



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

LAILA BEATRIZ DA SILVA BARROS LIMA

**AVALIAÇÃO DOS IMPACTOS CAUSADOS PELA CONTAMINAÇÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS POR FÁRMACOS**

RECIFE/PE

OUTUBRO/2022

LAILA BEATRIZ DA SILVA BARROS

**AVALIAÇÃO DOS IMPACTOS CAUSADOS PELA CONTAMINAÇÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS POR FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Engenharia Química da Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito parcial à
obtenção do grau em Engenharia Química.

Orientador: Profa. Maria de Los Angeles Perez Fernandez Palha.

Recife
2022

da Silva Barros Lima, Laila Beatriz.

**AVALIAÇÃO DOS IMPACTOS CAUSADOS PELA CONTAMINAÇÃO
DOS RECURSOS HÍDRICOS POR FÁRMACOS / Laila Beatriz da Silva
Barros Lima. - Recife, 2022.**

46 : il., tab.

Orientador(a): Maria de Los Angeles Perez Fernandez Palha
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, Engenharia Química -
Bacharelado, 2022.

1. Fármacos. 2. Recalcitrantes. 3. Meio Ambiente. 4. Água. I. Perez
Fernandez Palha, Maria de Los Angeles. (Orientação). II. Título.

620 CDD (22.ed.)

LAILA BEATRIZ DA SILVA BARROS LIMA

**AVALIAÇÃO DOS IMPACTOS CAUSADOS PELA CONTAMINAÇÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS POR FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Engenharia Química da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial à obtenção do
grau em Engenharia Química.

Aprovado em: 28/10/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria de Los Angeles P. Fernandez Palha (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Sônia Sousa M. C. de Albuquerque (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

MSc. Gisely A. Silva (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

“A autodisciplina tem um efeito maior no desempenho acadêmico do que o talento intelectual.” - Charles Duhigg

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por tudo que ele tem me proporcionado e por ter me sustentado até aqui, por nunca ter me abandonado e por estar sempre em minha mente mostrando-me a cada momento que tudo nesta vida é possível se estiver de acordo com seus planos.

Aos meus pais que são meu alicerce familiar e me ajudaram em todas as etapas da minha graduação. As pessoas que mais estiveram comigo, me estimularam e confiaram em mim desde que iniciei o curso de Engenharia Química. Quero agradecer por todo amor e por todo incentivo.

Aos meus amigos que me apoiaram de diversas formas e me estimularam a continuar, me dando suporte, incentivo e me proporcionando parte de suas experiências para que eu utilizasse como impulso para seguir em frente.

Por fim, à professora Maria de Los Angeles por ser mais que uma docente, por ser uma amiga, uma pessoa de alma ímpar e de uma empatia admirável, por ter me ajudado tanto nessa jornada de finalização do curso. Agradeço por sua disponibilidade, paciência, conhecimento e apoio durante o processo de orientação deste trabalho de conclusão de curso, juntamente com a Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

RESUMO

A deterioração da qualidade da água ocasiona diversos impactos ambientais como o aumento de doenças e a modificação da biodiversidade. Quanto mais poluídos forem os recursos hídricos, que são finitos, maiores serão os custos para o tratamento deles. Além de causar impactos na saúde dos seres humanos, as águas contaminadas podem interferir gradualmente na fauna e na flora de diferentes regiões. Isso se dá devido à disseminação de substâncias descartadas no meio ambiente sem um tratamento adequado, pois quase sempre passam imperceptíveis em testes comuns utilizados em estações de tratamento de esgoto ou estação de tratamento de água. Este trabalho teve como objetivo fazer um levantamento teórico para avaliar a qualidade das águas e identificar substâncias, ditas emergentes, que não são detectadas pelas análises usuais e que causam danos à saúde e ao ambiente. Os objetivos específicos tratam de detectar fármacos recalcitrantes, identificar a presença de substâncias que não são detectadas por exames usuais e apresentar métodos de tratamento que diminuam os impactos dos poluentes identificados nos estudos. A metodologia utilizada consistiu na análise da literatura sobre o estudo em questão, de forma a se ter um panorama a respeito da qualidade da água frente a drogas emergentes e seus possíveis tratamentos. Por fim, é feita uma análise sobre as possíveis soluções, como a utilização de micro-organismos capazes de degradar fármacos recalcitrantes ou até mesmo filtros biológicos desenvolvidos para poder diminuir os impactos na saúde e no meio ambiente. Além disso, diferentes fatores devem ser controlados durante a operação em biorreatores, sejam microbianos ou enzimáticos, incluindo seleção de enzimas, ciclo catalítico, condições operacionais tais como taxa de carregamento, tempo de retenção hidráulica (TRH), pH, temperatura, entre outros. Esses estudos são recentes e há muito o que ser pesquisado.

Palavras chaves: Fármacos; Recalcitrantes; Meio Ambiente; Água.

ABSTRACT

The deterioration of water quality causes several environmental impacts such as the increase of diseases and the modification of biodiversity. The more polluted the water resources, which are finite, the greater the costs of treating them. In addition to causing impacts on human health, contaminated water can gradually interfere with the fauna and flora of different regions. This is due to the dissemination of substances discarded in the environment without proper treatment, as they almost always pass unnoticed in common tests used in sewage treatment plants or water treatment plants. This work aims to evaluate the quality of water and identify substances, called emerging, that are not detected by the usual analyzes and that cause damage to health and the environment. The specific objectives are to detect recalcitrant drugs, identify the presence of substances that are not detected by usual tests and present treatment methods that reduce the impacts of the pollutants identified in the studies. The methodology used consisted of analyzing the literature on the study in question, in order to have an overview of the quality of water in the face of emerging drugs and their possible treatments. Finally, an analysis is made of possible solutions, such as the use of microorganisms capable of degrading recalcitrant drugs or even biological filters developed to reduce the impacts on health and the environment. In addition, different factors must be controlled during operation in bioreactors, whether microbial or enzymatic, including enzyme selection, catalytic cycle, operating conditions such as loading rate, hydraulic retention time (HRT), pH, temperature, among others. These studies are recent and there is much to be researched.

Keywords: Drugs; Recalcitrant; Environment; Water.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Córrego São José, Cidade Ademar, São Paulo.....	15
Figura 2 -	Vias de entrada e destino dos resíduos de medicamentos no ambiente.....	18
Figura 3 -	Concentrações ambientais de diversos medicamentos reportadas em águas superficiais de diferentes países (Brasil, Canadá, Alemanha, Itália, Reino Unido e Estados Unidos)	19
Figura 4 -	Estrutura do Diclofenaco de Potássio.....	21
Figura 5 -	Exemplos das estruturas de alguns hormônios esteroides sintéticos...	24
Figura 6 -	Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.....	32
Figura 7 -	Procedimento de Extração em Fase Sólida.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Limites de detecção por UHPLC-TOF-MS para antibióticos em amostras ambientais.....	35
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não-esteroide.
ETE	Estações de Tratamento de Esgoto
ETAR	Estações de tratamento de águas residuais
TRH	Tempo de retenção hidráulica
AAS	Ácido acetilsalicílico
SPE	Solid Phase Extraction
MBR	Biorreatores de membrana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	14
1.1.1 Objetivo geral	14
1.1.2 Objetivos Específicos	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 RECURSOS HÍDRICOS	15
2.2 DOENÇAS TRANSMITIDAS PELA ÁGUA	16
2.3 FÁRMACOS	18
2.3.1 Anti-Inflamatório Não-Esteroide	20
2.3.2 Diclofenaco	21
2.3.3 Hormônios	22
2.3.4 Esteróides Sintéticos	23
2.3.5 Antilipêmicos	25
2.3.6 Antibióticos	25
2.3.7 Analgésicos	27
2.4 MICROORGANISMOS QUE DEGRADAM FÁRMACOS	28
3 MATERIAIS E METODOLOGIA UTILIZADA	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
4.1 SISTEMAS QUE MAIS SE ADEQUEM AO PROCESSO DE ELIMINAÇÃO OU DIMINUIÇÃO DESSES RECALCITRANTES	31
4.2 BIORREATORES	35
4.3 MICROORGANISMOS QUE DEGRADEM O FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO	37

5 CONCLUSÃO **39**

REFERÊNCIAS **40**

1 INTRODUÇÃO

Vive-se, atualmente, um processo desenfreado de urbanização e os recursos necessários para manutenção da vida não progridem na mesma escala, fazendo com que haja cada vez mais a necessidade de reciclar e reutilizar recursos essenciais. Sendo a água um recurso finito, e o mais importante da existência humana, exige-se uma atenção especial ao reutilizar esse meio, pois nem todos os seus poluentes são detectados em análises.

Nesse contexto, com o passar dos anos, houve uma busca por soluções farmacêuticas para o tratamento de infecções de origem viral que não exigissem a necessidade de antibióticos. Devido a celeridade que a vida tem tomado, o consumo de fármacos vem aumentado, bem como a busca por soluções com fins estéticos, fins de melhora de performance na rotina e ter mais conforto com relação a saúde. Com o ritmo da vida moderna, procura-se soluções rápidas como o uso de anti-inflamatórios para ajudar o corpo a lidar melhor na recuperação de inúmeras infecções e são geralmente tratadas como viroses não identificadas, que causam desconforto e algumas inflamações (SCHROEDER, 2020).

O uso de substâncias como o diclofenaco que é um anti-inflamatório não-esteróide e tem ação analgésica e anti-inflamatória, anticoncepcionais (hormônios femininos) e esteroides (hormônios masculinos) têm sido usados com cada vez mais frequência e isso acarreta o aumento do seu descarte, tanto de forma física como através de excreção (CALISTO; ESTEVES, 2009).

As doenças psiquiátricas como ansiedade e depressão vêm afetando a população cada vez com mais frequência e isso se agravou devido a pandemia. O tratamento dessa doença é realizado com fármacos ansiolíticos que agem diretamente no sistema nervoso central e aumenta o desimpedimento dos neurotransmissores. Com o aumento do uso desses tipos de medicamentos, há consequentemente o aumento da sua dispensa no meio no meio ambiente (DUARTE; AQUINO; LIMA, 2017).

O consumo de fármacos só vem aumentando com o passar das décadas e os investimentos com relação as tecnologias utilizadas em seus desenvolvimentos são cada vez maiores fazendo com que sejam gerados cada vez mais resíduos farmacológicos. Os resíduos gerados ocasionam graves consequências ao meio ambiente, principalmente com relação a poluição dos recursos hídricos (DUARTE; AQUINO; LIMA, 2017).

O descarte incorreto desses resíduos tanto pela população que o consome quanto pelas indústrias que os produzem agravam cada vez mais os impactos ambientais, causando uma

instabilidade, contaminando solos, corpos hídricos e causando alterações em seres vivos, portanto o fato de viabilizar um tratamento que degrada certos tipos de fármacos é de extrema importância para manutenção do ecossistema. A presença de resíduos farmacológicos no ecossistema é proveniente da abundância que essas substâncias são utilizadas e produzidas, do índice de eliminação dos fármacos, da quantidade de fármacos adsorvidos em solo e da capacidade que o meio ambiente tem de degradar tal substância e da forma de dispersão dos resíduos. A baixa volatilidade desses compostos dificulta a dispersão deles e o escape dos recursos hídricos causando cada vez mais contaminação (VIEIRA; RIBEIRO, 2011).

Nesse trabalho será feito um estudo sobre a qualidade das águas de recursos hídricos e efluentes que contêm substâncias não detectadas por exames usuais e causam danos à saúde, à fauna e à flora. Pesquisas sobre quais fármacos são mais descartados e quais são recalcitrantes. Quais podem ser biodegradáveis e que micro-organismos podem atuar nessa biodegradação e apresentar métodos e alternativas para que o meio ambiente seja cada vez menos atingido com esses compostos. Por fim a sugestão de sistemas (biorreatores) que sejam utilizados nesse processo. Além de ter como objetivo ilustrar a situação atual e os impactos causados por fármacos no meio ambiente e proporcionar conhecimento a população a respeito destes problemas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar substâncias que não são detectadas usualmente em análises de água e que causam danos à saúde e ao meio ambiente.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Detectar fármacos recalcitrantes.
- Identificar a presença de substâncias que não são detectadas por exames usuais.
- Apresentar os métodos de tratamento que diminuam os impactos dos poluentes identificados nas águas estudadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A deterioração da qualidade da água ocasiona diversos impactos ambientais como o aumento de doenças e modificações na biodiversidade. Quanto mais poluídos os recursos hídricos forem, que são recursos finitos, maior serão os custos para o tratamento dos mesmos. Além de causar impactos na saúde dos seres humanos, as águas contaminadas podem interferir gradualmente na fauna e na flora de determinadas regiões. Isso se dá devido à disseminação de substâncias descartadas no meio ambiente sem um tratamento adequado, pois quase sempre passam imperceptíveis em testes comuns de identificação.

As águas usadas e reutilizadas são direcionadas para diversos setores: abastecimento doméstico, produções industriais, agricultura, pecuária e muitos outros. Manter a qualidade da água é de fundamental importância por causa da enorme demanda do recurso intersetorialmente. A água é responsável pela manutenção do meio ambiente, da saúde, do saneamento e sua má qualidade ocasiona impactos negativos relevantes. Os fármacos são atualmente uma ameaça considerável a sustentabilidade.

2.1 RECURSOS HÍDRICOS

Para a existência do meio ambiente ecologicamente equilibrado, a correta gestão dos recursos hídricos é imprescindível, uma vez que o acesso à água é direito fundamental e recurso essencial à sadia qualidade de vida (Figura 1).

Figura 1 - Córrego São José, Cidade Ademar, São Paulo



Fonte: Gazeta São Mateus. (2015)

A água pode difundir um eminentemente número de doenças e essa transferência pode ser feita através de instrumentos diferenciados. Os mecanismos responsáveis por transmitir essas doenças de uma maneira mais ordinária estão ligados diretamente à qualidade da água e ao mecanismo mais simples que existe, o da ingestão (GRANDELE, 2015).

O que acontece é o fato de um indivíduo, anteriormente sadio, ingerir uma quantidade de água contaminada com compostos que causem danos à sua saúde e, consequentemente, através disso, desenvolver algum tipo de doença diretamente relacionada.

Além de causar impactos na saúde dos seres humanos, as águas contaminadas podem interferir gradualmente na fauna e na flora de determinadas regiões. Isso se dá devido à disseminação de substâncias descartadas no meio ambiente sem um tratamento adequado, pois quase sempre passam imperceptíveis em testes comuns de identificação.

2.2 DOENÇAS TRANSMITIDAS PELA ÁGUA

O grupo coliforme tem sido o grupo indicador de contaminação da água. E de acordo com a PORTARIA GM/MS Nº 888, DE 4 DE MAIO DE 2021: “Toda água destinada ao consumo humano, distribuída coletivamente por meio de sistema, solução alternativa coletiva de abastecimento de água ou carro-pipa, deve ser objeto de controle e vigilância da qualidade da água”. De acordo com a mesma portaria, a água potável deve estar em conformidade com padrão microbiológico estabelecido.

Porém, no 5º da PORTARIA GM/MS Nº888, DE 4 DE MAIO DE 2021, inciso XV que fala sobre os PROCEDIMENTOS DE CONTROLE E DE VIGILÂNCIA DA QUALIDADE DA ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO E SEU PADRÃO DE POTABILIDADE, diz:

“...evento de saúde pública (ESP): situação que pode constituir potencial ameaça à saúde pública, como a ocorrência de surto ou epidemia, doença ou agravos de causa desconhecida, alteração no padrão clínico epidemiológico das doenças conhecidas, considerando o potencial de disseminação, a magnitude, a gravidade, a severidade, a transcendência e a vulnerabilidade, bem como epizootias ou agravos decorrentes de desastres ou acidentes;...”

Ou seja, o grau de contaminação da água não pode ocasionar esse tipo de evento.

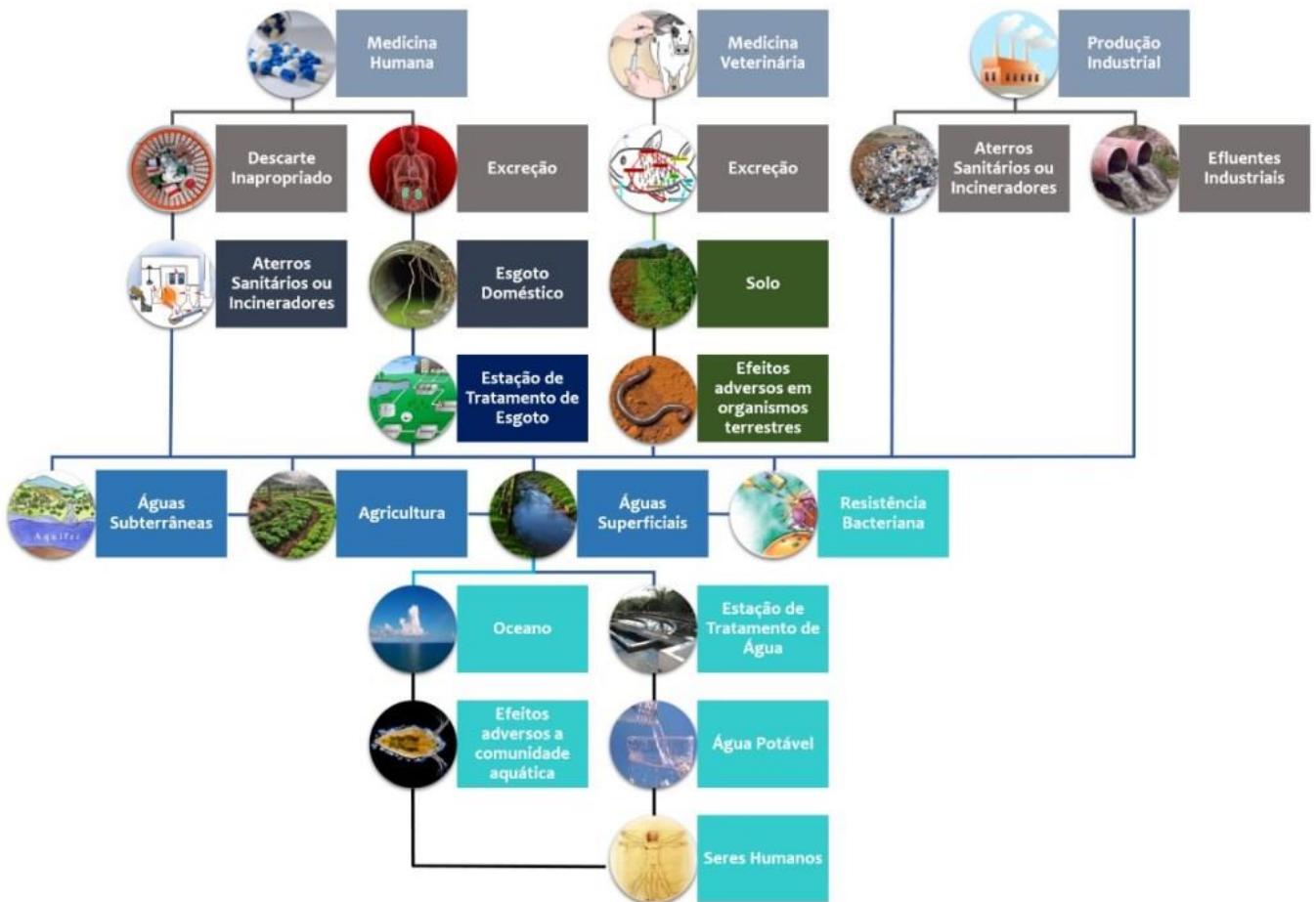
Um dos maiores exemplos de enfermidades transmitidas pela água é a cólera, a febre tifoide e paratifioide e diarreia (AMARAL *et al*, 2003). E de todas as doenças transmitidas no Brasil, mais que a metade delas, é devido a ingestão de águas de má qualidade (BERTAGNOLLI *et. al*, 2003). Então, isso faz com que seja extremamente necessário a

realização de testes e análises físicas e bacteriológicas nas águas que são comumente consumidas por uma população.

Uma alternativa para que sejam avaliadas as águas ingeridas pela população, ou por uma fração dela, é fazer análises microbiológicas que venham a identificar indicadores de contaminação fecal, pois esses organismos indicam a presença de micro-organismos patogênicos que causam risco a saúde a quem ingere a água (AMARAL, *et al*, 2003).

Nos últimos anos houve um aumento da população urbana e com ela, novos costumes e usos de fármacos aumentou. No meio rural foi intensificado o uso de defensivos agrícolas com a finalidade de aumentar a produtividade do campo. Bem como, novos fármacos têm sido utilizados nos diversos rebanhos. Tudo isso aumenta a contaminação de rios, lagos e reservatórios por diversos compostos orgânicos sintéticos, chamados de compostos emergentes. Borges *et al.* (2016) informam que existem mais de 3 milhões de compostos orgânicos sintéticos e estes aumentam em torno de 5% a 10% por ano. Entre estes compostos, algumas classes como anti-inflamatórios, antibióticos, hormônios e defensivos agrícolas chamam a atenção pelo potencial tóxico ao meio ambiente e para os seres vivos.

Figura 2 - Vias de entrada e destino dos resíduos de medicamentos no ambiente.



Fonte: Quadra *et. al* (2018).

2.3 FÁRMACOS

Falar sobre resíduos oriundos de fármacos no meio ambiente é de grande importância, pois os primeiros estudos sobre a presença desses resíduos foram realizados nos Estados Unidos por volta de 1970, onde pesquisadores identificaram resíduos de drogas terapêuticas em concentrações de $\mu\text{g L}^{-1}$ em efluentes de estações de tratamento (SANTOS *et al.*, 2009).

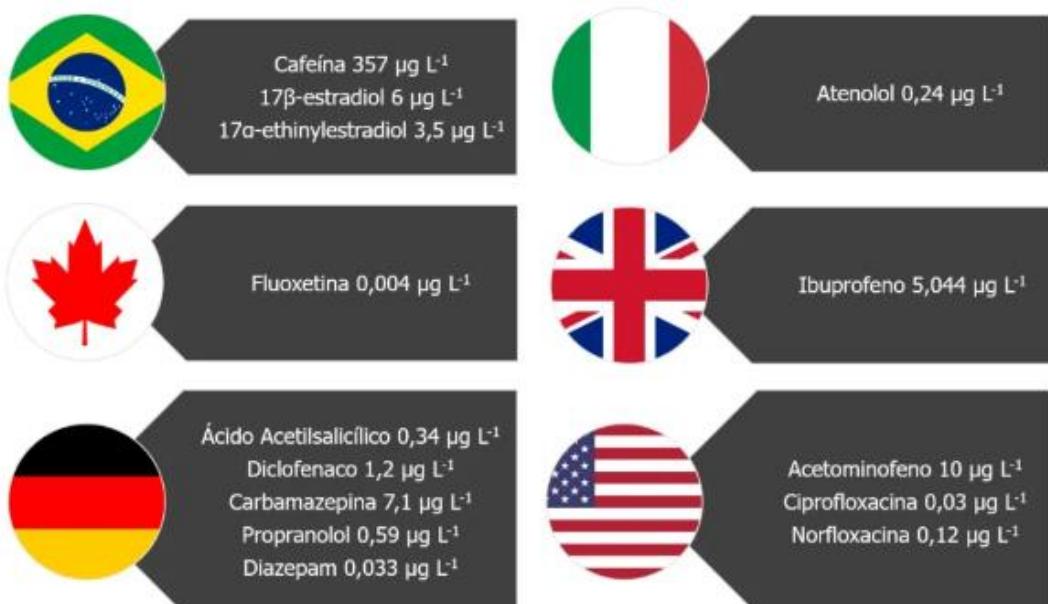
O principal acesso dos resíduos fármacos no meio ambiente é o lançamento não tratado ou até tratada indevidamente dos esgotos domésticos, industriais e rurais (presença de fertilizantes) em recursos hídricos (HEBERER, 2002).

Geralmente as drogas farmacêuticas chegam às estações de tratamento através da excreção tanto humana quanto animal. Nas ETE (Estações de Tratamento de Esgoto), juntamente com o esgoto bruto, o qual tem o tratamento não específico, segue os métodos convencionais. Porém, os métodos convencionais utilizados se baseiam na degradação

biológica dos contaminantes o que não é suficiente para degradação de contaminantes emergentes presentes no efluente (CASTIGLIONI et al, 2006).

Resíduos farmacológicos de inúmeras classes são encontrados em efluentes e entre essas classes predominam os seguintes, de acordo com os fins terapêuticos: anti-inflamatórios, hormônios (masculinos e femininos) pelo uso banalizado de esteroides e anticoncepcionais, antilipêmicos (utilizados em tratamentos para controle de colesterol), antibióticos, analgésicos e muitos outros (Figura 3).

Figura 3 - Concentrações ambientais de diversos medicamentos reportadas em águas superficiais de diferentes países (Brasil, Canadá, Alemanha, Itália, Reino Unido e Estados Unidos).



Fonte: Quadra et. al (2018)

Os remédios possuem substâncias químicas que por sua vez, tóxicas, podem contaminar os recursos com os quais entram em contato, como a água, o solo ou até o ar. Porém isso acontece muito por causa da forma que geralmente são descartados. Não há uma política que foque no descarte dos fármacos, não há orientação com relação ao recolhimento deles e nem há uma política abrangente com relação ao tratamento dos seus resíduos.

Atualmente, o monitoramento de fármacos no meio ambiente tem ganhado relevância, embora pequena, a situação vem melhorando. O interesse nos resíduos poluentes dos medicamentos tem aumentado devido ao crescimento das concentrações deles em estações de tratamento e até em recursos hídricos naturais (CERON, 2011).

O excesso de todas as substâncias farmoquímicas acarretam problemas ambientais, mas falando especificamente de uma substância terapêutica como antibiótico, pode-se salientar dois problemas ocasionados por eles: poluição dos recursos hídricos e o fato de proporcionarem um ambiente competitivo onde somente micro-organismos mais resistentes sobrevivem, fazendo com que as bactérias façam mutações em seus materiais genéticos e se tornem mais resistentes ao fármaco (BILA; DEZOTTI, 2003).

A água pode difundir um eminente número de doenças e essa transferência pode ser feita através de instrumentos diferenciados. Os mecanismos responsáveis por transmitir essas doenças de uma maneira mais ordinária estão ligados diretamente à qualidade da água e é o mecanismo mais simples que existe, o da ingestão (FREITAS, 2005).

2.3.1 Anti-Inflamatório Não-Esteroide

Os anti-inflamatórios não-esteroide (AINEs) são uma classe de medicamentos usados para tratar dor, febre e outros processos inflamatórios. São uma classe de medicamentos, para uso como agentes antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos. Esses efeitos tornam os AINEs úteis para o tratamento de dores musculares, dismenorreia, condições artríticas, pirexia, gota, enxaquecas e usados como agentes poupadões de opioides em certos casos de trauma agudo (SHEKELLE *et al*, 2017)

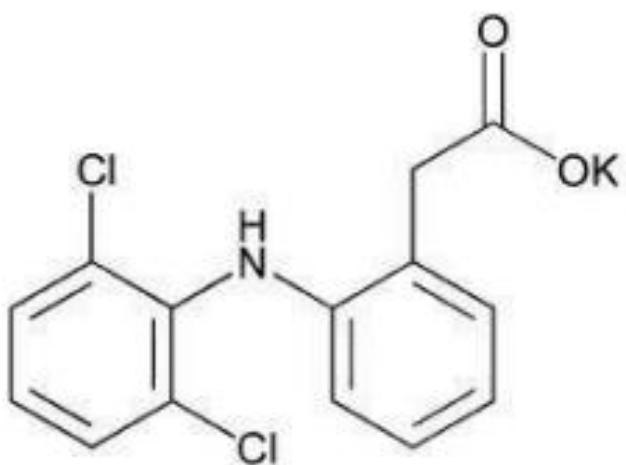
De acordo com Barkin (2015), os anti-inflamatórios não esteroides são normalmente divididos em grupos com base em sua estrutura química e seletividade: salicilatos acetilados (aspirina), salicilatos não acetilados (diflunisal, salsalato), ácidos propiônicos (naproxeno, ibuprofeno, ácidos acéticos (diclofenaco, indometacina), ácidos enólicos (meloxicam, piroxicam) ácidos antranílicos (meclofenamato, ácido mefenâmico), naftilalanina (nabumetona) e inibidores seletivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib).

A maioria dos AINEs não são seletivos e inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2. No entanto, os AINEs seletivos para COX-2 (ex. celecoxib) têm como alvo apenas a COX-2 e, portanto, têm um perfil de efeitos colaterais diferente. É importante ressaltar que, como a COX-1 é o principal mediador para garantir a integridade da mucosa gástrica e a COX-2 está envolvida principalmente na inflamação, os AINEs seletivos para COX-2 devem proporcionar alívio anti-inflamatório sem comprometer a mucosa gástrica. (CHAIAMNUAY; ALLISON; CURTIS, 2006).

2.3.2 Diclofenaco

O diclofenaco (ácido 2-(2,6-dicloroanilino) fenilacético) é um dos medicamentos não esteróides mais vendidos anti-inflamatórios (Figura 4). O alto nível de consumo deste composto faz com que seja um dos farmacêuticos mais detectados em efluentes aquosos, e de acordo com dados relatados, a medida os valores de diclofenaco em águas residuais municipais podem chegar a $7,1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. (GRANDCLÉMENT *et. al*, 2020).

Figura 4 - Estrutura do Diclofenaco de Potássio



Fonte: Brasil (2010)

De acordo com Kunkel e Radke, (2012), uma característica distintiva de diclofenaco é que sofre baixa biodegradabilidade e alta persistência no tratamento de efluentes plantas, levando à sua bioacumulação em águas superficiais, sedimentos e lodos. Portanto, é necessário implementar tratamentos específicos para reduzir ou eliminar a sua presença nos efluentes.

Diferentes estudos de sorção do diclofenaco são relatados na literatura. A maior eficácia no processo de bioremoção foram obtidos com nanotubos de carbono, argilas e biochars como sorventes. A biomassa lignocelulósica bruta também foi usada como bioissorvente de baixo custo, mas a eficiência alcançada não foi tão alta quanto com os sorventes anteriores. Apesar disso, a bioissorção tem sido recentemente apresentada como uma tecnologia muito interessante, alinhada com o conceito de economia circular (COIMBRA *et. al*, 2018).

Segundo Castrica *et.al* (2019), a gestão eficiente de biorresíduos está entre os desafios mais importantes nas indústrias agroalimentares. Os usos sugeridos para esses resíduos lignocelulósicos incluem sua utilização como sorventes de poluentes em efluentes aquosos, pois

apresentam propriedades físico-químicas muito interessantes, como sua alta área superficial e a presença de uma variedade de grupos funcionais que facilitam o processo de sorção.

As técnicas bioadsortivas são as melhores soluções ecológicas para a remoção de contaminantes porque são econômicos, eficientes, altamente seletivos em poluentes e facilmente operáveis. Os tratamentos mais utilizados para a remoção de contaminantes emergentes, como diclofenaco, são processos de oxidação avançados, que utilizam reações de radicais livres para degradar diretamente contaminantes químicos como alternativa aos tratamentos tradicionais (CERRETA *et. al.*, 2019).

Para esses tratamentos oxidativos, é necessário realizar pesquisas que examinem qual a combinação mais adequada de reagentes oxidantes para degradar um poluente específico.

2.3.3 Hormônios

Com relação aos hormônios utilizados e excretados no meio ambiente, pode-se afirmar que os hormônios sintéticos são bem mais estáveis que os hormônios naturais e possuem uma atividade bem maior que inúmeros compostos químicos e podem causar anomalias em organismos aquáticos mesmo quando sua concentração for na ordem 1ng L^{-1} , portanto o seu descarte e tratamento requerem uma atenção maior e mais específica (JOBLING; TYLER 2003).

Além disso, a exposição a hormônios femininos podem causar a feminização de peixes se a exposição ocorrer durante o período que seja crítico e onde ocorre a distinção sexual. Isso foi observado em espécies de peixes, como *Cyprinus carpio* e *Rutilus rutilus*. Peixes jovens dessa espécie foram expostos a concentrações desses hormônios em efluentes e isso mostrou que a feminização de peixes machos foi induzida (CERON, 2011).

Os hormônios esteróides são hormônios naturais extremamente importantes em todos os vertebrados. Eles controlam uma ampla gama de processos fisiológicos, incluindo osmorregulação, maturidade sexual, reprodução e respostas ao estresse. Além disso, muitos hormônios esteróides sintéticos estão em uso generalizado, tanto como produtos farmacêuticos humanos quanto veterinários (OJOGHORO; SCRIMSHAW; SUMPTER, 2021).

Avanços recentes na química analítica ambiental permitiram determinar as concentrações de hormônios esteróides em rios. Muitos hormônios esteróides diferentes, naturais e sintéticos, incluindo produtos de transformação, foram identificados e quantificados, demonstrando que são contaminantes aquáticos comuns. Em todo o mundo, os esteróides estão sendo cada vez mais detectados no ambiente aquático como consequência de seu uso crescente

na medicina humana e veterinária, consciência de sua importância e melhor metodologia analítica (WEIZEL *et al.*, 2018).

Segundo Gunnarsson *et al.*, (2019) certas classes de esteróides ambientais (exógenos) são uma grande preocupação com a qualidade da água devido aos efeitos adversos relatados em organismos aquáticos (principalmente peixes) em concentrações muito baixas (1 ng/L ou menos).

Hormônios naturais e sintéticos de esteróides demonstraram, por experimentos de laboratório e estudos *in situ*, alterar (interromper) a função ideal do sistema endócrino em um organismo intacto, resultando em efeitos adversos à saúde. Relatou-se que a progênie de pais expostos apresenta capacidade reprodutiva alterada. (THRUPP *et al.*, 2018).

2.3.4 Esteróides Sintéticos

Além dos muitos hormônios esteróides naturais presentes no ambiente aquático, muitos hormônios esteróides sintéticos também estão presentes. O quadro está longe de estar completo, mas dado que muitos hormônios esteróides sintéticos, especialmente glicocorticóides sintéticos e progestagênios sintéticos, estão em uso generalizado, é muito provável que muitos hormônios esteróides sintéticos estejam presentes em efluentes de águas residuais e, portanto, em todos os rios recebimento de efluentes (SHEN *et al.*, 2018).

Uma razão para alguma preocupação com a presença de hormônios esteróides sintéticos no meio ambiente é que eles provavelmente serão consideravelmente mais resistentes à degradação no meio ambiente e, portanto, serão mais persistentes do que os hormônios esteróides naturais. Hormônios esteróides sintéticos foram projetados para serem mais resistentes ao metabolismo em pacientes, permitindo que sejam tomados com menos frequência, em doses mais baixas, e sejam mais biodisponíveis e, portanto, mais potentes. Por exemplo, o Etnilestradiol melhorou muito a biodisponibilidade e é mais resistente ao metabolismo, quando tomado por via oral por pacientes em comparação com o estradiol (biodisponibilidade é a quantidade de uma droga absorvida na circulação sistêmica em uma forma farmacologicamente ativa) (OJOGHORO; SCRIMSHAW; SUMPTER, 2021).

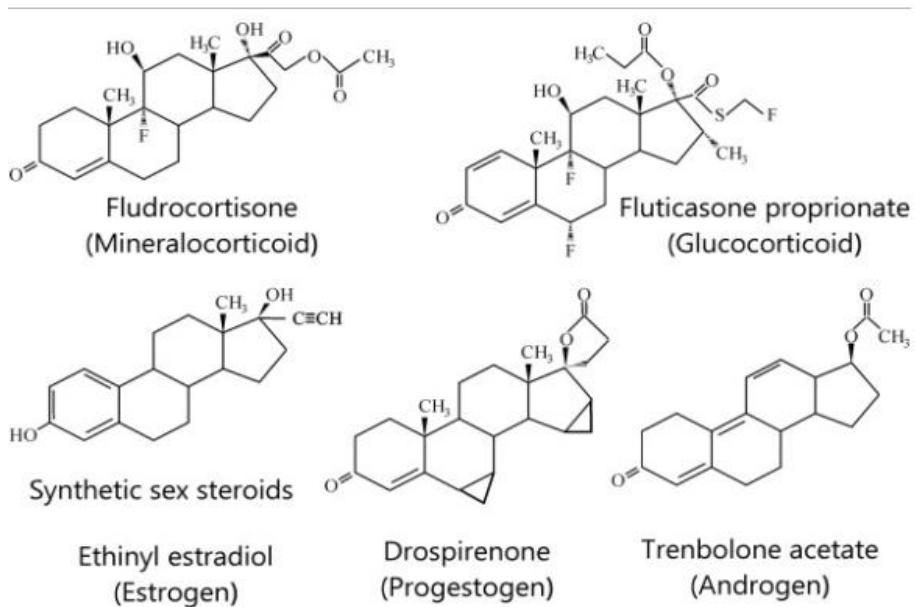
É o grupo etinil no carbono 17 (C17) que bloqueia a oxidação do grupo C17-hidroxi, uma característica estrutural encontrada em um número substancial de outros hormônios esteróides sintéticos. Este impedimento estérico do metabolismo é o principal fator responsável pela potência dramaticamente aumentada de etnilestradiol em relação a estradiol. Esse aumento de potência também ocorre em peixes, presumivelmente pelo mesmo motivo.

Thorpe *et al.* (2003) relataram que etinilestradiol foi entre 11 e 27 vezes (limites de confiança de 95%) mais potente do que estradiol em estimular a síntese de vitelogenina em peixes quando presente em concentrações de água semelhantes.

Muitos hormônios esteróides sintéticos contêm grupos halogênios. Na maioria das vezes, o halogênio inserido no hormônio esteróide é o flúor, mas pode ser o cloro. O primeiro fluorofármaco foi a fludrocortisona (Florinef), um corticosteróide com potente atividade mineralocorticóide, que foi comercializado pela primeira vez em 1954. De fato, alguns hormônios esteróides sintéticos contêm mais de um átomo de halogênio (por exemplo, o propionato de fluticasona glicocorticóide sintético contém 3 Átomos de flúor átomos: Fig. 5), e às vezes ambos os átomos de flúor e cloro (por exemplo, o propionato de clobetasol glicocorticóide sintético contém um átomo de flúor e um átomo de cloro) (WANG *et al.*, 2014).

Existem vários fatores que explicam a alta prevalência da inclusão de flúor em produtos farmacêuticos, incluindo muitos hormônios esteróides sintéticos (Figura 5). Uma é que a incorporação de flúor, o segundo menor átomo depois do hidrogênio, na estrutura esteróide não altera drasticamente a estrutura original, mantendo assim a atividade biológica da molécula. Mas talvez o fator mais relevante para a presença ambiental de hormônios esteróides fluorados é que o metabolismo é frequentemente mais lento em comparação com o composto original não fluorado, como consequência da ligação *Csingle bondF* ser a ligação mais forte que o carbono pode formar (SHIMKO *et al.* 2019).

Figura 5 - Exemplos das estruturas de alguns hormônios esteróides sintéticos



Alguns dos hormônios esteróides sintéticos são pró-drogas que precisam ser metabolizados antes de se tornarem biologicamente ativos. Por exemplo, o progestagênio sintético desogestrel é uma pró-droga que é rapidamente convertida no corpo em 3-cetodesogestrel, o metabólito biologicamente ativo. Da mesma forma, o dipropionato de beclometasona glucocorticóide sintético é metabolizado em pessoas primeiro em monopropionato, depois em beclometasona, que são as duas moléculas biologicamente ativas. No caso de pró-drogas, parece provável que muito pouco, se algum, do pró-fármaco original chegaria ao meio ambiente; em vez disso, os químicos ambientais devem monitorar os metabólitos ativos. (WANG *et al.*, 2014).

2.3.5 Antilipêmicos

Os medicamentos hipolipemiantes são uma classe de medicamentos que reduzem as concentrações de lipoproteínas, os agentes que transportam colesterol e triglicerídeos no sangue. Os medicamentos hipolipemiantes incluem estatinas, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares e ácido nicotínico e acipimox. As estatinas (por exemplo, atorvastatina; cerivastatina; fluvastatina; pravastatina; simvastatina) atuam inibindo a enzima hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG Co-A), que está envolvida na síntese do colesterol (HOLLANDS, 2001).

De acordo com Patrick *et. al* (2005), os fibratos (por exemplo, bezafibrato; ciprofibrato; clofibrato; fenofibrato; gemfibrozil) reduzem os triglicerídeos plasmáticos e aumentam a degradação do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade. Os sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina e colesterol) combinam-se com os ácidos biliares e diminuem a absorção de gorduras, aumentando assim a quantidade de gordura excretada nas fezes e diminuindo as concentrações plasmáticas de colesterol. Os ácidos nicotínicos (acipimox) são membros do complexo vitamínico B que reduzem as concentrações de colesterol e triglicerídeos no sangue e aumentam o colesterol das lipoproteínas de alta densidade. Atua inibindo a quebra de gorduras no tecido adiposo.

2.3.6 Antibióticos

Conforme o estudo de Ben *et. al* (2019), o surgimento de resíduos de antibióticos no meio ambiente é consequência de vários padrões de uso de antibióticos, comumente direcionados para o combate a infecções bacterianas e para a pecuária. As estatísticas mostram que o consumo de antibióticos na pecuária é muito maior do que na medicina humana.

Os antibióticos utilizados na terapia humana e animal estão chegando ao meio ambiente através da urina e excretas, portanto otimizar e/ou controlar o uso de antibióticos são elementos-chave na redução da contaminação ambiental. Entre 40-90% (dependendo da classe de drogas) da dose de antibiótico administrada é excretada nas fezes e urina como composto original - na forma ativa, eventualmente atingindo o meio ambiente, contaminando solos, águas, plantas, etc.

O uso de grandes quantidades de antibióticos na pecuária pode levar à contaminação do agro ecossistema através da aplicação de esterco contaminado nas terras agrícolas como fertilizante e irrigação de lavouras com águas residuais, entre outros. Outra preocupação decorre do descarte inadequado de medicamentos não utilizados, lançando-os nas redes de esgoto. As águas residuais contaminadas com antibióticos são tratadas em estações de tratamento de águas residuais (ETAR), mas a remoção de 100% dos antibióticos é impossível nas ETAR convencionais. A lama e o efluente final da ETAR podem conter antibióticos. Além disso, o lodo pode ser usado como fertilizante de esterco e o efluente é lançado em águas superficiais (WANG *et. al*, 2017).

Uma vez no ambiente, os resíduos de antibióticos podem ter efeitos negativos na biota em diferentes níveis tróficos e na saúde humana – pelo consumo de alimentos e água contaminados, pela contribuição para o aumento da população bacteriana resistente e pela manutenção da pressão seletiva que causa o desenvolvimento ou disseminação de resistência em diferentes compartimentos do ambiente (JECHALKE *et.al*, 2017).

Segundo WANG (2015), além do risco de favorecer a resistência microbiana aos antibióticos, os resíduos de antibióticos podem ser absorvidos pelas plantas, interferindo nos processos fisiológicos e causando potenciais efeitos ecotoxicológicos. A fim de destacar os efeitos negativos, inúmeros testes de toxicidade crônica e aguda foram realizados, que revelaram o impacto dos antibióticos na fotossíntese (expressão gênica de cloroplastos e proliferação celular) e mitocôndrias (resposta ao estresse oxidativo em plantas), provavelmente explicada pelas origens dos cloroplastos e mitocôndrias.

Além disso, as concentrações de antibióticos encontrados em solos agrícolas podem retardar a germinação ou reduzir a biomassa e, consequentemente, podem afetar negativamente o rendimento em terras agrícolas fertilizadas com esterco contaminado. Bem como, os resíduos de antibióticos podem alterar o microbioma humano e causar distúrbios à saúde, como reações alérgicas, efeitos tóxicos crônicos após exposição prolongada e interrupção das funções do sistema digestivo (GROSSI; MONTEIRO; TORNISIELO, 2012).

Tem sido demonstrado que a presença de resíduos de antibióticos aumentou esses mecanismos de resistência em alguns microrganismos patogênicos presentes em diferentes

corpos d'água. Antibióticos como tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, beta-lactâmicos e vancomicina foram encontrados na água. As fontes de antibióticos são hospitais, de origem residencial ou agrícola, de onde os compostos de origem e degradados são excretados após sua ingestão ou descartados diretamente em águas residuais (KÜSTER, ADLER, 2014).

Concentrações de antibióticos encontrados na água têm possibilitado a formação de organismos resistentes como *Aeromonas*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* entre outros. Quando esses microrganismos infectam o homem por contato direto ou por vetores, podem aumentar a mortalidade em seus hospedeiros devido à ineficácia dos antibióticos utilizados no combate às infecções. Certamente, a constatação de organismos resistentes em corpos d'água é um grande problema para hospitais, indústrias, residências e estações de tratamento de água, pois é necessário gerar precedentes legais, que legislam e monitoram a presença de antibióticos em águas residuais e seu descarte adequado. para evitar problemas globais de saúde pública (SANFORD, et al. 2012).

2.3.7 Analgésicos

Analgésicos são medicamentos amplamente consumidos em todo o mundo. Na Espanha, representam a maior receita da indústria farmacêutica e são os medicamentos mais associados à automedicação, tornando-os um problema de saúde pública. Nos últimos anos, a análise instrumental de alta sensibilidade detectou concentrações tóxicas de diclofenaco e ASA (ácido salicílico) em águas residuais (RICHARDSON, 2009).

Farré (2001), relatarou concentrações em águas superficiais de analgésicos em diferentes pH e concentrações tóxicas, avaliadas com dois modelos in vivo. Da mesma forma, técnicas de processamento de amostras como extração em fase sólida (SPE) e aquelas para identificação e quantificação como cromatografia líquida de alta eficiência/ionização por eletrospray/espectrometria de massa em tandem (HPLC-ESI-MS/MS) permitiram a análise de drogas como o naproxeno, ibuprofeno e acetaminofeno em águas residuais hospitalares.

A análise das águas superficiais indica a presença de analgésicos como ASA, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e cetotifeno e alguns degradados do ibuprofeno como hidroxi-ibuprofeno, carboxi-ibuprofeno e ácido carboxihidrotrópico, que são mais tóxicos que seus compostos originais. Isso indica que a toxicidade de alguns medicamentos no meio ambiente pode estar relacionada a processos metabólicos, e indica que a indústria farmacêutica deve implementar técnicas de gerenciamento em ETE para reduzir o descarte de medicamentos

em corpos hídricos e minimizar danos nos ecossistemas aquáticos. (LINDSTRÖM *et. al.*, , 2002).

2.4 MICRORGANISMOS QUE DEGRADAM FÁRMACOS

Na última década, a poluição ambiental causada por compostos farmacêuticos tem atraído cada vez mais o interesse de pesquisadores devido à sua distribuição global, por um lado, e por outro lado porque são projetados para estimular respostas biológicas específicas em concentrações muito baixas, dessa forma aumentando seu consumo. (QUINTANA, WEISS, REEMTSMA, 2005).

Compostos farmacêuticos são lançados continuamente nos sistemas de esgoto, a maioria dos quais passa por estações de tratamento de efluentes (ETEs) e atinge a superfície, solo e até mesmo água potável como compostos inalterados, ou como seus produtos de transformação (HUERTA, RODRÍGUEZ-MOZAZ, BARCELÓ, 2012).

Mais de 3500 compostos farmacêuticos excluindo metabólitos e produtos de transformação foram detectados nos diferentes compartimentos ambientais; eles foram detectados em ambientes aquáticos, principalmente em águas superficiais e efluentes de águas residuais. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) representam a principal classe de fármacos detectados (HESTER; HARRISON, 2015).

A atenção científica está agora se concentrando no uso de métodos biológicos como uma alternativa ecologicamente correta para a remoção de poluentes emergentes. Como a biodegradação, sendo um processo de reações que é catalisado pela comunidade microbiana (bactérias, fungos, etc.), levando à transformação (ou seja, modificação de certos grupos funcionais) dos micropoluentes orgânicos ou na maioria dos casos à mineralização (MISHRA; ANUSHREE, 2014).

A biodegradação de produtos farmacêuticos envolve a conversão do composto original em metabólitos pela ação de microrganismos na ETE ou no meio ambiente tanto em condições aeróbicas quanto anaeróbicas. Em condições aeróbicas, os micro-organismos transformam as moléculas através de reações de oxidação sucessivas para dar origem a intermediários orgânicos mais simples ou produtos minerais (CO₂ e H₂O). Em condições anóxicas, os fármacos são convertidos parcial, completamente ou parcialmente mineralizados com a produção de metano e CO₂ (OMIL *et. al.*, 2010).

As reações envolvidas nos processos de biodegradação são catalisadas por várias enzimas, por exemplo, o diclofenaco é convertido em (4'-hidroxidiclofenaco, 5-

hidroxidiclofenaco e 4', 5-dihidroxidiclofenaco) pelo micro-organismo *Fanerochaete sordida* através de reações de oxidação pelo citocromo P450, peroxidase de manganês e lacase, que são a fonte de remoção de 90% do diclofenaco após 6 dias de incubação (HATA *et.al*, 2010).

Os gêneros *Pseudomonas*, *Arthrobacter* e *Enterobacter* podem utilizar uma ampla e diversificada gama de substâncias orgânicas, como fármacos, como fonte de carbono e energia. *Enterobacter hormaechei* e *Enterobacter coloacea* apresentam uma interessante capacidade de degradação do efluente farmacêutico (NILAMBARI; DHANASHREE, 2015).

Da mesma forma, vários estudos relataram a capacidade do gênero *Pseudomonas* e *Arthrobacter* em degradar os compostos poluentes como sulfametoxazol, clorofenoxiácidos e pentacloronitrobenzeno. Até agora, a maioria dos estudos relatados usou compostos únicos (drogas) ou cepas microbianas únicas; no entanto, estes casos não refletem exatamente a situação real em ETE e meio ambiente onde os compostos farmacêuticos estão presentes em misturas complexas (WANG, 2015; FERREIRA, 2019).

Além disso, a ecotoxicidade de uma mistura farmacêutica é tipicamente maior do que os efeitos de um único componente, mesmo que todos os produtos farmacêuticos individuais estejam presentes em baixas concentrações que não provocam efeitos tóxicos significativos se agirem individualmente no organismo exposto. Portanto, e para desenvolver um sistema biológico capaz de remover tais misturas, diversos tipos de cepas microbianas precisavam ser usados simultaneamente como consórcios (BACKHAUS, 2014).

3 MATERIAIS E METODOLOGIA UTILIZADA

Foram realizadas pesquisas teóricas para embasamento deste TCC com a finalidade de desenvolver um estudo baseado em fatos documentados em artigos, monografias e teses sobre a substâncias emergentes nas águas avaliadas para consumo. Foram feitas averiguações e revisões sobre estudos que avaliam a qualidade da água para que se possa discutir os impactos de acordo com os exames que são feitos usualmente e as substâncias que eles comumente não detectam. Desta forma, este trabalho consistiu em um apanhado de estudos práticos e teóricos sobre drogas utilizadas usualmente e que quando descartadas, as estações de tratamento não as detectam. Assim, deseja-se conscientizar o meio científico, autoridades e população em geral sobre a importância do uso parcimonioso de fármacos como também da necessidade de implantar novas análises nas estações de tratamento de esgoto e estações de tratamento de água.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com pesquisas científicas relacionadas a estações de tratamentos de efluentes, pode-se afirmar que há três tipos possíveis para destinação de qualquer medicamento. Sendo biodegradável, pode ser mineralizado a gás carbônico e água como é o exemplo do AAS (ácido acetilsalicílico). Pode passar por processo metabólico para ser degradado parcialmente como é o caso das penicilinas ou pode ser persistente que precisa passar por um processo mais detalhado de tratamento como um processo oxidativo avançado por exemplo. No entanto, alguns tipos de micro-organismos, pode oferecer o desenvolvimento de resistência no processo de degradação (MELO *et. al*, 2009).

Soluções como a utilização de bactérias e outros micro-organismos que consomem os fármacos ou até mesmo filtros biológicos são desenvolvidos para poder diminuir os impactos na saúde e no meio ambiente. Além disso, diferentes fatores devem ser controlados durante a operação de reatores enzimáticos, incluindo seleção de enzimas, ciclo catalítico, condições operacionais (por exemplo, taxa de carregamento, tempo de retenção hidráulica (TRH), pH, temperatura), modelagem de reatores enzimáticos e retenção de enzimas no reator. Observações sobre as substâncias químicas não detectadas pelas análises comuns e quais os efeitos que esses fármacos causam ao entrarem em contato com as pessoas, a fauna e a flora.

Tratamentos enzimáticos baseados em enzimas oxidativas, como peroxidases, lacases e tirosinases, têm sido propostos como uma alternativa aos métodos convencionais para remover uma ampla gama de contaminantes presentes em efluentes. Os fatores envolvidos no ciclo catalítico da enzima (biocatalisador, substratos e mediadores), a adição de determinados componentes ao meio reacional (aditivos, tensoativos ou solventes), bem como parâmetros operacionais (temperatura, pH ou agitação). Por fim, tem dois tipos de reatores: reatores de membrana enzimática de um estágio e de dois estágios, especialmente projetados para o tratamento de micro-organismos presentes em efluentes secundários (RAMOS, 2017).

4.1 SISTEMAS QUE MAIS SE ADEQUEM AO PROCESSO DE ELIMINAÇÃO OU DIMINUIÇÃO DESSES RECALCITRANTES

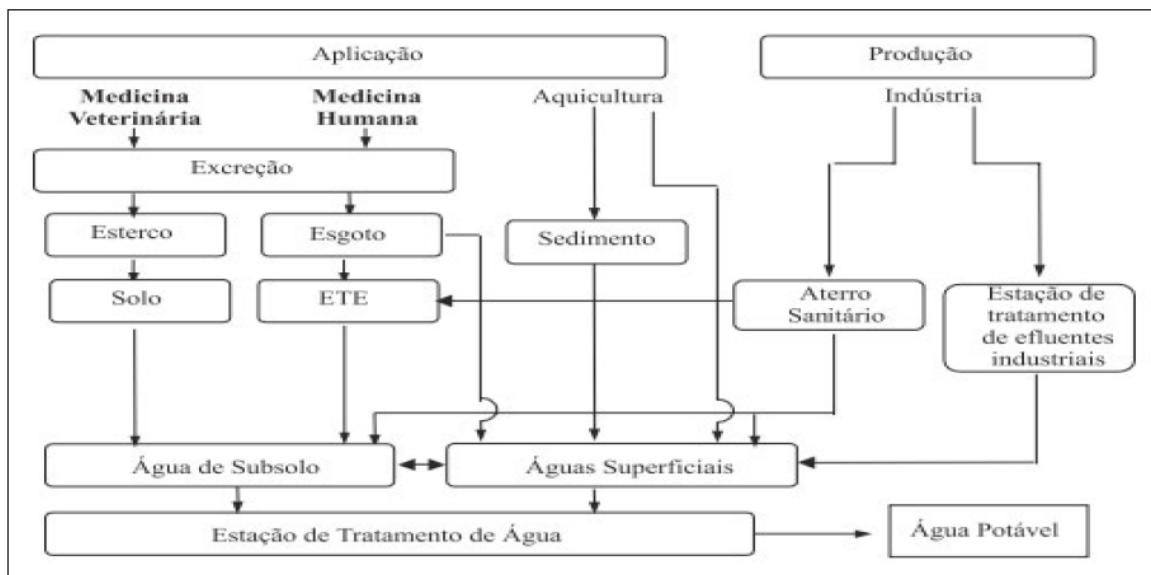
A ineficiência dos processos convencionais de tratamento de efluente em relação aos micropoluentes requer a utilização de processos alternativos, denominados de processos oxidativos avançados, que se baseiam na reatividade de radicais hidroxila gerados que, por serem pouco seletivos, podem oxidar uma vasta gama de substâncias. A qualidade final da água tratada depende das características de sua fonte, pois alguns compostos químicos tóxicos, de

origem química ou biológica, dificilmente são removidos pelos tratamentos convencionais (ALVES, 2010).

Verlicchi et al. (2009) concluem que a relação de consumo de água e contribuição de cargas poluentes entre efluentes hospitalares e efluentes urbanos é de 2 a 3, enquanto a contribuição de micropoluentes varia no intervalo de 4 a 150. Os autores recomendam a utilização de tratamentos separados para estes efluentes, a fim de evitar a diluição devida à mistura com os esgotos urbanos.

São sugeridos tratamentos biológicos, ultrafiltração com membranas especiais, ozonização, processos oxidativos avançados e ainda a utilização de polímeros, mas salientam a importância de outros estudos que avaliem a capacidade de remoção de micropoluentes, com informações mais técnicas e sob um ponto de vista econômico. A Figura 6 apresenta um fluxograma estimado do destino dos fármacos, apresentado por Bila e Dezotti (2003).

Figura 6 - Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente



Fonte: Bila e Dezotti (2003).

O tratamento da água bruta, no processo para caracterização para água de abastecimento, tem como base razões sanitárias, com a remoção de bactérias, elementos nocivos, mineralização excessiva, teores elevados de compostos orgânicos, protozoários e outros microrganismos, além de razões estéticas que envolvem correção da cor, sabor e turvação (ALVES, 2010).

Existem vários tratamentos convencionais de efluentes baseados em processos físicos, químicos e biológicos. Os processos biológicos, por conseguirem tratar um maior volume de

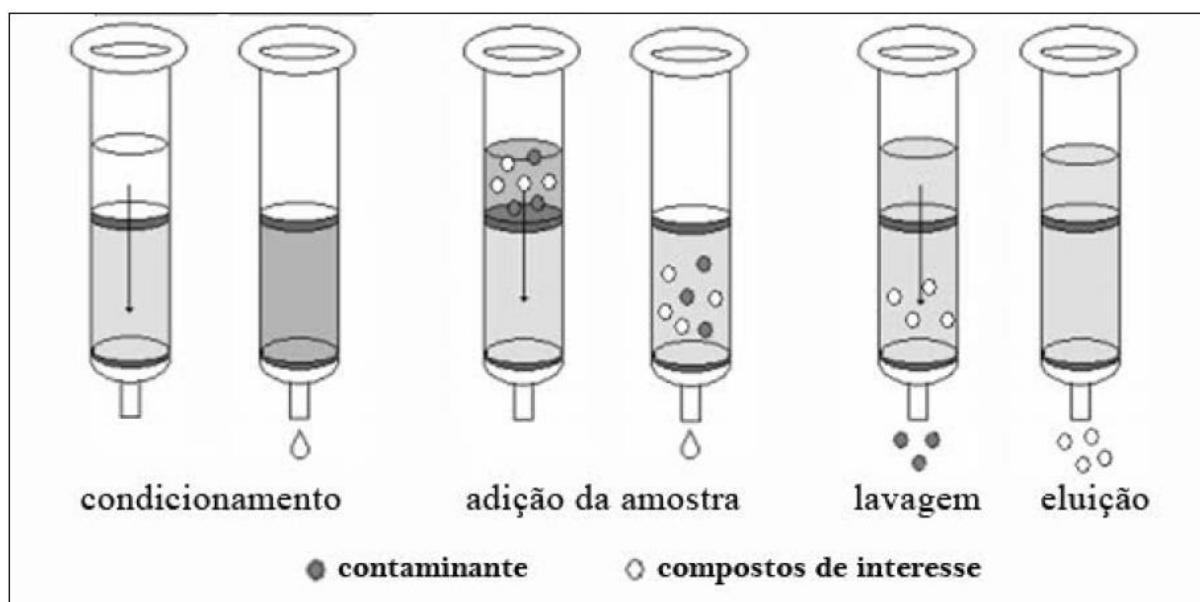
efluente com uma grande eficiência em remoção de matéria orgânica e serem mais baratos, são os mais utilizados (RADJENOVIC; PETROVIC; BARCELÓ, 2007).

Apesar de alcançar altas taxas de remoção de matéria orgânica, a taxa de biodegradabilidade de fármacos ainda está na ordem de 50% para sistemas convencionais de lodo ativado (FENT et al., 2006).

Os processos físicos como a decantação, flotação, entre outros, são mais úteis como pré ou pós-tratamento do processo final, pois estes não degradam o contaminante, apenas o transfere de fase (FREIRE, 2000; KUNZ et al., 2002). Já os processos químicos baseiam-se na mineralização dos contaminantes a CO₂ através da oxidação, que ocorre pela reação com oxidantes fortes. Porém, este tratamento também não é totalmente eficiente, havendo a formação de subprodutos de degradação, normalmente ácidos orgânicos.

Uma das técnicas mais utilizadas no preparo de amostras para análises cromatográficas é a extração em fase sólida (do inglês Solid Phase Extraction - SPE), técnica que permite não só a extração eficiente, mas também a pré-concentração dos analitos. As etapas que envolvem a SPE estão descritas a seguir e representadas na Figura 7:

Figura 7 - Procedimento de Extração em Fase Sólida (SPE)



Fonte: Fernando Lanças (2004).

Conforme representada na figura 7 a ativação do sorvente com a passagem de um solvente apropriado para condicionar a superfície do sólido, como por exemplo metanol, e remoção do solvente de ativação com um líquido semelhante a amostra, neste caso, água ultrapura. Posteriormente a Aplicação da amostra, quando os analitos ficarão retidos pelo

sorvente. Na última fase ocorre a remoção de interferentes e da matriz residual com um solvente que não interaja com os analitos. E a eluição dos analitos com outro solvente apropriado.

A separação e detecção dos analitos pode ser realizada com a utilização da Cromatografia Líquida (LC) e Cromatografia Gasosa (CG). Na técnica de LC, as substâncias são separadas por partição entre uma fase móvel líquida e uma superfície sólida, de acordo com a afinidade dos componentes pelas mesmas. A Cromatografia Líquida possui maior poder de resolução e velocidade de separação, permite a monitoração contínua do efluente da coluna e quantificação exata dos analitos. A coluna cromatográfica pode ser utilizada repetidas vezes de forma reprodutiva, com um sistema de automatização do procedimento analítico e do tratamento dos dados (COSTA, 2004).

O método possui alta sensibilidade, se adapta a espécies não-voláteis ou termicamente frágeis e se aplica a diversos campos de interesse para a ciência e para a indústria (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2008). Outra técnica utilizada para análise de compostos em concentrações de até $\mu\text{g/L}$ é a Cromatografia Gasosa, onde a amostra é vaporizada no topo de uma coluna cromatográfica e a eluição é realizada através do arraste por um gás inerte. Diferentemente dos demais tipos de cromatografia, a fase móvel não interage com as moléculas do analito, servindo apenas como meio de transporte através da coluna.

A coluna cromatográfica gasosa pode ser subdividida em cromatografia gás-sólido e cromatografia gás-líquido. A cromatografia gás-sólido baseia-se na adsorção das substâncias na fase gasosa em superfícies sólidas, e é útil para espécies de baixo peso molecular que não são retidas em colunas gás-líquido, como componentes do ar, sulfeto de hidrogênio, dissulfeto de carbono, óxidos de nitrogênio, monóxido de carbono, dióxido de carbono e gases raros. A cromatografia gás-líquido baseia-se na partição do analito entre a fase móvel gasosa e a fase estacionária líquida, imobilizada em um sólido inerte (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2008).

Tratando-se de detectores mais avançados, a utilização de espectrometria de massas pode ser usada para amostras que foram separadas pelo equipamento cromatográfico, seja a gás ou a líquido. Os espectrômetros de massas são muito úteis, tanto quando os espectros dos compostos já são conhecidos como quando se analisam compostos desconhecidos. No caso de compostos conhecidos, é realizada uma comparação do espectro do componente com uma biblioteca de espectro de massas que acompanha o software do equipamento. Quando se analisam compostos desconhecidos, características como o íon molecular, a sequência de fragmentação e outras evidências de espectrometria podem levar a identificação do composto (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013).

Para a identificação com um espectrômetro de massas, o composto é ionizado e estes íons separados de acordo com sua razão massa/carga, e o número de íons correspondentes a cada unidade de massa/carga é registrado como um espectro (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2013). O estudo de Batt, Kim e Aga (2007), utilizando o método de extração em fase sólida para a preparação de amostras de água residual, apresenta limites de detecção de 0,043 µg/L para a fluoroquinolona ciprofloxacina, 0,027 µg/L para sulfonamida sulfametoxazol e 0,052 µg/L para tetraciclina com sulfonamida, através da metodologia instrumental de LC-MS/MS.

Para amostras ambientais, o trabalho de Ibáñez et al. (2009) também utiliza a pré-concentração por SPE, aliada a análise de cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada a espectrometria de massas por tempo de voo (do inglês Ultra-high-pressure liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry - UHPLC-TOF-MS). Os limites de detecção obtidos pelos autores são expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Limites de detecção por UHPLC-TOF-MS para antibióticos em amostras ambientais.

Componente	Limite de Detecção (µg/L)
Trimetoprima	0,2
Lincomycin	1
Ofloxacino	0,4
Norfloxacino	1
Cefaclor	1
Ciprofloxacino	1
Sulfametoxazol	1
Moxifloxacina	0,05
Azitromicina	0,05
Clindamicina	0,3
Eritromicina	1
Clarithromicina	0,1

Fonte: adaptado de Ibáñez et al. (2009).

4.2 BIORREATORES

Biorreatores de membrana (MBRs) são biorreatores que consistem, em uma só unidade, na associação do tratamento biológico no biorreatore com a separação física pela membrana para melhorar o rendimento de uma reação bioquímica; componentes biológicos (enzimas) podem atuar como moléculas separadas, ou dentro das células inteiras nas quais são expressos. As

proteínas/células têm uma ação muito específica e são altamente eficazes, mas são suscetíveis à degradação ou envenenamento, o que significa que é necessária uma estratégia de proteção para garantir a eficácia a longo prazo (LAPOLLI, 2007).

Além disso, de acordo com Piemonte e Di Paola (2014), as células necessitam de um fornecimento constante de nutrientes, juntamente com a remoção de catabólitos, que deve ser realizada pelo MBR, a fim de garantir que permaneçam vivas e funcionem adequadamente. Técnicas de imobilização de células e proteínas, portanto, determinam a viabilidade da aplicação de MBRs.

Nos reatores enzimáticos, as reações enzimáticas reversíveis são termodinamicamente limitadas à conversão do substrato em equilíbrio, a separação do produto por um módulo de membrana melhora a conversão geral do substrato acima do limite termodinâmico. Em reações irreversíveis, por outro lado, o produto da reação enzimática pode às vezes envenenar a enzima, reduzindo assim a taxa de reação bioquímica (BLAU *et al.*, 2006).

Em biorreatores baseados em células, a unidade de separação por membrana é empregada principalmente para remover resíduos e produtos do metabolismo celular, a fim de manter as células viáveis e saudáveis; esses produtos podem às vezes ser de interesse comercial. As células também podem ser geneticamente modificadas, seja para fazê-las expressar produtos de interesse como metabólitos, ou apenas para melhorar sua eficiência catalítica. Uma das aplicações mais relevantes para culturas de células é a produção de enzimas que, alternativamente, são extraídas por populações de células selvagens ou tecidos (ERICKSON, 2011).

O módulo de separação por membrana pode ser integrado ao biorreator, a configuração mais comum neste caso é um biorreator de fibra oca, no qual as células são imobilizadas na superfície da fibra. Alternativamente, a enzima pode ser aprisionada dentro da membrana da fibra ou colocada em partículas sólidas que estão localizadas no compartimento da casca extrafibra (QUINTANA; WEISS; REEMTSMA, 2005).

Desta forma, a imobilização protege e contém os componentes biológicos, o que significa que eles são adequados para uso por um longo tempo antes que ocorra a degradação. No entanto, a seção de separação por membrana não precisa ser integrada; em vez disso, ele pode estar intimamente relacionado ao reator através de um sistema contínuo de bombeamento ao redor de tratamento de membrana de caldo de cultura (comparável à produção de penicilina). Em outras palavras, o subprocesso de reação biológica faz uso da função de membrana sem a necessidade de integração direta. Este sistema significa que células e enzimas passam mais tempo em contato com envenenamento ou compostos tóxicos, reduzindo assim a eficiência do

biorreator ao longo do tempo em comparação com o sistema integrado. (ARGUIAQQA *et al.*, 1995)

Estudos experimentais sobre o tratamento biológico anaeróbio de efluentes industriais em biorreatores foram relatados Hall *et al.* (1982), relataram que para o tratamento de efluentes farmacêuticos, os valores típicos de remoção de DBO obtidos em DSFF, UASB, UAF e reator de biofilme de leito fluidizado foram 60, 76, 62 e 52%, respectivamente, na mesma vazão de alimentação. O biorreator UASB, no entanto, apresentou dificuldades operacionais, uma vez que a solução de alimentação tinha uma alta concentração de sólidos suspensos, enquanto a operação do biorreator DSFF foi supostamente suave e eficaz.

4.3 MICROORGANISMOS QUE DEGRADEM O FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO

O crescimento bacteriano está diretamente relacionado com o uso da fonte de carbono, que é um dos fatores importantes estudados em experimentos de biodegradação. A adaptação de microrganismos a substratos xenobióticos requer tempo e afinidade das enzimas bacterianas pelos substratos, o que influencia sua taxa de transformação (ALMEIDA *et.al.*, 2013).

Devido à sua complexidade, as vias metabólicas envolvidas na utilização de misturas farmacêuticas por micro-organismos não são de fácil compreensão. O uso de uma mistura de medicamentos na presença de um consórcio de cepas bacterianas pode refletir a situação real do ambiente e da ETE onde os produtos farmacêuticos e outros poluentes estão presentes como misturas (MISHRA E ANUSHREE, 2014).

O efeito nocivo de tais misturas sobre o crescimento microbiano é maior do que o de uma única droga, isso foi relatado por Kraigher *et al.* (2008), onde uma mistura de cinco fármacos ácidos ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco e ácido clofíbrico na concentração final de 50 µg.L-1 causou mudanças na composição da comunidade bacteriana e também reduziu a diversidade bacteriana.

Algumas espécies podem remover os metabólitos tóxicos das espécies anteriores e outras podem degradar compostos que as primeiras espécies são capazes de degradar parcialmente, promovendo processos co-metabólicos (CERQUEIRA *et.al.*, 2011).

Vários estudos relataram que o uso de consórcios microbianos aumentou a taxa de biodegradação de xenobióticos. Nesse contexto, Reis *et al.*, (2014), estudaram a biodegradação de sulfametoxazol por culturas bacterianas puras (*Achromobacter*) e mistas. Eles revelaram que as cepas de bactérias mistas exibiram um desempenho de biodegradação superior quando

comparadas a uma única cepa microbiana. Em contraste, a taxa de eliminação de SMX usando *Rhodococcus* equi puro é mais importante do que na presença de bactérias mistas.

Além disso, resultados obtidos por Rodarte Morales et al. (2011), que relataram que os três fungos ligninolíticos foram capazes de remover uma mistura de drogas com diferentes taxas de eliminação. Uma degradação total de SMX, citalopram, DCF, IBU, naproxeno e carbamazepina foi alcançada após 14 dias, enquanto para fluoxetina e diazepam foram obtidas porcentagens de remoção mais baixas (ou seja, 23 a 57%).

Em outro estudo realizado pelos mesmos autores, investigou-se a biotransformação de uma mistura de três anti-inflamatórios (DCF, IBU e naproxeno) por pellets de *Phaerochaete chrysosporium* em biorreatores alimentados em batelada operando sob suprimento contínuo de ar ou pulsação periódica de oxigênio. Eles observaram uma eliminação total de DCF e IBU em reatores aerados e oxigenados com uma rápida oxidação de DCF na presença de oxigênio (77% após 2 h). No caso do naproxeno, ele foi oxidado na faixa de 77 a 99% sob suprimento de ar e oxigênio.

O uso do co-metabolismo é iniciar uma reação de conversão dos compostos persistentes em seus intermediários que provavelmente são mais biodegradáveis e, portanto, se juntariam à via metabólica central para posterior biotransformação. Quintana, Weiss e Reemtsma (2005), estudaram a biodegradação de cinco fármacos ácidos na presença e ausência de uma fonte externa de carbono (leite em pó). Eles observam que uma degradação co-metabólica de naproxeno, IBU e bezafibrato, em contraste, o cetoprofeno foi degradado na ausência de fonte de carbono adicional após uma fase de atraso de 10 dias. Em outro estudo, a cepa *Planococcus* sp. S5 foi capaz de eliminar 30% do naproxeno após 35 dias como única fonte de carbono, enquanto em condições co-metabólicas 75,14% e 86,27% do naproxeno foram removidos na presença de glicose e fenol, respectivamente.

Albuquerque et al., (2013) relataram que na presença do multi-substrato, cada população utiliza seu substrato preferido, enquanto as outras fontes de carbono são deixadas disponíveis para outros grupos microbianos. Para testar a capacidade dos isolados utilizados de sobreviverem às condições da ETAR, foi testada a capacidade das estirpes resistirem a alguns antibióticos e metais pesados. Esses dois poluentes podem atingir o meio ambiente através do lançamento de efluentes industriais e de ETE contendo metais pesados e antibióticos.

Os resultados sugerem que *Enterobacter hormaechei*, *Arthrobacter nicotianae*, *Pseudomonas* sp. e *Citrobacter youngae* têm um grande potencial para a biorremediação de alguns ecossistemas contaminados por fármacos, nomeadamente com ibuprofeno e diclofenac.

5 CONCLUSÃO

A resistência dos fármacos antibióticos deve aumentar a preocupação com a liberação descontrolada dessas substâncias no meio ambiente. A eliminação inadequada de medicamentos no ambiente, deve ser controlada pelas autoridades através de normas rigorosas, a longo prazo, isso contribuirá significativamente para a redução de seu impacto no meio ambiente e na saúde.

Neste estudo, evidencia-se que qualquer diminuição na concentração dos fármacos pode ser atribuída exclusivamente à atividade microbiana. Consequentemente, a capacidade das bactérias estudadas de resistir e remover uma mistura de drogas às diferentes taxas apresenta uma vantagem significativa para a biorremediação de resíduos farmacêuticos.

O uso de uma mistura de medicamentos na presença de um consórcio de cepas bacterianas pode refletir a situação real do ambiente e da ETE onde os produtos farmacêuticos e outros poluentes estão presentes como misturas. O efeito nocivo de tais misturas sobre o crescimento microbiano é maior do que o de uma única droga.

Além disso, a eliminação de micropoluentes pelas culturas mistas de bactérias e fungos é melhor do que usando cepas puras. Porque no meio ambiente, o processo de biorremediação depende naturalmente da cooperação das atividades metabólicas do grupo misto de micróbios. O benefício dessa população pode ser atribuído às importantes capacidades metabólicas e ao efeito sinérgico entre os membros associados.

Visto que os poluentes podem atingir o meio ambiente através do lançamento de efluentes industriais e de estações de tratamento contendo metais pesados e antibióticos. Sabe-se que antibióticos e metais pesados podem inibir ou matar bactérias, mas em alguns casos algum desses micro-organismos podem resistir e sobreviver devido à sua capacidade de neutralizar e escapar do efeito desses compostos.

A multirresistência de metais pesados e antibióticos por bactérias do meio ambiente foi relatada por vários pesquisadores. O aumento de bactérias resistentes a antibióticos e metais pesados é devido à flexibilidade genética das bactérias e sua capacidade de atingir e transferir genes de resistência.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE M, CARVALHO G, KRAGELUND C, SILVA AF, BARRETO T, Reis A M, Nielsen P. **Link between microbial composition and carbon substrate-uptake preferences in a PHA-storing community.** ISME J. 2013;7(1):1–12.
- ALMEIDA B, OEHMEN A, MARQUES R, BRITO D, CARVALHO G, BARRETO MT. **Modelling the biodegradation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by activated sludge and a pure culture.** Bioresour Technol. 2013.
- ALVES, Célia. **Tratamento de águas de abastecimento.** 3. ed. Porto: Publindústria, 2010.
- AMARAL, L.A.; NADER FILHO, A.; ROSSI JUNIOR, O.D.; FERREIRA, L.A.; BARROS, L.S.S. Água de consumo humano como fator de risco à saúde em propriedades rurais. **Rev. Saúde Pública**, v.37, n.4, p. 510-514, 2003.
- ARGUIAQA, M.C.; CANTER, L.W.; ROBERTSON, J.M. (1995). **Microbiological characterization of the biological treatment of aircraft paint striping wastewater.** Environ Pollut, 89(2): 189–195.
- BACKHAUS T. **Medicines, shaken and stirred: a critical review on the ecotoxicology of pharmaceutical mixtures.** Phil Trans R Soc B. 2014.
- BARKIN RL. **Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome.** Am J Ther. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407.
- BATT, A. L.; KIM S.; AGA D. S. **Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations.** Chemosphere, ELSEVIER, v. 68, p. 428-435, fev. 2007.
- BEN Y, FU C, HU M, LIU L, WONG MH, HUNG M, ET AL. **Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review.** Environ Res. 2019;169:483–493.
- BERTAGNOLLI, S.M.M.; MEDEIROS, J.T.; TAVARES, G.M.D.; LIMBERGER, J.B.; TRAESEL, A.C. **Estudo de coliformes totais de fontes alternativas de água da zona rural da região centro do estado do Rio Grande do Sul.** Saúde, v.29, n. 1, p. 97-102, 2003.
- BLAU, L.; MENEGON, R. F.; CHIN-CHUNG, M. **Prófármaco ativado por enzima, uma estratégia promissora na quimioterapia.** 2006. Quim. Nova, 29(6): 1307-1317.
- BORGES, R. M.; MINILLO, A.; LEMOS, E. G. M.; PRADO, H. F. A.; TANGERINO, E. P. Uso de filtros de carvão ativado granular associado a microrganismos para remoção de fármacos no tratamento de água de abastecimento. **Engenharia Sanitária Ambiental**, v. 21, n.4, p.709-720, 2016
- LINDSTRÖM A, BUERGE IJ, POIGER T, BERGQVIST PA, MÜLLER MD, BUSER HR. **Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater.** Environ Sci Technol. 2002 Jun 1;36(11):2322-9. doi: 10.1021/es0114254. PMID: 12075785.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira: Volume 2 - Monografias**. 5^a ed. Brasília, 2010. p. 906-907.a

CASTIGLIONI, S.; BAGNATI, R.; FANELLI, R.; POMATI, F.; CALAMARI, D.; ZUCCATO, E.; **Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy**. *Environ. Sci. Technol* 2006, 40, 357.

CASTRICA, M.; REBUCCI, R.; GIROMINI, C.; TRETOLA, M.; CATTANEO, D.; BALDI, A. **Total phenolic content and antioxidant capacity of agri-food waste and by-products**. *Ital. J. Anim. Sci.* 2019, 18, 336–341.

CALISTO, V; ESTEVES, V.I. (2009). **Psychiatric pharmaceuticals in the environment**. *Chemosphere*, 77 (10), pp. 1257-1274.

CERON, P.L. **Contaminação De Água Por Descarte De Fármacos**. Revista TAE, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Luciano-Peske-Ceron/publication/281743314_Contaminacao_de_agua_por_descarte_de_farmacos/links/55f6a84008aeafc8abf4f275/Contaminacao-de-agua-por-descarte-de-farmacos.pdf. Acesso em: 16 jul. 2022.

CERRETA, G.; ROCCAMANTE, M.A.; OLLER, I.; MALATO, S.; RIZZO, L. **Contaminants of emerging concern removal from real wastewater by UV/free chlorine process: A comparison with solar/free chlorine and UV/H₂O₂ at pilot scale**. *Chemosphere* 2019.

CERQUEIRA VS, HOLLENBACH EB, MABONI F, VAINSTEIN MH, CAMARGO FA, do C R PERALBA M, BENTO FM. **Biodegradation potential of oily sludge by pure and mixed bacterial cultures**. *Bioresour Technol*. 2011;102(23):11003–10.

CHIAMNUAY S, ALLISON JJ, CURTIS JR. **Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs**. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Oct 01;63(19):1837-51.

COIMBRA, R.N.; ESCAPA, C.; VÁZQUEZ, N.C.; NORIEGA-HEVIA, G.; OTERO, M. **Utilization of non-living microalgae biomass from two different strains for the adsorptive removal of diclofenac from water**. *Water* 2018.

COSTA, N C. **Análise orgânica: métodos e procedimentos para a caracterização de organoquímicos**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2004.

DUARTE, E. S., AQUINO, G. C. S. DE; LIMA, R. G. (2017). Degradação de Fármacos e Impacto Ambiental. **Revista Processos Químicos**, 11(21), 83-90;

ERICKSON L.E. **Bioreactors for Commodity Products. Comprehensive Biotechnology (Second Edition)**. Pergamon, Volume 3. 2011. Pages 653-658.

FENT, K; WESTON, A A.; CAMINADA, D. **Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology**, ELSEVIER, Muttenz, Switzerland, v. 76, p. 122-159, set. 2006.

FARRÉ M. **Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*.** J Chromatogr A. 2001 Dec; 938 (1-2): 187-197.

FERREIRA, M A . **Estudo da Degradação do Fármaco Diclofenaco Poluente de Águas Potáveis.** 2019. Dissertação (Graduação em Engenharia Química). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

FREIRE, R S. **Novas tendências para o tratamento de resíduos industriais contendo espécies organocloradas.** Química Nova, Campinas, SP, v. 23, n. 4, p. 504-511, jan. 2000.

FREITAS, M.B.; FREITAS, C.M. A. **Vigilância da qualidade da água para consumo humano – desafios e perspectivas para o Sistema Único de saúde.** Ciência & Saúde Coletiva, v.10, n.4, p.993- 1004, 2005.

GAZETA SÃO MATEUS. **Cerca de 95% dos córregos de SP estão poluídos.** 2015. Disponível em: <https://www.gazetasaomateus.com.br/cerca-de-95-dos-corregos-de-sp-estao-poluidos/>. Acesso em: 17 out 2022.

GRANDELLE, Renato. **“Em 23% dos rios, qualidade da água é ruim ou péssima”.** O Globo. 18, março de 2015;

GRANDCLÉMENT, C.; PIRAM, A.; PETIT, M.E.; SEYSSIECQ, I.; LAFFONT-SCHWOB, I.; VANOT, G.; TILIACOS, N.; ROCHE, N.; DOUMENQ, P. **Biological removal and fate assessment of diclofenac using *Bacillus subtilis* and *Brevibacillus laterosporus* strains and ecotoxicological effects of diclofenac and 40 -hydroxy-diclofenac.** J. Chem. 2020.

GROSSI B R, MONTEIRO SH, TORNISIELO VL. **Emerging Pollutants in the Environment - Current and Further Implications.** IntechOpen; 2012. Chapter 5-Veterinary antibiotics in the environment; pp. 135–152.

GUNNARSSON, J.R. SNAPE, B. VERBRUGGEN, S.F. OWEN, E. KRISTIANSSON, L. M ARGIOTTACASALUCI, T. ÖSTERLUND, K. HUTCHINSON, D. LEVERETT, B. MARK S, C.R. TYLER. **Pharmacology beyond the patient – the environmental risks of human drugs** Environ. Int., 129 (2019), pp. 320-332, 10.1016/j.envint.2019.04.075.

HALL ER, JOVANOVIC M, PEJIC M. PILOT. **Studies of methane production in fixed film and sludge blanket anaerobic reactors.** In: Fourth Bioenergy Research and Development Seminar. Winnipeg; 1982.

HATA T, KAWAI S, OKAMURA H, NISHIDA T. **Removal of diclofenac and mefenamic acid by the white rot fungus *Phanerochaete sordida* YK-624 and identification of their metabolites after fungal transformation.** Biodegradation. 2010.

HEBERER, T.; **Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data.** Toxicol. Lett. 2002, 131, 5.

HESTER RE, HARRISON RM. 2015. **Pharmaceuticals in the Environment: Vol 41.** Royal Society of Chemistry 41:92-119.

HUERTA B, RODRÍGUEZ-MOZAZ S, BARCELÓ D. **Pharmaceuticals in biota in the aquatic environment: analytical methods and environmental implications.** Anal Bioanal Chem. 2012.

HOLLANDS, J.M. (2001), "Xrefer", **Reference Reviews**, Vol. 15 No. 7, pp. 7-8. <https://doi.org/10.1108/rr.2001.15.7.7.359>

IBÁÑEZ, M; GUERRERO C, SANCHO J, HERNÁNDEZ F. **Screening of antibiotics in surface and wastewater samples by ultrahigh- pressure liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry.** Journal of Chromatography A, ELSEVIER, Espanha, v. 1216, p. 2520-2539, jan. 2009.

JECHALKE S, HEUER H, SIEMENS J, AMELUNG W, SMALLA K. **Fate and effects of veterinary antibiotics in soil.** Trends Microbiol. 2017;22:536–545.

JOBLING S., TYLER R. **Endocrine disruption in wild freshwater fish** Pure Appl. Chem., 75 (11–12). 2003, pp. 2219-2234, 10.1351/pac200375112219

KRAIGHER B., KOSJEK T., HEATH E., KOMPARE B., MANDIC-MULEC I. **Influence of pharmaceutical residues on the structure of activated sludge bacterial communities in wastewater treatment bioreactors.** Water Research 42, 2008.

KUNKEL, U.; RADKE, M. **Fate of pharmaceuticals in rivers: Deriving a benchmark dataset at favorable attenuation conditions.** Water Res. 2012, 46.

KUNZ, A; PERALTA-ZAMORA, P; MORAES, S G.; DURÁN, N. **Novas tendências no tratamento de efluentes têxteis.** Química Nova, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 78-82, jan/fev.2002.

KÜSTER A, ADLER N. **Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risk and its regulation.** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369 20130587.

LANÇAS, Fernando Mauro. Validação de métodos cromatográficos de análise. Métodos cromatográficos de análise. 2004. Ed. Rima.

LAPOLLI, F R. **Biorreator à membrana como alternativa para o tratamento de esgotos sanitários e reuso da água.** Santa Catarina. UFSC. 2007.

BILA M, DEZOTTI D. **Fármacos no meio ambiente.** Revista Química Nova, 2003. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422003000400015&script=sci_arttext. Acesso em: 4 jul. 2022.

MISHRA A, ANUSHREE M. **Novel fungal consortium for bioremediation of metals and dyes from mixed waste stream.** Bioresour Technol. 2014.

MELO, S; TROVÓ, A; BAUTITZ, I; NOGUEIRA, R. **Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados.** Química Nova, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/jPZmdHmdYL9jcxfpZMq6Hcv/?lang=pt>. Acesso em: 15 jul. 2022.

NILAMBARI D, DHANASHREE T. Isolation and 16s rRNA sequence analysis of beneficial microbes isolated from pharmaceutical effluent. Bionano Frontier. 2015.

OJOGHORO JO, SCRIMSHAW MD, SUMPTER JP. Steroid hormones in the aquatic environment. Sci Total Environ. 2021 Oct 20;792:148306. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148306. PMID: 34157532.

OMIL F, SUÁREZ S, CARBALLA M, REIF R, LEMA JM. Criteria for designing sewage treatment plants for enhanced removal of organic micropollutants. Environ Pollution. 2010.

PATRICK J., FRANKLIN J., JAMES J., CLARK J. The Environmental Science of Drinking Water. Butterworth-Heinemann. 2005. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-7876-6.X5001-5>

PIEMONTE V.; DI PAOLA L. Membranes for Clean and Renewable Power Applications. Woodhead Publishing. 2014, Pages 104-121.

QUINTANA JB, WEISS S, REEMTSMA T. Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. Water Res. 2005.

QUADRA, G.; COSTA R; SOUZA H; FERNADEZ M. Medicamentos e Meio ambiente: soluções individuais, problemas coletivos. 2018. Disponível em: <https://oeco.org.br/analises/medicamentos-e-meio-ambiente-solucoes-individuais-problemas-coletivos/>. Acesso em 20 out 2022.

RAMOS, A. Enzymatic reactors for the removal of recalcitrant compounds in wastewater. 2017. **Biocatalysis and Biotransformation** 36(3):1-21. Aragon Nanoscience Institute, University of Zaragoza

RADJENOVIC, J.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. Analytical and bioanalytical chemistry, Barcelona, Espanha, v. 387, p. 1365-1377, 2007.

REIS P, REIS A, RICKEN B, BORIS A, MANAIA C, CORVINI P, NUNES C. Biodegradation of sulfamethoxazole and other sulfonamides by Achromobacter denitrificans PR1. J Hazard Mater. 2014;280:741–749.

RICHARDSON S. Water analysis: emerging contaminants and current issues. Anal Chem. 2009 May; 81.

RODARTE-MORALES I., FEIJOO G., MOREIRA M., LEMA J. Degradation of selected pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by white-rot fungi. World J Microbiol Biotechnol. 2011;27:1839–1846.

SANFORD JC, KRAPAC IJ, YANNARELL AC, MACKIE RI. **Environmental Impacts of Antibiotic Use in the Animal Production Industry.** *Ecol Anim Heal Ecosyst Heal Sustain Agric.* 2012; 2:228–368.

SANTOS, E. L.; LUDKE, M. do C. M. M.; BARBOSA, J. M.; RABELLO, C. B. V.; LUDKE, J. V.; WINTERLE, W. de M. C.; SILVA, E. G. da, 2009. **Coconut meal levels in ration for fingerling Nile tilapia.** *Rev. Bras. Saude Prod. Anim.*, 10 (2): 390-397

SILVERSTEIN, R M.; WEBSTER, F X.; KIEMLE, D J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

SCHROEDER F F. **Fertilidade masculina e farmacologia: como o uso de fármacos pode impactar na qualidade seminal?** FARMACOLÓGICA, 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/farmacologica/author/gerente/>. Acesso em: 2 jul. 2022;

SHEKELLE PG, NEWBERRY SJ, FITZGERALD JD, MOTALA A, O'HANLON CE, TARIQ A, OKUNOGBE A, HAN D, SHANMAN R. **Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline.** *Ann Intern Med.* 2017 Jan 03;166(1):37-51.

SHEN X., CHANG H., SUN D., WANG L., WU F. **Trace analysis of 61 natural and synthetic progestins in river water and sewage effluents by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** *Water Res.*, 133. 2018,

SHIMKO K.M., O'BRIEN J.W., BARRON L., KAYALAR H., MUELLER J.F., TSCHARKE B.J., CHOI P.M., JIANG H., EAGLESHAM G., THOMAS K.V. **A pilot wastewater-based epidemiology assessment of anabolic steroid use in Queensland,** Australia Drug Test. Anal., 11 (7) (2019), pp. 937-949, 10.1002/dta.2591

SKOOG, D A.; HOLLER, F. J; NIEMAN, T A. **Princípios de análise instrumental.** 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.

VERLICCHI et al. **Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options.** *Journal of Hydrology.* elsevier, Ferrara, Itália, v. 389, p. 416-428. 2010.

VIEIRA E., RIBEIRO D. **Avaliação do potencial de impactos dos agrotóxicos no meio ambiente.** 2011. São Paulo: Centro de P&D de Proteção Ambiental, Instituto Biológico

THRUPP T J., RUNNALLS J., SCHOLZE M., KUGATHAS S., KORTENKAMP A., SUMPTER J. **The consequences of exposure to mixtures of chemicals: something from 'nothing' and 'a lot from a little' when fish are exposed to steroid hormones.** *Sci. Total Environ.*, 619 (2018), pp. 1482-1492, 10.1016/j.scitotenv.2017.11.081.

THORPE K.L., CUMMINGS R.I., HUTCHINSON T.H., SCHOLZE M., BRIGHTY G., SUMPTER J.P., TYLER C.R. **Relative potencies and combination effects of steroid estrogens in fish** *Environ.* *Sci. Technol.*, 37 (6). 2003, pp. 1142-1149, 10.1021/es0201348

WEIZEL, M.P. SCHLÜSENER, G. DIERKES, T.A. TERNES. **Occurrence of glucocorticoids, mineralocorticoids, and progestogens in various treated wastewater, rivers, and streams** Environ. Sci. Technol., 52 (9) 2018, pp. 5296-5307.

WANG M, SHEN W, YAN L, WANG XH, XU H. **Stepwise impact of urban wastewater treatment on the bacterial community structure, antibiotic contents, and prevalence of antimicrobial resistance.** Environ Pollut. 2017;231(Pt 2):1578–1585.

WANG X, RYU D, HOUTKOOPER RH, AUWERX J. **Antibiotic use and abuse: A threat to mitochondria and chloroplasts with impact on research, health, and environment.** Bioessays. 2014;37:1045–1053.

WANG Y, WANG C, LI A, GAO J. **Biodegradation of pentachloronitrobenzene by *Arthrobacter nicotianae* DH19.** Lett Appl Microbiol. 2015.