dados podem apoiar futuras determinações regulatórias e outras ações para proteger a saúde pública (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

O último UCMR 4, publicado no Registro Federal em dezembro de 2016, requer o monitoramento de 30 contaminantes químicos entre 2018 e 2020 usando métodos analíticos desenvolvidos pela EPA e organizações de consenso. Esse monitoramento fornece uma base para futuras ações regulatórias para proteger a saúde pública (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018b).

Por meio desse programa, é publicada uma CCL de contaminantes que atualmente não estão sujeitos a nenhuma regulamentação nacional de água potável, proposta ou promulgada, mas são conhecidos ou previstos para ocorrer em sistemas públicos de água. Os Contaminantes descritos na CCL podem exigir regulamentação

futura sob a SDWA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a).

Em 2018, a EPA solicitou indicações de produtos químicos, microbiológicos ou outros materiais para consideração na CCL 5. Nesse processo, a sociedade pode nomear contaminantes seguindo as instruções contidas no aviso do Registro Federal para indicações ao CCL 5 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

Após a publicação de um CCL final, a EPA deve determinar se deve ou não regular, pelo menos, cinco contaminantes do CCL em um processo separado chamado Determinações Regulatórias. Após avaliação dos dados adicionais sobre todos os contaminantes da CCL, se disponíveis, é determinado quais contaminantes têm informações suficientes para serem avaliadas com base nos três critérios listados no SDWA para fazer uma determinação regulatória. Esses três critérios são: 1. O contaminante pode ter um efeito adverso na saúde das pessoas; 2. O contaminante ocorre ou existe uma probabilidade substancial de ocorrer em sistemas públicos de água com frequência e níveis de preocupação com a saúde pública; 3. A critério exclusivo do Administrador, a regulamentação do contaminante representa uma oportunidade significativa para a redução de riscos à saúde das pessoas atendidas pelos sistemas públicos de água (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

A determinação regulatória é uma decisão formal se a EPA deve iniciar um processo para desenvolver uma regulamentação nacional de água potável primária para um contaminante específico. A lei exige que a EPA faça determinações regulatórias para pelo menos cinco contaminantes da CCL mais recente dentro de cinco anos após a conclusão da rodada anterior de determinações regulatórias (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019).

É importante observar que a EPA não se limita a fazer determinações regulatórias apenas para os contaminantes na CCL. A agência também pode decidir regular outros contaminantes não regulamentados se houver informações disponíveis mostrando que um contaminante específico apresenta um risco à saúde pública na água potável (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2019). A Tabela 11 resume o aspecto regulatório ambiental, relativo à água, dos Estados Unidos.

Tabela 11 - O aspecto regulatório dos Estados Unidos

ANO	LEIS / DETERMINAÇÃO REGULATÓRIA
1948	Foi promulgada a chamada de Lei Federal de Controle da Poluição da Água.
1972	Foi reorganizada e ampliada com emendas com o nome comum de a “Lei da Água Limpa” (Clean Water Act - CWA), é a principal lei federal que rege a poluição da água. A CWA estabelece a estrutura básica para regular as descargas de poluentes nas águas dos Estados Unidos e os padrões de qualidade das águas superficiais (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
1974 (Alterada em 1986 e 1996)	Foi aprovada pelo Congresso a qualidade da água para o consumo humano, a Lei de Água Potável Segura (SDWA) para proteger a qualidade de todas as águas, efetiva ou potencialmente, utilizadas para o consumo humano, aplicando-se tanto a águas superficiais quanto subterrâneas projetadas para uso como água potável, nos Estados Unidos A SDWA orienta a Agência a considerar os efeitos sobre a saúde e as informações sobre ocorrência de contaminantes não regulamentados, pois a Agência toma decisões para colocar contaminantes na lista. A SDWA especifica, ainda, que a Agência coloque na lista esses contaminantes que apresentam maior preocupação de saúde pública relacionada à exposição da água potável. A EPA usa a Lista de Candidatos Contaminantes (CCL) para identificar contaminantes prioritários para tomada de decisão regulatória e coleta de informações (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
1996	Programa de Monitoramento de Contaminantes Não Regulamentados (UCMR) para coletar dados de contaminantes que são suspeitos de estarem presentes na água potável e não possuem padrões baseados na saúde estabelecidos pela Lei de Água Potável Segura (SDWA). Monitoramento de no máximo 30 contaminantes a cada cinco anos. Monitorar grandes sistemas e uma amostra representativa de pequenos sistemas públicos de água que atendem menos ou igual a 10.000 pessoas. Os dados de ocorrência são coletados através do UCMR para apoiar a determinação do Administrador sobre a regulamentação de determinados contaminantes no interesse de proteger a saúde pública (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
1998	Foi publicada a primeira CCL (CCL 1), contendo 60 contaminantes sendo (10 microbiológicos e 50 químicos). Publicada em fevereiro de 2005, a CCL 2 foi reduzida e a lista passou a ter 51 contaminantes (9 microbiológicos e 42 químicos) (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
2005	Foi publicada a CCL 2 com 51 contaminantes 42 químicos e 9 microbianos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
2009	Foi publicada a CCL 3, implementou um processo aprimorado do que foi usado para o CCL 1 e o CCL 2. A EPA usou um processo de várias etapas para selecionar 116 candidatos para constar na CCL 3, sendo incluído 104 produtos químicos ou grupos químicos e 12 contaminantes microbiológicos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
2016	A CCL 4 incluiu 97 produtos químicos ou grupos químicos e 12 contaminantes microbianos. Sendo produtos químicos usados no comércio, pesticidas, toxinas biológicas, subprodutos de desinfecção, produtos farmacêuticos e patógenos transmitidos pela água. Dentre os quais, foi incluído um antibiótico, a Eritromicina, que pertence à classe dos macrolídeos (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018).
2018	A EPA lançou solicitação para indicações de produtos químicos, micróbios e outros materiais para consideração do CCL5. O prazo para indicação foi até 4 de dezembro de 2018 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2020).

CCL – Lista Candidatas Contaminantes - Lista de contaminantes que atualmente não estão sujeitas a nenhuma regulamentação nacional de água potável.

Fonte: UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2018a.

Apesar de os EUA possuírem um programa de monitoramento para contaminantes não regulamentados, a regulação ainda é muito incipiente no que tange a preocupação com os antibióticos contemplando apenas um antibiótico - a eritromicina - e seus resíduos como poluentes dos corpos hídricos.

A eritromicina, parte da classe de macrolídeos, muito utilizada nas medicinas humana e veterinária é também bastante identificada e/ou quantificada em amostras ambientais e foi encontrada nos rios dos EUA com uma concentração máxima de 199,0 ng/L (PANDITI *et al.*, 2013).

4.3.3 Brasil

Atualmente no Brasil existem três legislações referentes à ocorrência de poluentes em águas. A primeira se refere ao meio ambiente e dispõe sobre a classificação dos corpos de água e os limites de concentrações para o descarte seguro de efluentes tratados em corpos hídricos, regidos pela Resolução Conama nº 357 de 2005 (BRASIL, 2005). A segunda também está relacionada ao meio ambiente, dispõe sobre as condições e padrões de lançamentos de efluentes em corpos de águas receptores, descrito na Resolução Conama nº 430 de 2011 (BRASIL, 2011). E a terceira tem seu foco destinado à saúde, que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, determinados pela Portaria nº 2914 de 2011, do Ministério da Saúde. Essa lei foi baseada nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e em diversas normas internacionais (BRASIL, 2011a).

As diretrizes que definem a qualidade da água própria para o consumo humano são estabelecidas pelo Ministério da Saúde e o monitoramento da qualidade dessa água é também uma atribuição do Ministério da Saúde, por intermédio da Vigilância de Saúde Ambiental. No entanto, apesar de a legislação vigente elencar diversos parâmetros químicos, os poluentes emergentes - como os antibióticos e outros fármacos - que se apresentam em baixas concentrações (na ordem de microgramas e nanogramas/L) ainda não estão regulamentados. A Tabela 12 resume as principais referências normativas que dispõe sobre a qualidade ambiental da água no Brasil.

Tabela 12 - Principais referências normativas que dispõe sobre a qualidade ambiental da água no Brasil

ANO	REGULAMENTOS / DIRETRIZES AMBIENTAIS
2005	Resolução CONAMA nº 357 - 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.
2011	Resolução CONAMA nº 430 - dispõe sobre condições, parâmetros, padrões e diretrizes para gestão do lançamento de efluentes em corpos de água receptores, alterando parcialmente e complementando a Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005. Padrões estabelecidos: valores máximos para 21 parâmetros inorgânicos e 10 orgânicos.
2011	Portaria nº 2.914 - Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Parâmetros estabelecidos: padrão microbiológico; padrão de turbidez para água pós-filtração ou pré-desinfecção; e padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam risco à saúde – Inorgânicas; padrão organoléptico de potabilidade; agrotóxicos; desinfetantes e produtos secundários da desinfecção; cianotoxinas; radioatividade;

Fonte: O autor, 2020.

A base legal da política de gestão das águas do Estado do Rio de Janeiro são implementadas por meio de diretrizes e normas técnicas para estabelecer critérios e padrões de ecotoxicidade no lançamento de efluentes líquidos em corpos de água receptores superficiais; e critérios e padrões para controle da toxicidade em efluentes líquidos industriais, utilizando ensaios ecotoxicológicos, como parte integrante do Sistema de Licenciamento Ambiental (INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE, 2018). A Tabela 13 resume as principais referências normativas sobre o controle de carga orgânica em efluentes líquidos no Estado do Rio de Janeiro.

Tabela 13 - Referências normativas sobre o controle de carga orgânica em efluentes líquidos no Estado do Rio de Janeiro - Brasil

DIRETRIZES DE CONTROLE DE CARGA ORGÂNICA EM EFLUENTES DO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO	
DZ.215-R.4	Diretriz de controle de carga orgânica biodegradável em efluentes líquidos de origem sanitária.
DZ.205-R.6	Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial;
NT-202-R.10	Critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos.
NT-213-R.4	Critérios e padrões para controle da toxicidade em efluentes líquidos industriais (Revogada pela Resolução CONEMA nº 86, de 07/12/2018).
INEA RESOLUÇÃO CONEMA Nº 86	Critérios e padrões de ecotoxicidade no lançamento de efluentes líquidos em corpos de água receptores superficiais no estado do Estado do Rio de Janeiro, utilizando ensaios ecotoxicológicos, como parte integrante do Sistema de Licenciamento Ambiental, revogando a NT-213.R-4.

Fonte: O autor, 2020.

No Brasil, tanto a norma que dispõe sobre condições, parâmetros, padrões e diretrizes para gestão do lançamento de efluentes em corpos de água receptores quanto à legislação que trata da água destinada ao consumo humano, apesar de estabelecerem vários parâmetros e padrões orgânicos, inorgânicos e microbiológicos, não contemplam parâmetros para nenhuma classe de fármacos, como também não há registros de programas oficiais voltados para a problemática dos contaminantes emergentes. Embora, nos diferentes setores da sociedade as discussões têm aumentado expressivamente, nos últimos anos, como também as pesquisas acadêmicas têm contribuído significativamente fornecendo subsídios para órgãos governamentais e a população em geral (MONTAGNER *et al.*, 2017).

No Estado do Rio de Janeiro, as diretrizes e normas de controle de carga orgânica biodegradável em efluentes líquidos de origem sanitária; de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial; como também as demais diretrizes que estabelecem critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos, não preconizam parâmetros para fármacos, especialmente os antimicrobianos.

Dessa forma, ao comparar a conjuntura legal brasileira com a europeia e norte-americana, observa-se que há um retardo no controle e monitoramento de contaminantes/poluentes das águas, com relação aos fármacos – especialmente os antibióticos. Assim, pode-se inferir que a situação brasileira relativa ao controle de contaminantes/poluentes das águas não são satisfatoriamente adequadas para garantir a qualidade dos recursos hídricos e da saúde da população.

II – Parte Experimental

4.4 Pesquisa de campo – visitas às ETEs

Foram realizadas visitas a quatro ETEs com aplicação de questionários e coleta de amostras. As ETEs foram codificadas pelo sistema alfanumérico (E1 a E4). A Tabela 14 resume os principais dados coletados nos questionários aplicados.

Tabela 14 - Dados coletados na entrevista com as ETEs

ETE	ESGOTO RECEBIDO	TIPO TRATAMENTO*	VAZÃO MÁXIMA L/s	CORPO RECEPTOR	PARÂMETROS	FISCALIZAÇÃO/MOTIVO
E1	Misto Doméstico/Industrial/Pesquisa	Lodo Ativado aeração prolongada	4.500	Canal do Cunha	Resolução CONAMA 430/11; DZ.215-R.4; NT-202-R.10; DZ.205-R.6 e NT-213-R.4	Sim. Rotina
E2	Misto Doméstico/Industrial/Pesquisa	Lodo Ativado aeração prolongada	2,8	Rio Grande (Arroio Fundo)	Resolução CONAMA 430/11	Sim. Rotina
E3	Industrial	Lodo Ativado aeração prolongada	7,0		Resolução CONAMA 430/11	Sim. Rotina
E4	Misto	Lodo Ativado Convencional	5.000		Resolução CONAMA 430/11; DZ.215; NT-202; Lei 12.305/2010	Sim. Rotina

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente; DZ – Diretriz; NT– Norma Técnica.

Observa-se na Tabela 14 que, em todas as ETEs visitadas, foi registrada que há fiscalização por motivo de rotina e utilizam o processo de tratamento secundário. Na análise do instrumento de coleta aplicado às ETEs foi observada que há monitoramento do esgoto bruto e tratado, de acordo com o estabelecido na legislação pertinente.

O tratamento secundário destina-se à degradação biológica de compostos carbonáceos nos chamados reatores biológicos. Esses reatores são constituídos por tanques com grande quantidade de microrganismos aeróbios. De maneira geral, a maioria das estações construídas alcança apenas o nível de tratamento secundário, pois proporciona um reduzido nível de poluição por matéria orgânica, podendo, na maioria dos casos, lançar seu efluente diretamente no corpo receptor (BRASIL, 2009).

Os processos biológicos são os mais comuns utilizados no tratamento de efluentes sanitários e industriais, em função dos custos envolvidos nos processos e a eficiência na remoção de matéria orgânica. Entretanto, tratando-se de antibióticos, esses organismos não conseguem sintetizar essas moléculas, devido à toxicidade que esses contaminantes podem apresentar aos micro-organismos ou a dificuldade que os mesmos podem ter para degradar substâncias sintéticas (ZORITA *et al.*, 2009).

Os processos de oxidação avançados (POAs) podem ser uma solução viável para a remoção dessas classes químicas se forem bem empregados, uma vez que processo possibilita a oxidação não seletiva de compostos orgânicos. Dessa forma, os POAs são muito importantes no tratamento de efluentes contaminados por antibióticos, pois podem alcançar a degradação desses contaminantes (BAPTISTUCCI, 2012; MARCELINO, 2014; PINTO *et al.* 2016).

4.5 Resultados obtidos na primeira etapa de amostragem

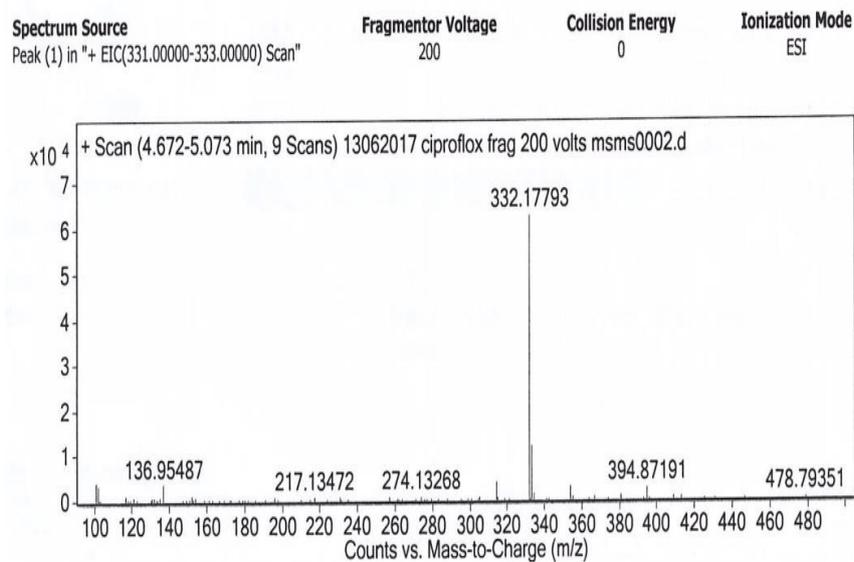
Na primeira etapa de coleta (maio e junho de 2017), os experimentos realizados tiveram como objeto tão somente a análise qualitativa dos contaminantes emergentes, os antibióticos CIP; NOR e SMZ.

Inicialmente foram analisadas 4 (quatro) amostras, sendo 1 amostra proveniente de ETE e 3 amostras ambientais (Rios Maracanã e Faria Timbó e Lagoa Rodrigo de Freitas), coletadas nos diferentes pontos amostrais citados na Tabela 1. Por problema operacional do equipamento espectrômetro de massas não foi possível

continuar as análises. Sendo retomadas mais tarde em outro equipamento, conforme descrito no item.

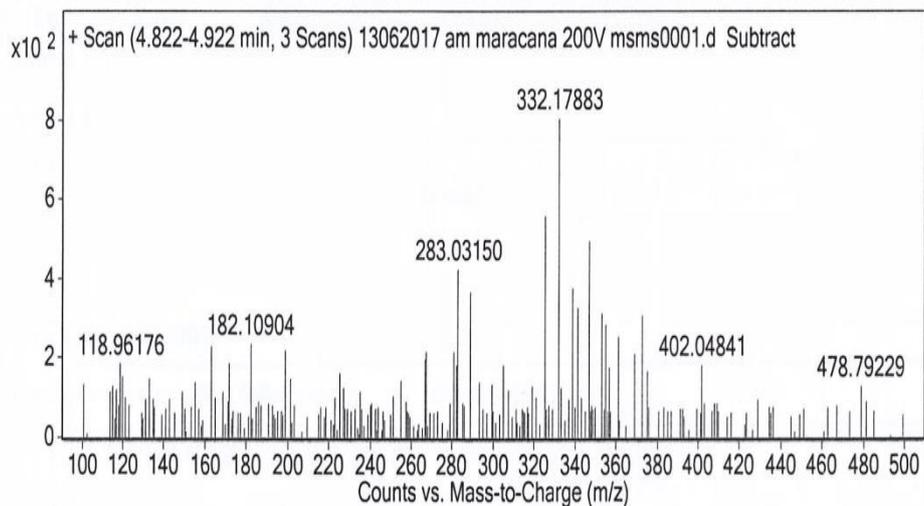
Com base nos experimentos realizados, verificou-se que a espectroscopia de massa foi bastante eficaz para a análise dos medicamentos estudados. Ao analisar qualitativamente as amostras dos antibióticos citados acima, observa-se pelos espectros apresentados que há indicativo de ocorrência do antibiótico CIP nas amostras analisadas, conforme Figuras 12, 13 e 14.

Figura 12 – Espectro de massa do padrão Ciprofloxacino



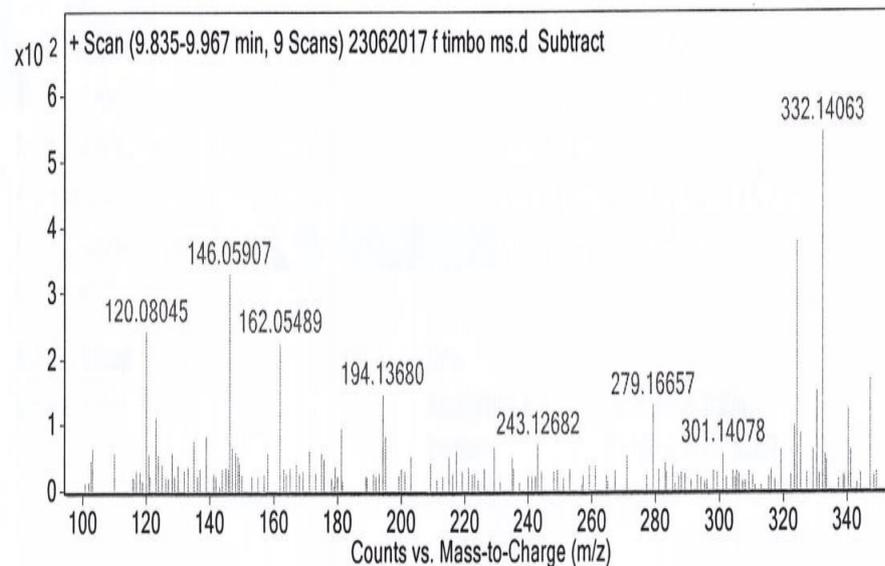
Fonte: O autor, 2018.

Figura 13 – Espectro de massa da amostra do Rio Maracanã



Fonte: O autor, 2018.

Figura 14 – Espectro de massa da amostra do Rio Faria Timbó



Fonte: O autor, 2018.

Observa-se que, de um total de 4 (quatro) amostras analisadas na primeira coleta, 2 (50%) apresentaram resultado positivo para ocorrência de antimicrobiano.

Analisando os espectros de massas (Figuras 13 e 14), após correlação e comparação com os espectros de massas das amostras e dos padrões dos analitos, observa-se que o pico molecular 332 encontrado em ambas amostras (Rio Maracanã e Rio Faria Timbó) correspondem ao padrão do CIPRO (Figura 12). Assim, pode-se dizer que, muito provavelmente, foi detectada a presença do antibiótico CIPRO nas amostras analisadas, indicando que a fonte dessa substância no meio aquático, possivelmente, é proveniente do esgoto doméstico.

4.6 Resultados obtidos na segunda etapa de amostragem

A descoberta de antibióticos é considerada uma das realizações científicas mais significativas do século XX, revolucionando a medicina humana e veterinária. No entanto, recentemente, os antibióticos foram reconhecidos como uma classe emergente de contaminantes ambientais, devido a administração massivamente em seres humanos e animais como também a persistência no meio ambiente por meio de um ciclo vicioso complexo de transformação e bioacumulação (CARVALHO; SANTOS, 2016).

Na segunda etapa de coleta (março, abril, maio e junho de 2019), foram realizadas análises qualitativas e quantitativas para detecção dos poluentes emergentes, os antibióticos CIP; NOR e SMZ. Os resultados obtidos nessa etapa encontram-se compilados na Tabela 15.

Tabela 15 - Resultados das análises dos antimicrobianos nas amostras de águas de superfície e de ETEs em (ng/L)

Código do laboratório	Código da ETE/Ambiental	Descrição da amostra Ponto de Coleta	Analitos pesquisados	Identificação/ confirmação	Conc. Estimada na amostra (ng/mL)	Resultado/Conclusão
127/2019	A1	Entrada	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Sim	< 100 ----- > 100	CIP < 100 ng/mL NOR não identificada SMZ > 100 ng/mL
128/2019		Saída	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Não	> 100 ----- -----	CIP > 100 ng/mL NOR e SMZ não identificados
129/2019	A2	Entrada	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Sim	< 100 ----- < 100	CIP < 100 ng/mL NOR não identificada SMZ < 100 ng/mL
130/2019		Saída	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Sim	----- ----- < 100	CIP e NOR não identificados SMZ < 100 ng/mL
131/2019	A3	Entrada	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Não	< 100 ----- -----	CIP < 100 ng/mL NOR e SMZ não identificadas
132/2019		Saída	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Sim	> 100 ----- < 100	CIP > 100 ng/mL NOR não identificada SMZ < 100 ng/mL
133/2019	A4	Entrada	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Não	----- ----- -----	CIP, NOR e SMZ não identificadas
134/2019		Saída	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Não	----- ----- -----	CIP, NOR e SMZ não identificadas
135/2019	A5	Rio Faria Timbó, em frente ao CTV- Bio/Fiocruz	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Sim	----- ----- < 100	CIP e NOR não identificadas SMZ < 100 ng/mL
136/2019	A6	Rio Joana em frente ao Hosp. Universitário Pedro Ernesto	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Não	----- ----- -----	CIP, NOR e SMZ não identificadas
137/2019	A7	Lagoa Rodrigo de Freitas, frente ao Hospital da Lagoa	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Não	----- ----- -----	CIP, NOR e SMZ não identificadas
138/2019	A8	Lagoa Rodrigo de Freitas em frente ao Jockey Club	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Sim Não Sim	< 100 ----- < 100	CIP < 100 ng/mL NOR não identificada SMZ < 100 ng/mL
139/2019	A9	Entrada	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Sim Sim	----- < 100 < 100	CIP não identificada NOR e SMZ < 100 ng/mL
140/2019		Saída	Ciprofloxacina (CIP) Norfloxacin (NOR) Sulfametoxazol (SMZ)	Não Não Sim	----- ----- < 100	CIP e NOR não identificada SMZ < 100 ng/mL

Fonte: O autor, 2019.

De acordo com os resultados compilados na Tabela 15, observa-se que os antibióticos ciprofloxacino e o sulfametoxazol foram os mais detectados.

Observa-se que as concentrações obtidas nas análises das amostras variam de <100 ng/mL e >100ng/mL para os 3 analitos pesquisados, isso é bem provável que estejam relacionadas as suas diferentes propriedades físico-químicas, como acidez, polaridade e solubilidade em água, combinada com a natureza e a complexidade das matrizes ambientais, como também a vários processos que atuam sobre os compostos, tais como degradação e sorção (MONTEIRO, 2018).

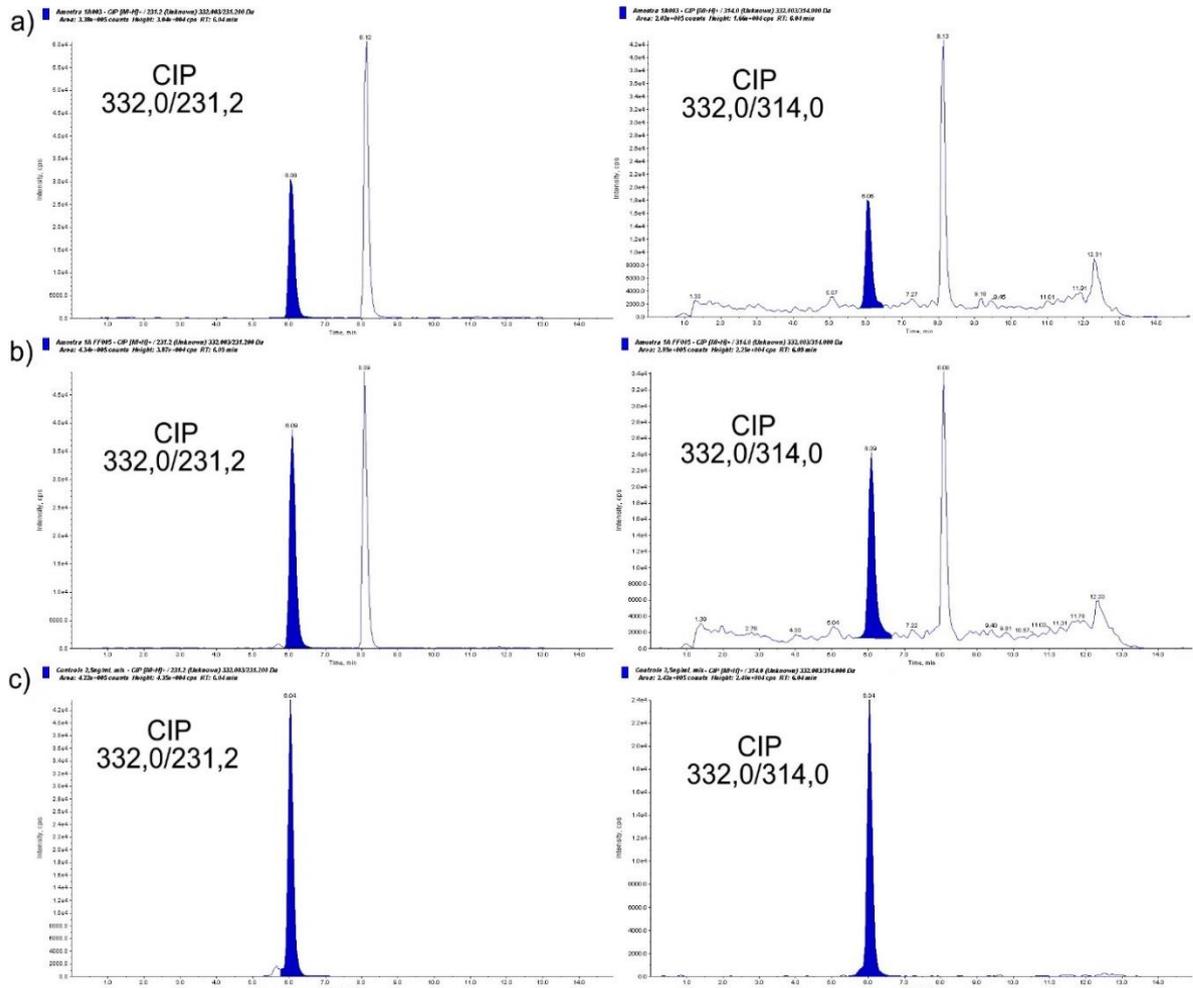
Diversas classes de antibióticos têm sido detectadas em diferentes matrizes aquáticas (águas superficiais, esgotos, efluentes de ETEs, água potável e sedimentos) e entre as mais detectadas estão as quinolonas que apresentam um comportamento inerte aos tratamentos convencionais como identificado por GAO *et al.* (2012), GULKOWSKA *et al.* (2008) e ZORITA *et al.* (2009).

Uma recente revisão bibliográfica mostrou que, dentre os 22 produtos farmacêuticos detectados em águas de superfície em todo o mundo, os antimicrobianos são os mais frequentemente detectados e cerca de 13 são comuns no Brasil e em outros países. (QUADRA *et al.*, 2017).

As pesquisas e os monitoramentos para detecção de fármacos nas águas de vários países mostram a presença de antibióticos tanto em águas naturais como também em águas tratadas. Lima *et al.* (2017) destaca pesquisas realizadas em Estações de Tratamento de Águas (ETA) em diferentes estados brasileiros, especialmente do Sudeste - Minas Gerias, São Paulo e Rio de Janeiro – com evidências de resíduos de antibióticos. Isso vem corroborar com os resultados obtidos na presente pesquisa.

As Figuras 15 a 20 apresentam os cromatogramas da transição de quantificação e de confirmação dos analitos ciprofloxacina, sulfametoxazol, norfloxacina presentes, respectivamente, nas amostras A1, A2, A8 e A9 da Tabela 15.

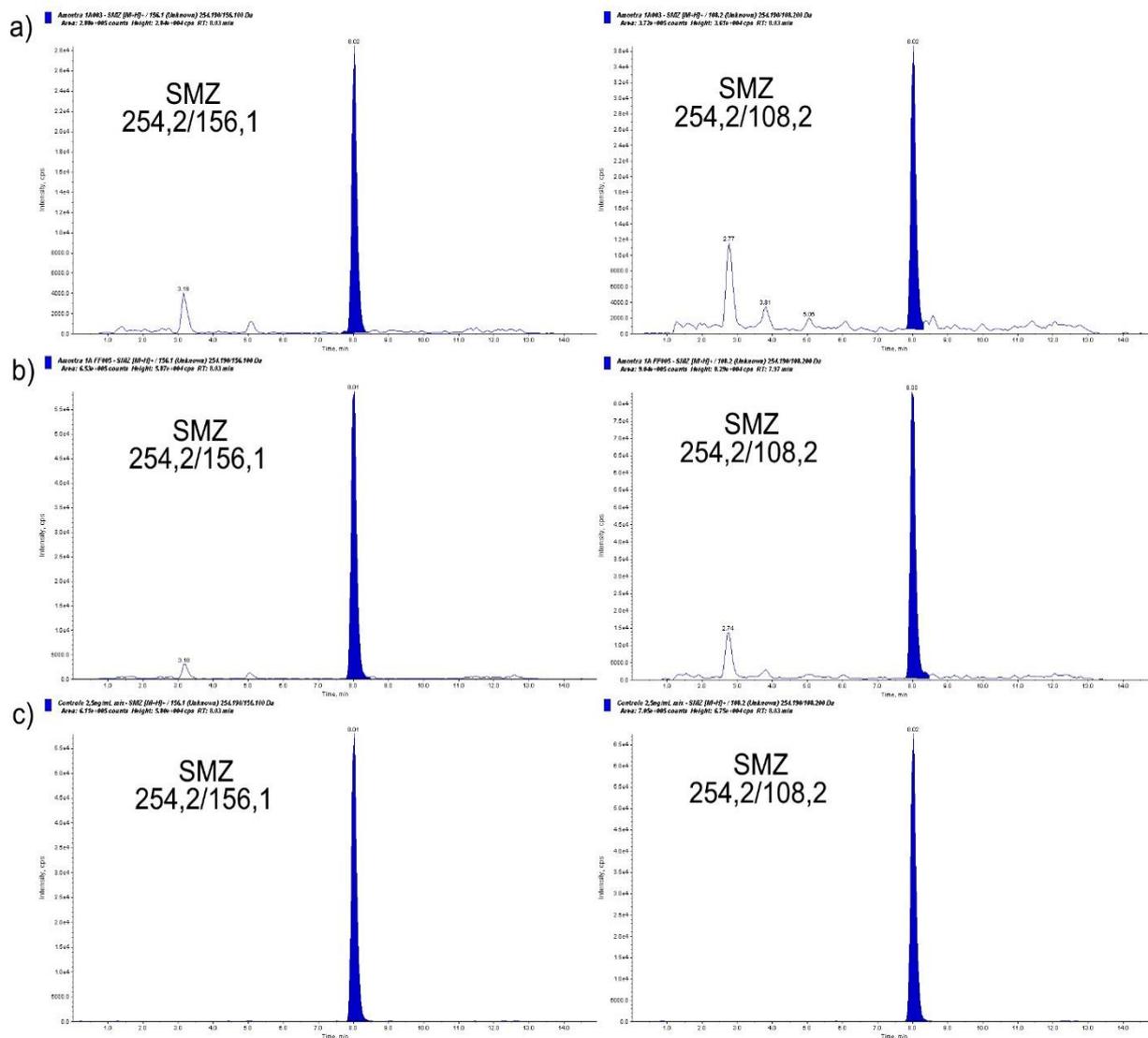
Figura 15 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP)



Legenda: Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito ciprofloxacina (CIP) referente à: amostra A1, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).

Fonte: O autor, 2020.

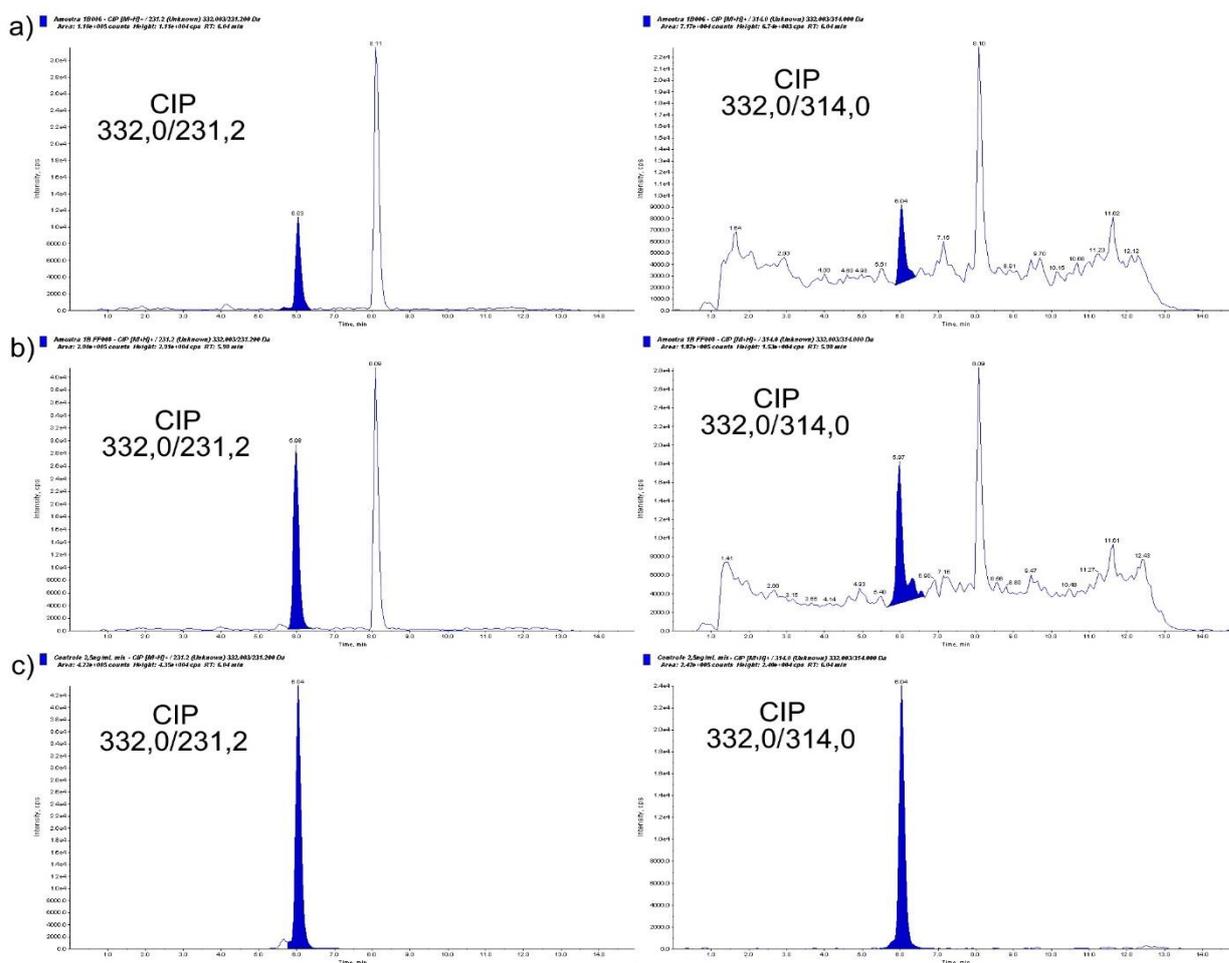
Figura 16 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito sulfametoxazol (SMZ)



Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito sulfametoxazol (SMZ) referente à: amostra A1, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).

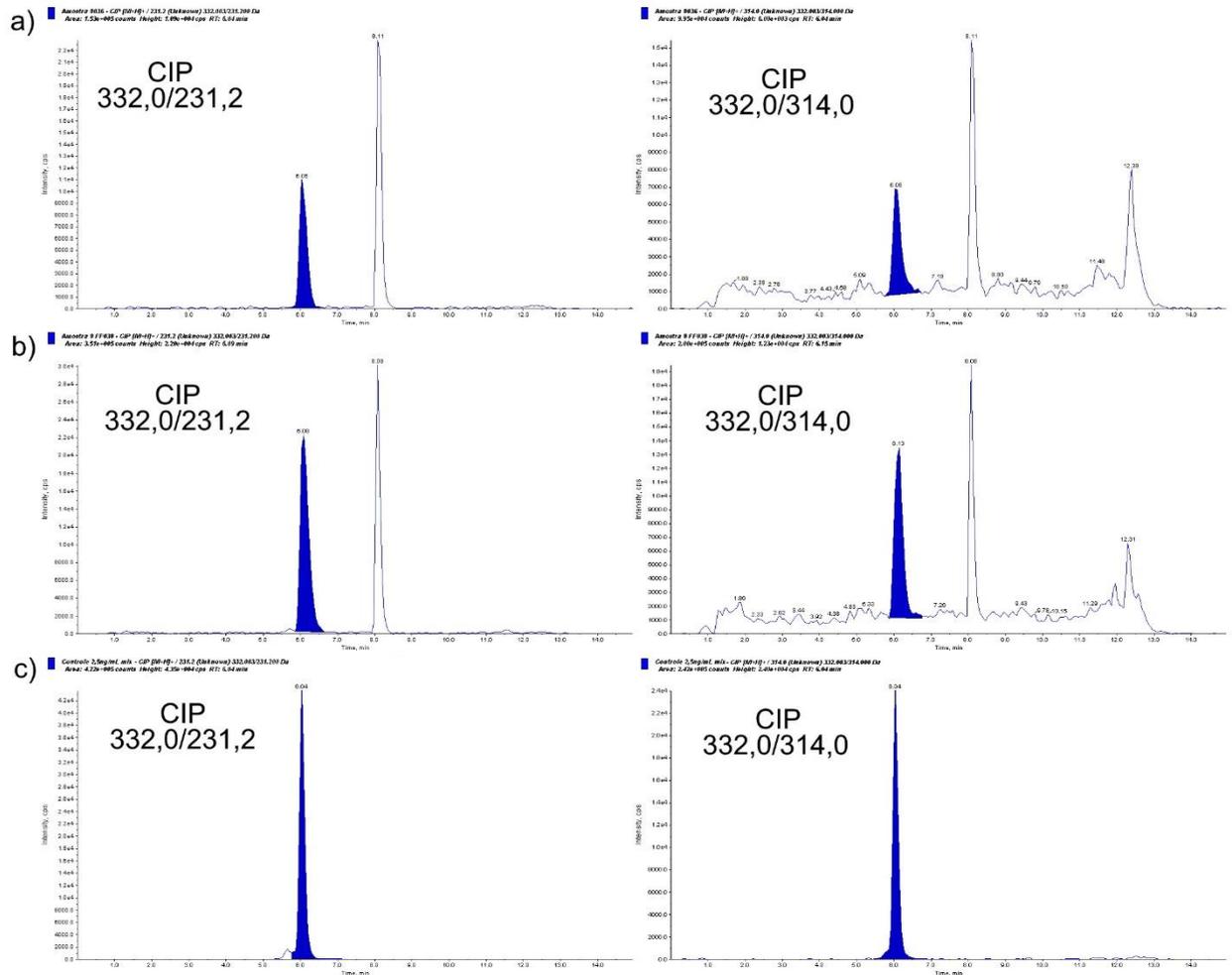
Fonte: O autor, 2020.

Figura 17 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP)



Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito ciprofloxacina (CIP) referente à: amostra A2, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).
Fonte: O autor, 2020.

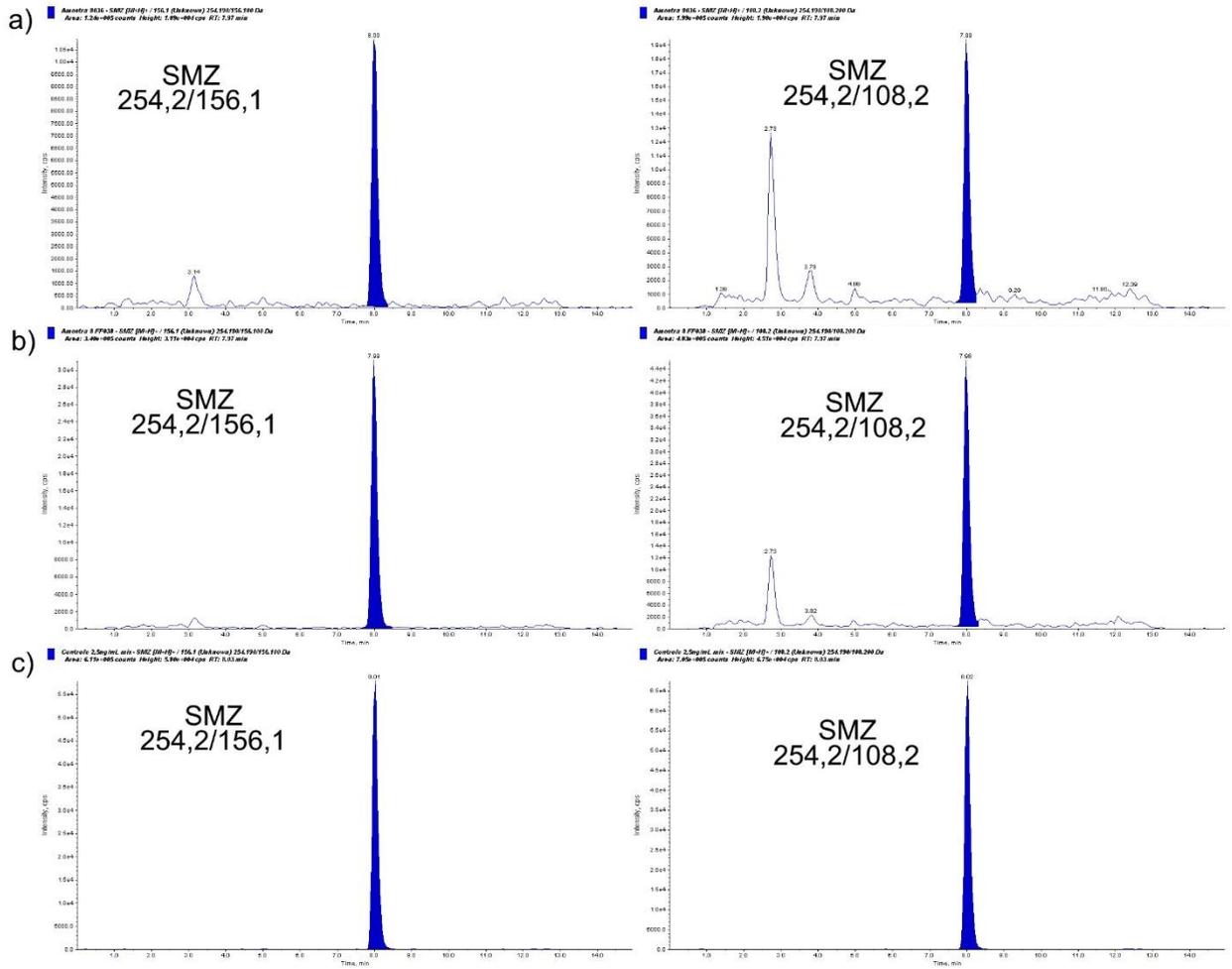
Figura 18 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito ciprofloxacina (CIP)



Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito ciprofloxacina (CIP) referente à: amostra A8, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).

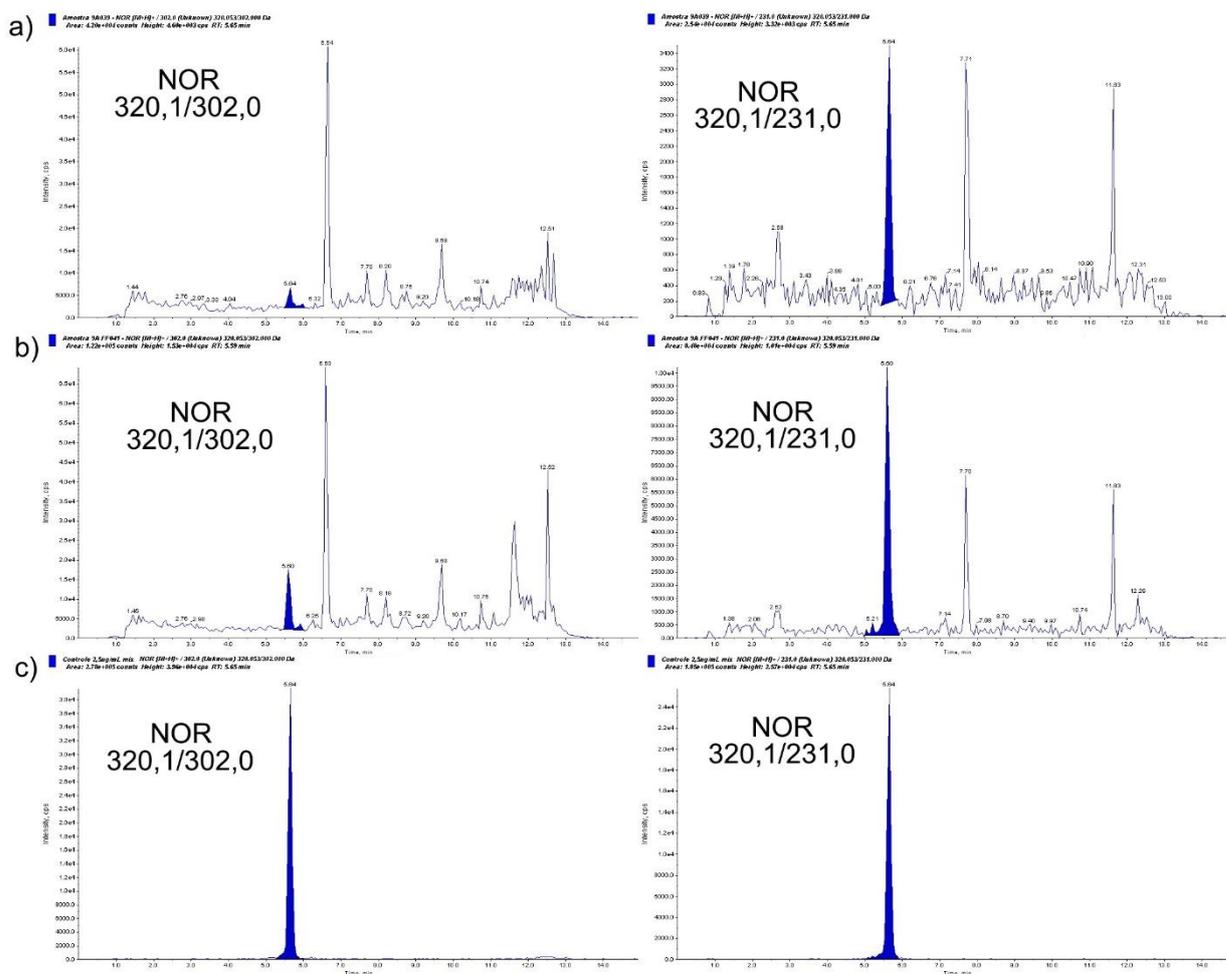
Fonte: O autor, 2020.

Figura 19 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito sulfametoxazol (SMZ)



Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito sulfametoxazol (SMZ) referente à: amostra A8, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).
 Fonte: O autor, 2020.

Figura 20 – Cromatogramas de íons extraídos para as duas transições monitoradas para o analito norfloxacino (NOR)



Cromatogramas da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito norfloxacino (NOR) referente à: amostra A9, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).
Fonte: O autor, 2020.

Considerando o total de amostras analisadas no presente estudo (4 na primeira etapa 2017 e 14 na segunda etapa 2019), totalizando 18 amostras, observa-se que desse total os antimicrobianos CIP e SMZ foram detectados em 8 (47%) das amostras. Enquanto que o NOR foi detectado somente em 1 (6%) amostra proveniente de efluente de ETE.

Uma observação interessante que vem reforçar o objetivo desse trabalho sobre o resultado obtido nas amostras A1, A2, A3 e A9, provenientes de ETEs, mesmo após o tratamento, foram detectados os antimicrobianos CIP (A1 e A3); SMZ (A2 e A9). O Norfloxacino foi detectado no efluente bruto, porém não foi detectado após o tratamento. Esse resultado vem corroborar com estudos apresentados por diversos

autores como Teixeira (2014); Santos e Carvalho (2016); Pinto *et al.*, 2016; Monteiro, (2018) entre outros.

De acordo com vários autores, os antimicrobianos ciprofloxacino e o norfloxacino, entre outras quinolonas, são compostos amplamente utilizados no Brasil e no mundo. Sugerindo que, devido ao alto consumo e fabricação, têm sido constantemente detectados no meio ambiente, como, por exemplo, em corpos d'água (MONTEIRO, M.A., *et al.* 2016; LOCATELLI; SODRÉ; JARDIM, 2011; KULKARNI, P. *et al.*, 2017; BOTTONI, P. *et al.*, 2010), reforçando, assim, os resultados apresentados pelo presente estudo.

Um estudo realizado por Li e colaboradores (2013), mostrou que os efluentes de todas as estações de tratamento avaliadas apresentaram contaminação por antibióticos, advertindo sobre uma contaminação extensiva no país. Além disso, o trabalho mostrou que grande parte dos antibióticos não foi removida pelo tratamento biológico e as diferenças significantes nas concentrações dos fármacos são atribuídas às características do esgoto e do lodo, como também às condições de operação das ETEs e as técnicas de remoção utilizadas (anaeróbia e aeróbia). Entre os antibióticos estudados, a classe das quinolonas foi a mais detectada - encontrada em todas as amostras – seguida pelos macrolídeos e as sulfonamidas. Dessa forma, as altas concentrações de quinolonas encontradas no lodo das ETEs no trabalho de Li e colaboradores (2013) corroboram com os resultados apresentados nos trabalhos de Leal e colaboradores (2012) e de Picó e Andreu (2007). Esses trabalhos mostram o alto potencial de sorção das fluoroquinolonas, confirmando os resultados da presente pesquisa.

Uma nota importante nesse resultado é que na amostra A1, antes do tratamento a concentração do CIP foi $< 100\text{ng/mL}$, enquanto que, após tratamento, foi detectado uma concentração $> 100\text{ng/mL}$. Outra observação interessante, na amostra A3, o antimicrobiano SMZ não foi detectado no efluente bruto, entretanto, foi detectado no efluente tratado. No ambiente, uma vasta gama de moléculas residuais pode interagir entre si, manifestando efeitos aditivos, antagônicos, sinérgicos, etc. influenciado por uma variedade de fatores, como as propriedades físico-químicas da molécula e as condições ambientais (SARMAH *et al.*, 2006).

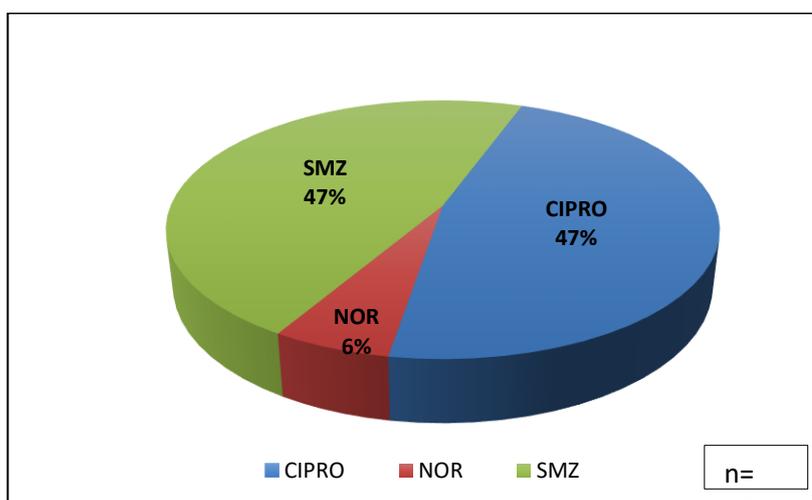
No Brasil, um estudo foi realizado em cinco pontos localizados ao longo da bacia do rio Atibaia, no estado de São Paulo e a maior concentração encontrada de SMZ foi de 109 ng/L (LOCATELLI *et al.*, 2011). Jank e colaboradores (2014)

realizaram um estudo onde avaliaram quatro pontos de amostragem localizados no Arroio Dilúvio em Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul e a concentração máxima encontrada de SMZ foi de 572,0 ng/L. Esses estudos são corroborados pelos estudos apresentados por (BOTTONI *et al.*, 2010; MONTEIRO *et al.* 2016; KULKARNI *et al.*, 2017), reforçando os resultados apresentados pelo presente estudo.

Dentre os fármacos encontrados, o SMZ e o CIPRO foram as substâncias mais identificadas e/ou quantificadas nas amostras analisadas, fazendo parte da classe de sulfonamidas e quinolonas, respectivamente, sendo amplamente utilizada nas medicinas humana e veterinária. O SMZ tem sido a substância mais encontrada em todo o mundo em diferentes tipos de água, por apresentar uma relativa polaridade e persistência. As sulfonamidas são parcialmente metabolizadas e parcialmente excretadas como substâncias inalteradas, o que pode justificar a presença da mesma em ambientes aquáticos (JANK *et al.*, 2014). Pesquisas mostram uma preocupação especial em relação ao antimicrobiano, sulfametoxazol, presente em formulações de largo espectro, quando descartados no meio ambiente podem causar toxicidade biológica, indução da resistência a antibióticos em bactérias patogênicas e genotoxicidade - que pode ser definida como a capacidade de algumas substâncias químicas produzirem alterações genéticas (KIM *et al.*, 2012; WHO, 2011; BOTTONI *et al.*, 2010; MONTEIRO *et al.*, 2016).

A Figura 21 expressa o resultado em percentual dos antibióticos detectados nas amostras analisadas na presente pesquisa.

Figura 21 – Percentual de ocorrência de antimicrobianos na presente pesquisa



Fonte: O autor, 2020.

Observa-se na Figura 21 que os antibióticos CIP e SMZ foram os encontrados em maior percentual (47%).

Ainda que não existam estudos que comprovem os efeitos dos antibióticos sobre a saúde humana pelas exposições ambientais, a propagação de antibióticos no ambiente, a persistência em águas naturais e esgotos, mesmo em baixas concentrações, contribuem para o desenvolvimento e disseminação global da resistência a antibióticos, e ainda podem disseminar genes de resistência no ambiente pelo mecanismo de transferência horizontal de genes, tornando-se um dos desafios mais importantes para o setor saúde no século XXI (BEHERA *et al.*, 2011; BERGLUND, 2015; CARVALHO; SANTOS, 2016; GLASS, 2017; GALLER *et al.*, 2018).

Nesse contexto, a presente pesquisa resume o estado da arte e o conhecimento sobre a ocorrência de antibióticos nos diferentes sistemas ambientais aquosos, proporcionando uma melhor compreensão sobre a poluição aquática por antibióticos e o cenário regulatório da União Europeia, Estados Unidos e Brasil. Além disso, aborda desafios, perspectivas para futuras pesquisas e para estimular a discussão.

5 CONCLUSÃO

O levantamento bibliográfico mostrou artigos científicos, inclusive brasileiros, apontou a ocorrência de antibióticos em matrizes aquáticas e indicam a necessidade de ações para reduzir esse tipo de contaminação.

Ao analisar o aspecto regulatório de poluentes em matrizes aquáticas em diversos países, com um olhar crítico e direcionado aos antibióticos, foi possível observar que está iniciando-se um movimento para exigir o monitoramento de alguns antibióticos na água.

Os Estados Unidos já estão fazendo monitoramento para um antimicrobiano da família dos macrolídeos – a Eritromicina.

A União Europeia descreveu uma nova Diretiva na qual incluiu o monitoramento de três antimicrobianos da família dos macrolídeos – Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina; e ainda incluiu um do grupo das quinolonas – o Ciprofloxacino.

No Brasil, até o momento, não se dispõe de legislação que inclua o monitoramento para nenhum tipo de fármaco nos recursos hídricos.

Nas visitas às quatro ETEs incluídas no presente estudo verificou-se que utilizam o processo de tratamento secundário e foi relatado que há fiscalização por motivo de rotina.

Na análise experimental do presente estudo foram detectados os antibióticos ciprofloxacino, sulfametoxazol e norfloxacino nas amostras analisadas, sendo o ciprofloxacino e o sulfametoxazol os mais detectados.

Por fim, conclui-se que os estudos sobre ocorrência de fármacos no ambiente devem ser ampliados, seus efeitos nocivos devem ser investigados, como também os sistemas de tratamento devem ser aperfeiçoados e adequados. Dessa forma, a legislação deve refletir o progresso científico e técnico e sua revisão é fundamental para proteger a saúde da população e dos ecossistemas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. **Efeitos colaterais incapacitantes e potencialmente permanentes levam à suspensão ou restrições de antibióticos de quinolona e fluoroquinolona.** Amsterdam: EMA, 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>. Acesso em: 10 nov 2019.

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. **Síntese da audiência pública da EMA sobre os antibióticos quinolonas e fluoroquinolonas.** Amsterdam: EMA, 2018a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_pt.pdf. Acesso em: 10 nov 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS (Brasil). Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas / Agência Nacional de Águas, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental. Brasília: ANA, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS (Brasil). Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil 2017: relatório pleno / Agência Nacional de Águas. Brasília: ANA, 2017a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004.** Brasília: ANVISA, 2004.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução nº 174, de 15 de setembro de 2017.** Dispõe sobre a atualização da lista de antimicrobianos registrados na Anvisa. Brasília: ANVISA, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Anuário estatístico do mercado farmacêutico.** Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%25C3%25A1rioEstat%25C3%25ADsticodoMercadoFarmac%25C3%25AAutico-2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>. Acesso em: 8 set 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Antimicrobianos:** principais grupos disponíveis para uso clínico. Quinolonas. Brasília: ANVISA, 2018a. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/quinilonas.htm. Acesso em: 11 jul. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Antimicrobianos:** principais grupos disponíveis para uso clínico. Sulfonamidas. Sulfametoxazol. Brasília: ANVISA, 2018b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas.htm. Acesso em: 11 jul. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Antibióticos:** uso indiscriminado deve ser controlado. Brasília: ANVISA, 2018c. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/uso-indiscriminado-de-antibioticos-deve-ser-controlado/219201. Acesso em: 5 jan. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Antimicrobianos: Bases teóricas e uso clínico**. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_w eb/modulo1/antimicrobianos.htm. Acesso em: 11 nov. 2019.

ANDRADE-EIROA, A. *et al.* "Solid-phase extraction of organic compounds: a critical review. part ii". **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 80, p. 655–667, 2016.

ANDRIEU, M. *et al.* Ecological risk assessment of the antibiotic enrofloxacin applied to Pangasius catfish farms in the Mekong Delta, Vietnam, 2015. *Chemosphere* 119, 407e414.

AQUINO, S.F.; BRANDT, E.M.F.; CHERNICHARO, C.A.L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Eng. Sanit. Ambient.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p.187-2. 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 12808:2016**: classifica os resíduos de serviços de saúde quanto à sua natureza e riscos ao meio ambiente e à saúde pública, para que tenham gerenciamento adequado. Rio de Janeiro, 2016.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Guia INTERFARMA 2019**. São Paulo: INTERFARMA, 2019. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2020.

AUSTRÁLIA. Australian Government. Department of Health. **National Return and Disposal of Unwanted Medicines (RUM)**. Austrália, 2020. Disponível em: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/nmp-prescribers-return.htm>. Acesso em: 04 abr. 2020.

BARANCHESHME, F.; MUNIR, M. Strategies to combat antibiotic resistance in the wastewater treatment plants. **Front. Microbiol.**, v. 8, p. 2603, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02603.

BAPTISTUCCI, C. B. **Degradação do antibiótico ciprofloxacina em solução aquosa por meio de processo oxidativo avançado baseado em ozônio**. 2012. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Departamento de Engenharia Química. São Paulo: USP, 2012.

BEHERA, S. K.; KIM, H. W.; OH, J.; PARK, H. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city Korea. **Science of the total environment.**, v. 409, p. 4351-4360, 2011.

BERGLUND, B. Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. **Infect Ecol Epidemiol.**, v. 5, p. 28564, 2015. DOI:10.3402/iee.v5.28564

BILA, D.M; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova* 2003; 26(4):523-530.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores Endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, v. 30, n. 3, 651–666, 2007.

BJÖRN, P.; MALIN, I.; H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*, v. 360, p. k678, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k678.

BLAIR, J. M. *et al.* Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*, v. 13, p. 42-51, 2015.

BLOCK, J.P. *et al.* Early Antibiotic Exposure and Weight Outcomes in Young Children. *Pediatrics.*, v. 142, n. 6, p. e20180290, 2018.

BOUND, J. P.; VOULVOULIS, N. Pharmaceuticals in the aquatic environment—a comparison of risk assessment strategies. *Chemosphere*, v. 56, p. 1143 – 1155, 2004.

BOUND, J.P., VOULVOULIS, N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Perspect*, v. 113, p. 1705-1711, 2005.

BOUND, J.P.; VOULVOULIS N. Predicted and measured concentrations for selected pharmaceuticals in UK rivers: Implications for risk assessment. *Water Res.*, v. 40, p. 2885-2892, 2006.

BOXALL, A.B. *et al.* Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect*, v. 120, n. 9, p. 1221-1229, 2012.

BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILOLO, A.B. Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological & Environmental Chemistry*, v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.

BRASIL. Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. *In*: COLETÂNEA de legislação ambiental. 6. ed. 2007.

BRASIL. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998.** Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, 1998.

BRASIL. **Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010.** Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998.

BRASIL. **Resolução ANVISA RDC n. 306, de 7 de dezembro de 2004.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA no 357, de 17 de março de 2005. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA no 358, de 29 de abril de 2005a. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 63-65, 2005.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil, 1988. *In*: COLETÂNEA de legislação ambiental. 6. ed. 2007.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Programa Nacional de capacitação de gestores ambientais**: módulo específico licenciamento ambiental de estações de tratamento de esgoto e aterros sanitários. Brasília: MMA, 2009.

BRASIL. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 430 de 13 de maio de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF Brasília, DF, 16 maio 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011a. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 266, 2011.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento. **Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento**: 24^o diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos – 2018. Brasília: SNS/MDR, 2019. 180 p.

BRENNER, C.G.B. **Antimicrobiais sulfametoxazol e trimetoprina em efluentes hospitalar**: determinação, degradação através de eletrocoagulação e identificação de subprodutos e metabólitos. 2009. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2009.

CANADÁ. British Columbia Post-Consumer Pharmaceutical Stewardship Association. PCPSA Program Plan. **Provincial Program to assist in the collection, transportation and disposal of unused or expired medications from the public**. PCPSA, 2006.

CARLSEN, E. *et al.* Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **BMJ**, v. 305, n. 6854, p. 609–13, 1992.

CARVALHO, EV; FERREIRA, E; M, L; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 22, n.1-2, p. 1-8, 2009.

CARVALHO, I.T.; SANTOS, L. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. **Environment International**, v. 94, p. 736–757, 2016.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Maiores ameaças e dados. Relatório de Ameaças AR 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Acesso dez 2019.

COMISSÃO EUROPEIA. **A água e o ambiente**: proposta para reduzir os riscos de poluição da água. Bruxelas: CE, 31 jan. 2012. Disponível em: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/pt/IP_12_88. Acesso em: 11 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. **Programa de Ação Ambiental para 2020**. Bruxelas: CE, 2018. Disponível em: <https://ec.europa.eu/environment/action-programme/>. Acesso em: 11 jan 2020.

CHEN, Y. *et al.* Occurrence, Distribution, and Risk Assessment of Antibiotics in a Subtropical River-Reservoir System. **Water**, v. 10, n. 2, p. 104-120, 2018.

COMISSÃO EUROPEIA. **Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente**. Bruxelas: CE, 2019. (COM(2019) 128 final). Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>. Acesso em: 11 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. Decisão nº 2455/2001/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2001, que estabelece uma lista das substâncias prioritárias no domínio da política de água e altera a Diretiva 2000/60/CE. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, L331, p. 1-3, 2001. Disponível em: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/309e2a94-6831-4bac-b15b-a9cac54cbae0/language-pt>. Acesso em: 15 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. Decisão da Comissão 2002/657/CE, de 12 de agosto de 2002. Dá execução ao disposto na Diretiva 96/23/CE do Conselho relativa ao desempenho de métodos analíticos e à interpretação de resultados. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, L221, p. 8-36, 17 ago. 2002.

COMISSÃO EUROPEIA. Decisão de Execução da Comissão (UE) 2015/495, de 20 de março de 2015, que estabelece uma lista de substâncias Vigilância a nível da União no domínio da política da água nos termos da Diretiva 2008/105 / CE do Parlamento Europeu e do Conselho. **Jornal Oficial da União Europeia**, L78, p. 40-42, 2015. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0495&from=EN>. Acesso em: 15 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. Decisão de Execução (UE) 2018/840 da Comissão, de 5 de junho de 2018, que estabelece uma lista de vigilância das substâncias a monitorizar a nível da União no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, e que revoga a Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão [notificada com o número C(2018) 3362]. **Jornal Oficial da União Europeia**, L141, p. 9-12, 2018. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840&from=PT>. Acesso em: 15 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. **Plano de Ação Europeu «Uma Só Saúde» contra a Resistência aos Agentes Antimicrobianos (RAM)**. Bruxelas: CE, 2017. (COM(2017) 339 final). Disponível em:

<https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/PT/COM-2017-339-F1-PT-MAIN-PART-1.PDF>. Acesso em: 15 jan 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. **Proposta de diretiva do parlamento europeu e do conselho que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água**. Bruxelas: CE, 2012. (COM(2011) 876 final 2011/0429 (COD)). Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2011:0876:FIN:EN:PDF>. Acesso em: 18 jan 2020.

COMPANHIA ESTADUAL DE ÁGUAS E ESGOTO (Rio de Janeiro). **Estação de Tratamento Alegria**. Rio de Janeiro: CEDAE, 2018. Disponível em: <http://www.cedae.com.br/ETE>. Acesso em: 10 out. 2018.

DAMSTRA, T. *et al.* **Global assessment of the: state of the science of endocrine disruptors**. Geneva: World Health Organization, 2002. (WHO Publication, WHO/PCS/ EDC/02.2).

DAUGHTON, C.G; RUHOY, I.S. Green pharmacy and pharm ecovigilance: prescribing and the planet. **Expert Rev Clin Pharmacol.**, v. 4, p. 211-32, 2011.

DU, J. *et al.* Occurrence and abundance of tetracycline, sulfonamide resistance genes, and class 1 integron in five wastewater treatment plants. **Environ Sci Pollut Res**, v. 21, p. 7276, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2613-5>. Acesso em: 5 nov 2018.

DUONG, H.A. *et al.* Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. **Chemosphere**, v. 72, p. 968-973, 2008.

EMMANOUIL, A; RAOULT, D. Gut. Microbiota modifications and weight gain in early life. **Human Microbiome Journal**, v. 7, n. 8, p.10-14, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.01.002>.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **Alerta para aumento do risco de rupturas ou lágrimas na aorta com antibióticos contendo fluoroquinolona em certos pacientes**. New Hampshire: FDA, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-del-aumento-en-el-riesgo-de-rupturas-o-desgarros-en-la-aorta-con-los>. Acesso em dez 2019.

FALQUETO, E; CYNAMON, K., D.; ASSUMPÇÃO, R.F. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.15 supl. 2, 2010.

FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS. **Consumo de Medicamentos no Brasil: a tênue linha entre o remédio e o veneno por Rilke Novato**. São Paulo: FENAFAR, 2015. Disponível em: <http://fenafar.org.br/fenafar/index.php/item/7966-o-consumo-de-medicamentos-no-brasil-a-t%C3%AAnue-linha-entre-o-rem%C3%A9dio-e-o-veneno-por-rilke-novato>. Acesso em: 18 out. 2017.

FENT, K.; WESTON, A.A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquat. Toxicol.**, v. 76, n. 2, p. 122-159, 2006. DOI: 10.1016/j.aquatox.2005.09.009.

FENT, K. Progestins as endocrine disrupters in aquatic ecosystems: Concentrations, effects and risk assessment. **Environ Int.**, v. 84, p. 115-130, 2015. DOI:10.1016/j.envint.2015.06.012.

FIOREZE, M.; SANTOS, E.P.; SCHMACHTENBERG, N. Processos oxidativos avançados: fundamentos e aplicação ambiental. Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental. **REGET**, v. 18, n. 1, p. 79-91, abr. 2014. e-ISSN 2236 1170.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Produtos químicos causam efeitos ainda desconhecidos**. São Paulo: FAPESP, 2010. Disponível: <https://bv.fapesp.br/namidia/noticia/40056/produtos-quimicos-causam-efeitos-ainda/>. Acesso em: 9 set. 2017.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Contaminação emergente**. Edição 230, abr. 2015. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2015/04/10/contaminacao-emergente/>. Acesso em: 10 out. 2018.

GALLER, H. *et al.* Multiresistant Bacteria Isolated from Activated Sludge in Austria. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 3, p. 479, 2018. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph15030479>.

GAO, L. *et al.* Occurrence of antibiotics in eight sewage treatment plants in Beijing, China. **Chemosphere**, v. 86, p. 665-671, 2012.

GIL, E. S.; MATHIAS, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químico-farmacêuticos. **Rev. Eletrônica de Farmácia**, Mato Grosso do Sul, v. 2, 2005.

GLASSMEYER, S.T. *et al.* Práticas de descarte de medicamentos residenciais indesejados nos Estados Unidos. **Meio Ambiente Internacional**, v. 35, n. 3, p. 566-572, abr. 2009. DOI: 10.1016 / j. envint.2008.10.007.

GLOBAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM. **Report**: early implementation 2016-2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

GONÇALVES, E.S. Entrevista: Associação Brasileira de Química. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 50., 2011. **RQI**, São Luís, 2011. Disponível em: <http://www.abq.org.br/rqi/2013/738/RQI-738-pagina4-Contaminantes-Emergentes.pdf>. Acesso em: 03 set. 2015.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, p. 667-679, 2010.

HO, C.S. *et al.* Espectrometria de massa com ionização por electrospray: princípios e aplicações clínicas. **Clin Biochem Rev.**, v. 24, n. 1, p. 3-12, 2003.

HUERTA, B.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S; BARCELÓ, D. Pharmaceuticals in biota in the aquatic environment: analytical methods and environmental implications. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 404, n. 9, p. 2611–24, 2012.

INTERAGENCY COORDINATION GROUP ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. **Não podemos esperar**: garantir o futuro contra infecções resistente a drogas. IACG, 2019. Disponível em: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_ES.pdf?ua=1. Acesso em nov. 2019.

IBGE. **Pesquisa Nacional de Saneamento básico**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/0000000105.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2018.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS FARMANGUINHOS. **Estação de Tratamento de Efluentes**. Rio de Janeiro: Farmanguinhos, 2020. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/2020/02/estacao-de-tratamento-de-efluentes/?print=print>. Acesso em: 28 maio 2020.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **DZ-0215.R-4 - Diretriz de controle de carga orgânica biodegradável em efluentes líquidos de origem sanitária**. Rio de Janeiro: INEA, 2007. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/10/DZ-0215.R-4.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2020.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **DZ-0205.R-6 - Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial**. Rio de Janeiro: INEA, 2007. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/10/DZ-0205.R-6-.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2020.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **NT-202.R-10**: critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos. Rio de Janeiro: INEA, 1986. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2018/12/NT-202-R-10.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2020.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **NT-213.R-4**: critérios e padrões para controle da toxicidade em efluentes líquidos industriais. Rio de Janeiro: INEA, 1990. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/NT-0213.R-4.pdf>. Acesso em mar. 2020.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **Resolução CONEMA nº 86, de 07 de dezembro de 2018**. Dispõe sobre critérios e padrões para controle da ecotoxicidade aguda em efluentes líquidos. Rio de Janeiro: INEA, 2018. Disponível em <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/01/NOP-INEA-08.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2020.

JANK, L. *et al.* Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes insurface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance

liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1013-1037, 2014.

JARDIM, W. Água de 20 capitais têm ‘contaminantes emergentes’. **Jornal da Unicamp**, Campinas, ano 2013, n. 576, set. 2013. Disponível em: http://www.unicamp.br/unicamp/sites/default/files/jornal/paginas/ju_576_pagina_03_web.pdf. Acesso em: 08 set. 2015.

KEBARLE, P.; HO, Y. **Electrospray ionization mass spectrometry**. New York: Wiley, 1997, p. 3-63.

KIDD, K.A. *et al.* Colapso de uma população de peixes após exposição a estrogênio sintético. **PNAS**, v. 104, n. 21, p. 8897-8901, 2007.

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.

KIM, T.H. *et al.* Degradation and toxicity assessment of sulfamethoxazole and chlortetracycline using electron beam, ozone and UV. **J Hazard Mater**, v. 227-228, p. 237-242, 2012.

KLAMERTH, N. *et al.* Photo-Fenton and modified photo-Fenton at neutral pH for the treatment of emerging contaminants in wastewater treatment plant effluents: A comparison. **Water Research**, v. 47, p. 833-840, 2013.

KOLEVA, P.T; BRIDGMAN, S.L; KOZYRSKYJ, A.L. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2237-60, 2015. DOI 10.3390/nu70422378.

KULKARNI, P. *et al.* Antibiotic Concentrations Decrease during Wastewater Treatment but Persist at Low Levels in Reclaimed Water. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 14, p. 668, 2017.

KUMMERER, 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, n. 1, p. 57-75, 2010. DOI:10.1146/annurev-environ052809-161223.

KÜSTER, A; ADLER, N. Farmacêutica no meio ambiente: evidência científica de riscos e sua regulamentação. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**, v. 369, n. 1656, p. 20130587. DOI 10.1098 / rstb.2013.0587.

KUSTURICA, M. P. *et al.* Storage and disposal of unused medications: knowledge, behavior, and attitudes among Serbian people. **Int J Clin Pharm**, v. 34, p. 604–610. DOI:10.1007/s11096-012-9652-0

LAGES, A.S. **Presença ambiental de resíduos de fármacos**: fontes, concentrações, efeitos potenciais e formas de tratamento. Dissertação (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2011.

LEAL, R. M. P. *et al.* Occurrence and sorption of fluoroquinolones in poultry litters and soils from São Paulo State, Brazil. **Science of The Total Environment**, v. 432, p. 344-349, 2012.

LEMAS, D.J. *et al.* Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. **Semin Fetal Neonatal Med.**, v. 21, n. 6, p. 406-9, 2016. DOI 10.1016/j.siny.2016.04.013.

LI, W. *et al.* Occurrence, distribution and potential affecting factors of antibiotics in sewage sludge of wastewater treatment plants in China. **Sci Total Environ.**, v. 445-446, p. 306-313. DOI:10.1016/j.scitotenv.2012.12.050.

LIMA, D.R.S *et al.* Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Eng. Sanit Ambient**, v.22, n. 6, p. 1043-1054, nov./dez. 2017.

LOCATELLI, M.A.F. **Avaliação da presença de antibióticos e drogas ilícitas na bacia do Rio Atibaia**. 2011. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP, 2011.

MARCELINO, R.B.P. **Aplicação de processos oxidativos avançados para o tratamento de efluente da produção de antibióticos**. 2014. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Belo Horizonte, 2014.

MARCHANT, Jo. When antibiotics turn toxic: researchers are asking why fluoroquinolone drugs cause rare, disabling side effects. **NATURE**, v. 555, n. 431, 2018.

MARTINEZ, J.L. Poluição ambiental por antibióticos e por determinantes da resistência a antibióticos. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 11 , p. 2893-2902, 2009.

MEDHI, B.; SEWAL, R. K. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. **Indian Journal of Pharmacology**, 2012. DOI:10.4103/0253-7613.100363.

MELO, S. A. S. *et al.* Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, p. 188-199, 2009.

MICHAEL, I. *et al.* Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. **Water research**, v. 47, p. 957 e 995 (2013). Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30029118>. Acesso em: 7 jun 2019.

MOLDOVAN, Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. **Chemosphere**, v. 64, p. 1808-1817, 2006.

MONTAGNER, C.C.; VIDAL, C.; ACAYABA R.D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Quim. Nova**, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

MONTEIRO, M.A. *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. 230-241, 2016.

MONTEIRO, M. A. **Resíduos de antimicrobianos em águas no estado do rio de janeiro**: determinação e efeitos ecotoxicológicos. 2018. 183 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós Graduação e Pesquisa de Engenharia, Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Rio de Janeiro, 2018.

MONTEIRO, M.A. *et al.* Development and Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods for Determination of Beta-Lactams, Macrolides, Fluoroquinolones, Sulfonamides and Tetracyclines in Surface and Drinking Water from Rio de Janeiro, Brazil. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 29, n. 4, p. 801-813, 2018a.

MOREIRA, J.C., GONÇALVES, E. S., BERETA, M. Contaminantes emergentes. **Revista Química Industrial**, v. 81, n. 738, p. 4-13, 2013.

MOREIRA, J.C. Entrevista: Associação Brasileira de Química. CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 51. **RQI**, São Luís, 2011. Disponível em: <http://www.abq.org.br/rqi/2013/738/RQI-738-pagina4-Contaminantes-Emergentes.pdf>. Acesso em: 03 set. 2015.

NETWORK of reference laboratories, research centers and related organisations for monitoring of emerging environmental substances. **NORMAN**, 2018. Disponível em: <https://www.norman-network.net/?q=node/19>. Acesso em: 16 out. 2018.

NIEMUTH, N.J; KLAPER, R.D. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. **Chemosphere.**, v. 135, p. 38-45, 2015.

NUNES, B.; **Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas. CAPTAR, ciência e ambiente para todos**, Portugal, v. 2, n. 1, p. 10-19, 2010.

OLIVEIRA, N.R. *et al.* Revisão dos dispositivos legais e normativos internacionais e nacionais sobre gestão de medicamentos e de seus resíduos. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 8, p. 2939-2950, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Antibiotic resistance**. Genebra: OMS, 2018. Disponível: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Acesso em: 25 out. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **O futuro dos antibióticos depende de todos nós**. Washington, D.C.: OPAS, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2019/11/18/default-calendar/world-antibiotic-awareness-week-2019>. Acesso em: 18 nov. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (Brasil). **Estudo mostra alta concentração de antibióticos nas águas de rios do mundo**. OMS, 2019. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/estudo-mostra-alta-concentracao-de-antibioticos-nas-aguas-de-rios-do-mundo/>. Acesso em: 15 nov. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo**. Washington, D.C.: OPAS, 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra./index.php?option=com_content&view=article&id=5592:nov-os-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812. Acesso em: 18 jun. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. OPAS/OMS, 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812. Acesso em: 18 jun. 2018.

ONU-MEIO AMBIENTE. **Nova lei para substâncias químicas é tema de debate entre ONU, governo e sociedade civil**. 2018. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/nova-lei-para-substancias-quimicas-e-tema-de-debate-entre-onu-governo-e-sociedade-civil/>. Acesso em: 15 nov. 2018.

PAL, A. *et al.* Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. **The Science of the total environment**, v. 408, n. 24, p. 6062-9, 2010.

PANDITI, V. R.; BATCHU, S. R.; GARDINALI, P. R. Online solid-phase extraction–liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry determination of multiple classes of antibiotics in environmental and treated waters. **Anal Bioanal Chem**, v. 405, p.5953–5964, 2013.

PASTERNAK, B; INGHAMMAR, M; SVANSTRÖM, H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. **BMJ**, v. 360, p. k678, 2018. DOI:10.1136/bmj.k.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução a espectroscopia**. 4. ed. São Paulo, 2010.

PICÓ, Y.; ANDREU, V. Fluoroquinolones in soil – risks and challenges. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, p. 1287-1299, 2007.

PINTO, L.H. *et al.* Toxicidade ambiental de efluentes advindo de diferentes laboratórios de uma farmácia magistral. **Rev. Ambient. Água**, Taubaté, v. 11 n. 4, 2016.

QUADRA, G.R. *et al.* Os produtos farmacêuticos atingem e afetam os ecossistemas aquáticos no Brasil? Uma revisão crítica dos estudos atuais em um país em desenvolvimento. **Environ Sci Pollut Res**, v. 24, p. 1200-1218, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7789-4>.

REGITANO, J.B.; LEAL, R.M.P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 34, p. 601-616, 2010.

RIO Faria-Timbó. *In*: WIKIPÉDIA: a enciclopédia livre. Wikimedia, 2018. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Rio_Faria-Timb%C3%B3. Acesso em: 03 nov. 2019.

RIZZO, L. *et al.* Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. **Sci Total Environ**, v. 447, p. 345-360, 2013. DOI:10.1016/j.scitotenv.2013.01.032.

RODRIGUES, A.R.A. **Resíduos farmacêuticos no ambiente**. Dissertação (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas) - Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2013.

RODRIGUES-SILVA *et al.* Ocorrência e degradação de quinolonas por processos oxidativos avançados. **Quim. Nova**, v. 37, n. 5, p. 868-885, 2014.

ROMÃO, W. **Novas aplicações da espectroscopia de massas em química forense**. Tese (Doutorado em Química Analítica) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas 2010.

RUM. Collection 2010–2011. Cheltenham, The National Return and Disposal of Unwanted Medicine Limited, Returning Unwanted Medicine Project (2011). Disponível em: <http://www.returnmed.com.au/collections>. Acesso em: 13 nov. 2019.

SANTOS, L. H. M. L. M. *et al.* Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, p. 45-95, 2010. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100.

SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B.A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, p. 725-759, 2006.

SCHWARTZ, B.S. *et al.* Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. **Int J Obes**, Londres, v. 40, n. 4, p. 615-621, 2016. DOI:10.1038/ijo.2015.218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486756/>. Acesso em: 21 jan. 2020.

SILVA, C.G.A.; COLLINS, C.H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora. 2012.

SODRÉ, F.F. *et al.* Identificação e quantificação de interferentes endócrinos em águas voltadas ao consumo humano provenientes de diferentes mananciais paulistas. **Microchemical Journal**, v. 96, n. 1, p. 92-98, 2010.

SHIMIZU, A. *et al.* Ubiquitous occurrence of sulfonamides in tropical Asian waters. **Sci. Total Environ.**, v. 452-453, p. 108 e 115, 2013.

STARLING, M.C.V.M.; AMORIM, C.C.; LEÃO, M.M.D. Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. **Journal of Hazardous Materials**, 2018.

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.

TAKASU, H. *et al.* Fluoroquinolone (FQ) contamination does not correlate with occurrence of FQ-resistant bacteria in aquatic environments of Vietnam and Thailand. **Microb. Environ.**, v. 26, p. 135e143, 2011.

TAMBOSI, J. L. *et al.* Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). **Química Nova**, São Paulo, v. 33, p. 411-420, 2010.

TEIXEIRA, D.C. **Avaliação da remoção de norfloxacino de amostras aquosa utilizando a ozonização [manuscrito]**. Minas Gerais, 2014. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Minas Gerais, 2014.

TELEOSIS INSTITUTE. **Medicine take back locations**. Berkeley, CA: Teleosis Institute, 2009. Disponível em: <http://www.teleosis.org/gpp-locations.php>. Acesso em: 03 jun 2018.

THAI, P. K. *et al.* Occurrence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in effluents of pharmaceutical manufacturers and other sources around Hanoi. **Vietnam**, 2018.

TONG, A. Y. C.; PEAKE, B. M.; Braund, R. Disposal practices for unused medications around the world. **Environment International**, v. 37, n. 1, p. 292-8, 2011. DOI:10.1016/j.envint.2010.10.002.

UNESCO. United Nations World Water Assessment Programme. **Relatório mundial das Nações Unidas sobre desenvolvimento dos recursos hídricos - WWDR 2017: águas residuais – o recurso inexplorado**. Itália: UNESCO, 2017.

UNIÃO EUROPÉIA. Diretiva 2000/60/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de outubro de 2000, estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água. *In*: UNIÃO EUROPÉIA. **EUR-lex**, 2000. (JO L 327 de 22.12.2000, p.1). Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000L0060-20141120&from=EN>. Acesso em: 15 mai 2018.

UNIÃO EUROPÉIA. Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água, que altera e subsequentemente revoga as Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho, e que altera a Directiva 2000/60/CE. **Jornal Oficial da União Europeia**, Bruxelas, L

348/84, 2008. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32008L0105>. Acesso em: 15 mai 2018.

UNIÃO EUROPÉIA. Diretiva 2013/39/UE do parlamento europeu e do conselho, de 12 de agosto de 2013. Altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água. **Jornal Oficial da União Europeia**, Bruxelas, 2013. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=bg>. Acesso em: 21 jan 2019.

UNIÃO EUROPÉIA. **Resistência antimicrobiana**: ação da UE contra a resistência antimicrobiana. UE, 2018. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en. Acesso em: 9 dez 2019.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **History of the Clean Water Act**. Washington, D.C.: EPA, 2018. Disponível em: <https://www.epa.gov/laws-regulations/history-clean-water-act>. Acesso em: 18 out. 2018.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Contaminant Candidate List 4-CCL 4**. Washington, D.C.: EPA, 2018a. Disponível em: <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>. Acesso em: 18 maio 2018.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Fourth Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR 4)**. Washington, D.C.: EPA, 2018b. Disponível em: <https://www.epa.gov/dwucmr/fourth-unregulated-contaminant-monitoring-rule>. Acesso em: 08 jul. 2018.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Basic Information on the CCL and Regulatory Determination**. Washington, D.C.: EPA, 2019. Disponível em: <https://www.epa.gov/ccl/basic-information-ccl-and-regulatory-determination>. Acesso em: 08 jul 2019.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Contaminant Candidate List 4-CCL 4**. Washington, D.C.: EPA, 2020. Disponível em: <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>. Acesso em: 9 jan 2020.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Desafio do Dia da Terra de 2008 dos Grandes Lagos da EPA**: uma receita para os Grandes Lagos saudáveis. USEPA, 2020. Disponível em: https://archive.epa.gov/epapages/newsroom_archive/newsreleases/d48f2ad96ec624e38525740b003aee57.html. Acesso em: 9 jan 2020.

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, mç2012.

VO, T.D.H. *et al.* Investigation of antibiotics in health care wastewater in Ho Chi Minh city, **Vietnam. Environ. Monit. Assess.**, v. 188, p. 686, 2016.

WANDERLEY FILHO, P.A.D.W.; FERREIRA, A.M.V. Antibióticos nas fases iniciais da vida: um precursor da obesidade infantil. **Rev. Port. Saúde e Sociedade**, v. 4, n. 1, p. 1028-1054, 2019.

WATKINSON, A. J. *et al.* The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. **The Science of the Total Environment**, v. 407, n. 8, 2711-23, 2009. DOI:10.1016/j.scitotenv.2008.11.059.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 4. ed. Geneva: WHO, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmaceuticals in drinking-water**. Geneva: WHO, 2012. p. 1–52.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Plano de ação global sobre resistência antimicrobiana**. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>. Acesso em: 11 nov 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018. early implementation**. Geneva: WHO, 2018. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/. Acesso em: 11 nov. 2019.

WILSON, K.; WALKER, J. **Principles and techniques of biochemistry and molecular biology**. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.

ZHOU, J.L. *et al.* Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. **J Hazard Mater**, v.166, p. 655-61, 2009.

ZORITA, S.; MARTENSSON, L.; MATHIASSEN, L. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. **Science of the total environment**, v. 407, p. 2760-2770, 2009.

APÊNDICE A – CARTA DE ANUÊNCIA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaro estar ciente da realização do projeto de pesquisa intitulado **"POLUENTES EMERGENTES: UMA ABORDAGEM CRÍTICA ACERCA DOS ASPECTOS JURÍDICOS, SOCIAIS E AMBIENTAIS À LUZ DA LEGISLAÇÃO BRASILEIRA"** que faz parte da tese de doutorado da aluna Neusa Maria Castelo Branco, do Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS/FIOCRUZ, sob a orientação dos professores doutores Célia Maria Carvalho Pereira Araújo Romão e André Luis Mazzei Albert.

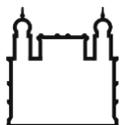
Este projeto tem como objetivo analisar e discutir, através de uma abordagem crítica e científica, a legislação ambiental dos três níveis de governo (Federal, Estadual e Municipal) em relação aos resíduos de medicamentos e pesquisar Antibiótico em efluente de Estação de Tratamento de Esgoto.

Declaro estar ciente de que será realizada uma entrevista *in loco* com aplicação de questionário e que ocorrerá a coleta de amostras do efluente.

Declaro, ainda, que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares e, portanto, autorizo a participação em entrevista e a coleta de amostras de efluentes.

Estação de Tratamento de Esgoto (ETE)

APÊNDICE B – ROTEIRO PARA ENTREVISTA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



ROTEIRO PARA ENTREVISTA

Nº: _____

1. Identificação da Estação de Tratamento de Esgoto

Nome: _____

Endereço: _____

Responsável: _____

2. Entrevistado (a):

Nome: _____

Formação profissional: _____

Cargo na ETE: _____

E-mail: _____

3. Localização da ETE:

() Urbana - Área: () Industrial () Residencial () Comercial () Mista

() Outra. Especificar: _____

() Rural

Abrangência (bairros; localidades; distritos): _____

4. Equipe:

Número de funcionários: _____

5. Tipo de tratamento:

- () Reator anaeróbio de fluxo ascendente: também conhecido por reator anaeróbio de manta de lodo e pelas siglas UASB (do inglês Upflow Anaerobic Sludge Blanket), Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente – RAFA e Reator Anaeróbio de Leito Fixo – RALF.
- () Lodo ativado convencional
- () Lodo ativado aeração prolongada
- () Reator UASB seguido de lodo ativado: combina uma primeira etapa anaeróbia (UASB), com uma segunda etapa aeróbia, utilizando o tradicional processo de lodos ativados.
- () Reator UASB seguido de filtro percolador: combina uma primeira etapa anaeróbia (UASB) com uma etapa aeróbia, através do uso de um filtro percolador, conhecido como “Trickling Filter”.
- () Reator UASB seguido de flotação: combina uma primeira etapa anaeróbia (UASB) com uma etapa físico-química, em tanque de flotação.
- () Lagoa facultativa seguida de lagoa de estabilização (células polimento/maturação).
- () Reator UASB seguido de lagoas aeradas: combina uma primeira etapa anaeróbia (UASB) com a tecnologia de lagoas aeradas em série, apresentando taxas de aeração decrescentes.
- () Lagoa anaeróbia seguida de lagoa facultativa: também conhecida como sistema australiano; na primeira lagoa, onde predomina o processo anaeróbio, ocorre a retenção e a digestão anaeróbia do material sedimentável e, na segunda, com processo aeróbio.
- () Lagoa aerada seguida de lagoa de decantação: quando não se dispõe de área suficiente para a implantação de sistemas de lagoas de estabilização naturais, mas se aerada dispõe ainda de área considerável, podem-se utilizar sistemas constituídos por lagoa seguida por lagoa de decantação.

Vazão máxima de tratamento: _____(L/s)

Vazão *per capita*: _____ (l/habitante dia)

Corpo receptor: _____

6. Monitoramentos

Do Esgoto Bruto (entrada)

Parâmetros:

Res. CONAMA 430/11

Periodicidade: _____

Outros:

Periodicidade: _____

Do Esgoto Bruto tratado (saída)

Parâmetros:

Res CONAMA 430/11

Periodicidade: _____

Outros:

Periodicidade: _____

Do Corpo receptor

Parâmetros:

Res. CONAMA 357/05

Periodicidade: _____

Outros:

Periodicidade: _____

Existe um plano de contingência ou emergência?

Sim

Não

A ETE já realizou alguma pesquisa/dosagem de antibióticos:

Sim

Não

Em caso positivo: Qual o antibiótico: _____

Quando: _____

Motivo: _____

7. Fiscalização

Recebe fiscalização? () Sim () Não

Em caso positivo. Qual é o(s) órgão fiscalizador (es)

Motivo da fiscalização: () rotina () a pedido da própria ETE () denúncia

() Outro.

Especificar: _____

Periodicidade: _____

Última fiscalização: _____

Legislações empregadas pelos fiscais durante a fiscalização:

Principais pontos fiscalizados:

Deseja acrescentar outras informações que sejam pertinentes ao assunto em questão?

() Sim

() Não

Em caso positivo quais:
