

Ocorrência de antimicrobianos em águas superficiais e residuais do Município do Rio de Janeiro: uma questão de vulnerabilidade ambiental e de saúde pública

Occurrence of antimicrobials in surface and wastewater in the Municipality of Rio de Janeiro: an environmental and public health vulnerability issue

Ocurrencia de antimicrobianos en aguas superficiales y residuales en el Municipio de Rio de Janeiro: una cuestión de vulnerabilidad ambiental y salud pública

Recebido: 02/08/2021 | Revisado: 07/08/2021 | Aceito: 11/08/2021 | Publicado: 15/08/2021

Neusa Maria Castelo Branco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4592-0137>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: neusach@yahoo.com.br

Mararlene Ulberg Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8122-5807>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: mararlene.pereira@incqs.fiocruz.br

Rosana Gomes Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-2984>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: rosana.ferreira@incqs.fiocruz.br

Bernardete Ferraz Spisso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-1258>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: bernardete.spisso@incqs.fiocruz.br

André Luís Mazzei Albert

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-4961>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: andre.mazzei@incqs.fiocruz.br

Célia Maria Carvalho P.A. Romão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2980-0760>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Brasil
E-mail: celia.romao@incqs.fiocruz.br

Resumo

Os processos convencionais de tratamento de água e esgoto, quando existentes, não são eficientes para a remoção de fármacos e resíduos de vários tipos de antimicrobianos têm sido encontrados em águas superficiais e residuais. A presença dessas substâncias no meio aquático é uma séria preocupação em todo o mundo, pois pode levar ao surgimento de resistência aos antibióticos, reduzindo ou mesmo evitando o seu efeito terapêutico. Este estudo investigou a ocorrência de representantes de dois grupos de antibióticos (fluoroquinolonas e sulfonamidas) em efluentes de estação de tratamento de esgotos (ETEs) e em águas de superfície que recebem lançamento de efluente. Os resultados indicaram que as concentrações dos três analitos identificados nos afluentes – ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR) e sulfametoxazol (SMZ) - variaram de < 100 (ng/mL) a >100 ng/mL e os antimicrobianos CIP e SMZ ocorreram com mais frequência e em concentrações mais altas. Portanto, estudos sobre ocorrência de fármacos no ambiente devem ser ampliados, seus efeitos devem ser investigados, como também os sistemas de tratamento devem ser aperfeiçoados e eficiente para minimizar esses contaminantes.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Águas residuais; Águas superficiais.

Abstract

Conventional water and wastewater treatment processes, when they exist, are not efficient for drug removal and residues of various types of antimicrobials have been found in surface and wastewater. The presence of these substances in the aquatic environment is a serious concern worldwide, as it can lead to the emergence of resistance to antibiotics, reducing or even preventing their therapeutic effect. This study investigated the occurrence of

representatives of two groups of antibiotics (fluoroquinolones and sulfonamides) in sewage treatment plant (STP) effluents and in surface waters receiving effluent discharge. The results indicated that the concentrations of the three analytes identified in the effluents - ciprofloxacin (CIP), norfloxacin (NOR) and sulfamethoxazole (SMZ) - ranged from <100 (ng/mL) to >100 ng/mL and the antimicrobials CIP and SMZ occurred more frequently and at higher concentrations. Therefore, studies on the occurrence of drugs in the environment should be expanded, their effects should be investigated, and treatment systems should be improved and made more efficient to minimize these contaminants.

Keywords: Antimicrobials; Wastewater; Surface water.

Resumen

Los procesos convencionales de tratamiento de aguas y aguas residuales, cuando existen, no son eficientes para la eliminación de productos farmacéuticos y se han encontrado residuos de varios tipos de antimicrobianos en las aguas superficiales y residuales. La presencia de estas sustancias en el medio acuático es una grave preocupación en todo el mundo porque puede provocar la aparición de resistencia a los antibióticos, reduciendo o incluso impidiendo su efecto terapéutico. Este estudio investigó la presencia de representantes de dos grupos de antibióticos (fluoroquinolonas y sulfonamidas) en los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales (STP) y en las aguas superficiales que reciben el vertido de efluentes. Los resultados indicaron que las concentraciones de los tres analitos identificados en los efluentes -ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR) y sulfametoxazol (SMZ)- oscilaban entre <100 (ng/mL) y >100 ng/mL y los antimicrobianos CIP y SMZ se presentaban con mayor frecuencia y en concentraciones más elevadas. Por lo tanto, hay que ampliar los estudios sobre la presencia de drogas en el medio ambiente, investigar sus efectos y mejorar los sistemas de tratamiento para minimizar estos contaminantes.

Palabras clave: Antimicrobianos; Aguas residuales; Aguas superficiales.

1. Introdução

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, 2017a).

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, 2017b).

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 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. O tratamento secundário 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, onde são submetidos a uma série de processos, incluindo dispersão, diluição, partição, biodegradação e transformação abiótica (volatilização e fotodegradação). Geralmente, a remoção no tratamento secundário refere-se à biodegradação e sorção, como principais mecanismos que atuam no processo, enquanto que a volatilização e fotodegradação podem ocorrer em menor grau. De maneira geral, a maioria das estações alcança apenas o nível de tratamento secundário, pois proporciona um reduzido nível de poluição por matéria orgânica, podendo lançar seu efluente diretamente no corpo receptor (Verlicchi; Al Aukidy; Zambello, 2012; Brasil, 2009).

O elevado consumo e produção de diversos fármacos em todo o mundo, tanto de uso humano quanto veterinário, tornaram essas substâncias uma classe de micropoluentes extremamente preocupante para a qualidade ambiental, principalmente dos recursos hídricos (Montagner *et al.*, 2017; Kulkarni *et al.*, 2017; Starling *et al.*, 2018; Galler *et al.*, 2018; Ngigi *et al.*, 2020; Rodriguez-Mozaz *et al.*, 2020).

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 Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs), os quais ainda apresentam grande parte desses contaminantes persistentes (Teixeira, 2014; Pinto *et al.*, 2016; Rodrigues-Mozaz *et al.*, 2020; Duong *et al.*, 2021).

Os fármacos ainda podem chegar ao meio ambiente a partir de descarte doméstico ou como resíduos de produção de medicamentos produzidos em larga ou pequena escala, que agredem os recursos hídricos, mas que não acarretariam necessariamente 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; Galler, 2018; Fonseca *et al.*, 2020).

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 (Gros *et al.*, 2013; Teixeira, 2014; Kulkarni *et al.*, 2017). Em face da estabilidade apresentada por essas substâncias, muitos estudos científicos, nacionais e internacionais, têm demonstrado a ocorrência de antimicrobianos em mananciais e em efluentes de ETEs domésticos e hospitalares (Stumpf *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2009; Sodré *et al.*, 2010; Locatelli, 2011; Du *et al.*, 2014; Monteiro *et al.*, 2016; Montagner *et al.*, 2017; Kulkarni *et al.*, 2017; Starling *et al.*, 2018; Galler *et al.*, 2018; Ngigi *et al.*, 2020; Kovalakova *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2020).

1.1 Antimicrobianos: impactos ambientais e avaliação do risco ecológico

A descoberta dos antimicrobianos é considerada uma das realizações científicas mais significativas do século XX, revolucionando a medicina humana e veterinária. No entanto, recentemente, os antimicrobianos foram reconhecidos como uma classe emergente de contaminantes ambientais, devido à 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 são substâncias que previnem a proliferação de agentes infecciosos ou micro-organismos ou que eliminam agentes infecciosos para prevenir a disseminação da infecção. 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 (World Health Organization, 2018).

No Brasil, de acordo com a Resolução da Anvisa nº 174, de 15 de setembro de 2017, existem 129 antimicrobianos registrados, isso não se aplica aos antimicrobianos de uso exclusivo hospitalar (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017). A entrada contínua de antimicrobianos residuais em ambientes aquáticos quando migram dos efluentes para a água receptora pode apresentar um risco potencial aos hidróbios e podem ter efeitos prejudiciais sobre a saúde humana e dos ecossistemas (Hu *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018; Duong *et al.*, 2021).

Estudo de Chen *et al.* (2018) sobre a ocorrência, distribuição e avaliação de risco ecológico de 17 antibióticos comuns em uma fonte vital de água potável representada como um sistema de reservatório de rio no sul da China, revelou que a tetraciclina e a ciprofloxacina podem representar riscos elevados no ambiente aquático. Zhou *et al.* (2019) avaliou a ocorrência, distribuição espacial e riscos ecológicos de diversas classes de antibióticos humanos e veterinários, em lagos rasos no curso médio-baixo da bacia do rio Yangtze, China. Os resultados da avaliação de risco ambiental mostraram que, em geral, a presença de antimicrobianos na água superficial pode representar riscos médios para algas ou bactérias no ecossistema aquático.

Um estudo de revisão recente mostrou que embora haja um número relativamente grande de dados relativos à ocorrência de antibióticos no ambiente aquático dos países norte-americanos e europeus, as informações de cinco países que têm grandes economias emergentes - BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China, e África do Sul) estão limitadas à China e à Índia. Dados sobre concentrações de antibióticos do Brasil e demais países da América do Sul, como também da Rússia e da África não foram apresentados. Uma visão detalhada das concentrações em águas superficiais, subterrâneas e efluentes, apoiada por dados globais recentes de consumo humano e veterinário sobre oito antimicrobianos representativos (eritromicina, trimetoprima, sulfametoxazol, tetraciclina, oxitetraciclina, ofloxacina, ciprofloxacina e amoxicilina) foi fornecida. Além disso, foi analisada a ecotoxicidade desses antibióticos para diferentes grupos de organismos, bem como a avaliação dos riscos ambientais para os organismos aquáticos. As avaliações de risco indicaram que os antimicrobianos selecionados podem constituir uma ameaça para os ambientes aquáticos. As cianobactérias foram os organismos mais sensíveis quando se utilizaram bioensaios ecotoxicológicos padrão. O estudo mostrou que duas fluoroquinolonas - a ciprofloxacina e a ofloxacina - apresentaram o maior risco para o ambiente aquático, com maior toxicidade entre as cianobactérias, menor toxicidade para as plantas aquáticas e para as algas. O sulfametoxazol também pode ser considerado como muito tóxico para organismos fotossintéticos, sendo as plantas aquáticas a classe mais sensível, seguidas pelas cianobactérias e algas (Kovalakova et al., 2020).

Como produtores primários, as algas e as cianobactérias desempenham um papel importante como base da cadeia alimentar nos ecossistemas aquáticos, como também na produção de oxigênio e na fixação de nitrogênio. Portanto, a determinação da toxicidade para espécies não alvo é muito importante para compreender os efeitos dos antimicrobianos no ecossistema e deve ser avaliada com múltiplos bioensaios para uma análise mais abrangente (Yang et al., 2013; Valitalo et al., 2017; Kovalakova et al., 2020).

Ainda que haja uma lacuna do conhecimento em relação aos possíveis efeitos e riscos dos antimicrobianos e da exposição crônica sobre a saúde humana, os riscos associados aos fármacos biologicamente ativos são mais significativos no ambiente aquático devido ao fenômeno de bioacumulação. A propagação dessas substâncias no ambiente e a persistência em águas naturais e esgotos, mesmo em baixas concentrações, contribuem para o desenvolvimento e disseminação global da resistência, 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. A resistência antimicrobiana (RAM) é um problema crítico de saúde pública em todo o mundo. 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 liberados no meio ambiente (Behera *et al.*, 2011; Rizzo, 2013; Berglund, 2015; Blair *et al.*, 2015; carvalho e santos, 2016; global antimicrobial resistance surveillance system, 2017; Galler *et al.*, 2018; organização mundial da saúde, 2018; Ngigi et al., 2020; Kovalakova et al., 2020; Fonseca et al., 2020). Um plano de ação global para enfrentar o crescente problema de resistência a antibióticos e outros medicamentos antimicrobianos 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 (World Health Organization, 2015).

No Brasil, o 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. A Anvisa elaborou um plano de ação próprio, 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, com objetivos estabelecidos para conter o problema no país, 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 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018a).

As legislações brasileiras, tanto no âmbito federal como estaduais, 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 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).

Além das legislações federais, os Estados têm a prerrogativa de criar suas próprias referências normativas sobre o controle de carga orgânica em efluentes líquidos. No Estado do Rio de Janeiro há as seguintes diretrizes a serem seguidas: NT-202.R-10: critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos. Rio de Janeiro: INEA, 1986; NT-213.R-4: critérios e padrões para controle da toxicidade em efluentes líquidos industriais. Rio de Janeiro: INEA, 1990. DZ-0205.R-6: Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial. Rio de Janeiro: INEA, 2007. DZ-0215.R-4: Diretriz de controle de carga orgânica biodegradável em efluentes líquidos de origem sanitária. Rio de Janeiro: INEA, 2007. 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 (Instituto Estadual do Ambiente, 1986; Instituto Estadual do Ambiente, 1990; Instituto Estadual do Ambiente, 2007a; Instituto Estadual do Ambiente, 2007b; Instituto Estadual do Ambiente, 2018).

Em que pese as resoluções e referências normativas 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 são estabelecidos limites ou parâmetros de controle de fármacos para os recursos hídricos brasileiros.

Evidências disponíveis na literatura científica sinalizam que os parâmetros estabelecidos na legislação existente para os processos convencionais de tratamento de águas e esgotos nas suas respectivas Estações de Tratamento 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; 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; Ngigi *et al.*, 2020; Kovalakova *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2020; Duong *et al.*, 2021).

As fluoroquinolonas estão entre as cinco classes de antimicrobianos (β -lactâmicos, macrolídeos, fluoroquinolonas, sulfonamidas e tetraciclinas) frequentemente detectadas no ambiente em concentra es relativamente elevadas e sua presença tem sido encontrada em águas residuais, superficiais, subterrâneas e até mesmo em águas potáveis (Locatelli, 2011; Jia *et al.*, 2012; Pinto *et al.*, 2016; Kulkarni *et al.*, 2017; Starling *et al.*, 2018; Galler *et al.*, 2018; Ngigi *et al.*, 2020; Kovalakova *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2020; Duong *et al.*, 2021). As fluoroquinolonas pertencem a um grupo de antibióticos, as quinolonas, amplamente utilizado para tratar uma grande variedade de infec es bacterianas Gram (+) e Gram (-) do trato urinário. No início dos anos 60, as primeiras quinolonas foram utilizadas com a introdu o do ácido nalidíxico na prática clínica. No início dos anos 1980, com o acréscimo de um átomo de flúor na posi o 6 do anel quinol nico, surgiram as fluoroquinolonas (principal representante: ciprofloxacina), o que possibilitou avanços terapêuticos importantes, devido ao aumento do espectro de a o e melhor biodisponibilidade por via oral, surgiram as fluoroquinolonas de segunda gera o como a norfloxacina (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018b).

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. As sulfonamidas são um dos mais antigos medicamentos antibióticos remanescentes em uso atualmente utilizadas 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 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018c).

Dessa forma, considerando dados de estudos do Brasil e de diversas partes do mundo evidenciando a alta frequência de detecção e a abundância de antimicrobianos, especialmente as fluoroquinolonas e sulfonamidas, em águas residuais, superficiais e até mesmo em águas potáveis; a presença dessas substâncias no ambiente tem se tornado uma preocupação constante na comunidade técnico-científica pois ainda não se conhece o efeito crônico dessa exposição em seres humanos e, especialmente, devido ao seu papel no desenvolvimento de resistência antimicrobiana e ainda podem representar riscos para as algas no ecossistema aquático. Nesse contexto, objetivo deste estudo foi investigar a ocorrência de analitos representantes desses 2 grupos de antimicrobianos - fluoroquinolonas e sulfonamidas - em águas superficiais e residuais do município do Rio de Janeiro. A seleção dos antimicrobianos ciprofloxacina, norfloxacin e sulfametoxazol, baseou-se em dados indicativos dos mais consumidos no país e por serem importantes fármacos utilizados no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior (ex. bronquite, faringite, sinusite e otite), do trato urinário e do sistema gastrointestinal (Locatelli, 2011; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018b; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018c).

2. Metodologia

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.

2.1 Coleta das amostras

Foram coletadas um total de 14 amostras, sendo 4 amostras ambientais em sete diferentes pontos (rios, lagoa e canal); e 10 amostras, nos pontos de entrada e saída, provenientes de quatro ETEs do município do Rio de Janeiro. As diferentes áreas do estudo possuem em comum a entrada de esgoto doméstico, hospitalar, industrial e de pesquisa nos corpos hídricos. As amostras foram coletadas nos meses de março, abril, maio e junho de 2019. Uma alíquota de 500 mL de cada amostra de água foi coletada em frascos de polipropileno com tampas, devidamente identificadas e transportadas para o laboratório, onde foram acondicionadas em refrigerador a temperaturas inferiores a -18°C . Para preservar o sigilo das ETEs participantes do estudo, as amostras receberam uma codificação alfanumérica (A1 a A9). Os locais da coleta, a natureza do efluente e as coordenadas geográficas são os seguintes: Amostra A1 (ETE) - $22^{\circ}52'53.9''\text{S}$ e $43^{\circ}13'29.1''\text{W}$; Amostras A2, A3 e A9 (ETEs) - $22^{\circ}52'41.9''\text{S}$ e $43^{\circ}14'55.0''\text{W}$; Amostra A4 (ETE) - $22^{\circ}57'03.5''\text{S}$ e $43^{\circ}22'09.7''\text{W}$; A5 (água de rio) - $22^{\circ}52'45.4''\text{S}$ e $43^{\circ}14'31.3''\text{W}$; A6 (água canal de rio) - $22^{\circ}54'50.8''\text{S}$ e $43^{\circ}14'10.4''\text{W}$; A7 (água de lagoa) - $22^{\circ}57'52.1''\text{S}$ e $43^{\circ}12'53.2''\text{W}$; A8 (água de lagoa) $22^{\circ}58'26.1''\text{S}$ e $43^{\circ}13'27.4''\text{W}$. Todas as ETEs que participaram do estudo utilizam o tratamento secundário.

2.2 Reagentes e materiais

Os padrões de cloridrato de ciprofloxacina (CIP), norfloxacin (NOR) e sulfametoxazol (SMZ) foram de pureza superior a 99% e obtidos da Farmacopeia Brasileira (Santa Maria, Brazil). As soluções estoques individuais foram preparadas na concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ no solvente NaOH 0,03 mol/L no caso das fluoroquinolonas, e em metanol grau HPLC no caso da sulfonamida. As soluções foram armazenadas em freezer a -70°C . As soluções intermediárias e soluções de trabalho contendo a mistura dos analitos foram preparadas em metanol imediatamente antes da análise. Papel de filtro e filtro de membrana PVDF

0,22 µm Millex® (Millipore, Darmstadt, Alemanha) foram usados para a filtração das amostras. Cartuchos OASIS HLB (60 mg, 3 mL) da Waters Corporation (Milford, MA, U.S.A.) foram usados para a extração por fase sólida. Metanol para cromatografia líquida (≥ 99,8%), acetonitrila hypergrade para LC-MS (≥ 99,9%), ácido fórmico (98-100%), acetona para cromatografia líquida (≥ 99,8%) e ácido clorídrico 37% foram adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha). Hidróxido de sódio foi adquirido também da Merck. Ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) foi adquirido da Sigma (St. Louis, MO, EUA). Água purificada tipo I foi obtida de um sistema Milli-Q (Millipore, Bedford; MA, EUA).

2.3 Equipamentos

Sistema de cromatógrafo a líquido de alta eficiência Shimadzu Prominence (Shimadzu, Japão) acoplado à espectrômetro de massas sequencial (CLAE-EM/EM) 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 1.6.2 (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).

2.4 Método analítico

Trata-se de uma pesquisa de abordagem semiquantitativa. O método analítico baseou-se no procedimento descrito por Monteiro et al. (2018b), com modificações. A extração dos antimicrobianos em 50 mL de água ou efluente sanitário previamente filtrado em papel de filtro e filtro de membrana PVDF 0,22 µm foi efetuada com 2 mL de uma solução a 25 mg/L de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) em pH ácido (ajustado a 2,5 com HCl 37%), com posterior purificação empregando extração por fase sólida. Os cartuchos Oasis HLB 3cc (60 mg) foram previamente condicionados com 3 mL de metanol, 3 mL de água e 3 mL de água acidificada (pH 2,5). Após lavagem com 2 mL de água, os cartuchos foram eluídos com três porções de 2 mL de metanol e uma porção de 2 mL de acetona. O eluato foi dividido em duas alíquotas de 4 mL que foram evaporadas à secura, com fluxo de nitrogênio, a aproximadamente 46°C. Após ressuspensão em 1 mL do solvente de reconstituição, 0,1% de ácido fórmico em água e metanol 80:20 (v/v) e filtração por um filtro de fluoreto de polivinilideno (PVDF) de 0,22 µm, o extrato estava pronto para injeção de 20 µL no CLAE-EM/EM. Um programa de eluição gradiente foi usado para a separação dos analitos. O modo de ionização empregado foi o eletrospray positivo, com aquisição por Monitoramento de Reações Múltiplas (MRM). Duas transições de MRM por substância foram adquiridas. O software *Analyst*® 1.6.2 foi empregado para controle do sistema, aquisição e análise dos dados. O método permite a detecção de antimicrobianos na água e efluentes sanitários com um Limite de Quantificação (LOQ) de 100 ng/mL. A concentração dos antimicrobianos nas amostras foi estimada como sendo maior ou menor que o LOQ. Considerando a ausência de uma amostra branca representativa e o efeito matriz variável, três alíquotas de cada amostra foram analisadas em diferentes condições. Dessa forma, uma alíquota foi analisada na forma tal qual, outra alíquota foi fortificada com os analitos de interesse e com o padrão interno no início do procedimento e outra alíquota foi fortificada no final do procedimento (Locatelli, 2011; Schneider, Fujii & Corazza, 2017; Pereira et al., 2018; Monteiro et al., 2018b).

A confirmação da identidade das substâncias foi efetuada segundo critérios para a identificação por CLAE-EM/EM, definidos na Decisão 657/2002 da União Europeia (Comissão Europeia, 2002).

3. Resultados e Discussão

Do total de 14 amostras de água residuais e superficiais analisadas no presente estudo, 10 amostras (71%) apresentaram resultados positivos para, pelo menos, um dos analitos pesquisados com concentrações estimadas variando em

<100 ng/mL e >100 ng/mL. Em todas as 10 amostras, ambientais e provenientes de ETEs (entrada/saída), foram identificados os analitos CIP e/ou SMZ, enquanto que em apenas uma amostra proveniente de ETEs foi identificado o analito NOR. A presença de SMZ foi detectada em oito amostras, num total de dez, tendo uma frequência de 80% de contaminação (Tabela 1).

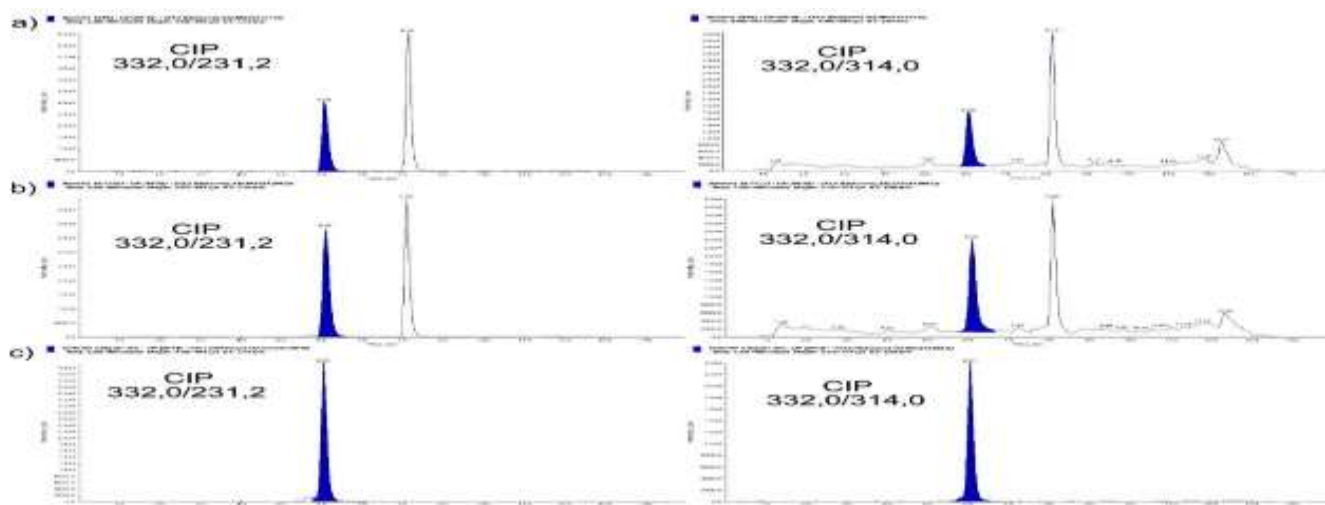
Tabela 1 - Antimicrobianos pesquisados no presente estudo nas amostras de águas de superfície e de ETEs em (ng/mL).

Grupo Farmacológico	Código da amostra	Antimicrobiano	Ponto de coleta ETE/Ambiental	Matriz	Resultado Concentração estimada (ng/mL)
Fluoroquinolonas	A1	CIP	ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 >100
	A2		ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 Não identificado
	A3		ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 >100
	A8		Amostra ambiental	Água superficial	<100
	A9	NOR	ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 Não identificado
Sulfonamidas	A1	SMZ	ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	>100 Não identificado
	A2		ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 <100
	A3		ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	Não identificado <100
	A5		Amostra ambiental	Água superficial	<100
	A8		Amostra ambiental	Água superficial	<100
	A9		ETE - Entrada ETE - Saída	Água bruta (esgoto) Água residual	<100 <100

ETE (Estação de Tratamento de Esgoto); CIP (Ciprofloxacina); NOR (Norfloxacina); SMZ (Sulfametoxazol).
 Fonte: Autores (2020).

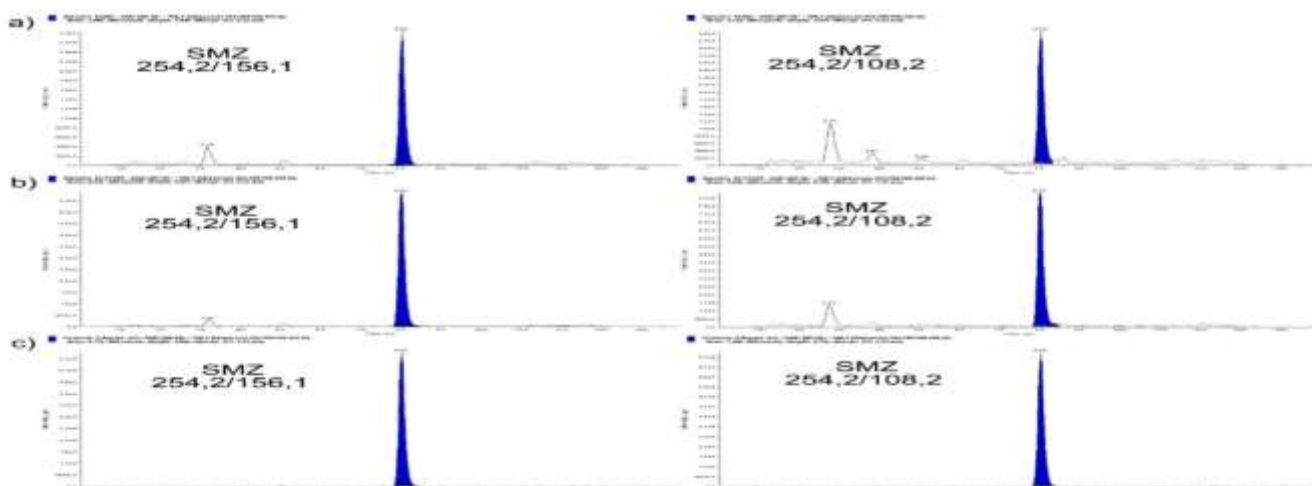
De acordo com os resultados compilados na Tabela 1, observa-se que os antimicrobianos CIP e SMZ foram os mais detectados. As concentrações obtidas nas análises das amostras variaram de <100 ng/mL a >100 ng/mL para os 3 analitos identificados. Isso é bem provável que esteja relacionado às suas diferentes 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 as substâncias, tais como degradação, sorção e transformação como resultado de processos metabólicos (Locatelli, 2011; Monteiro, 2018a). As Figuras 1 a 4 apresentam os cromatogramas de íons extraídos da transição de quantificação e de confirmação dos analitos CIP e SMZ referentes às amostras de ETE-Entrada (A1) e água superficial (A8) com concentrações estimadas < 100 ng/mL, amostras controle de cada matriz fortificadas no final do procedimento e uma solução padrão dos analitos no solvente de reconstituição com concentrações equivalentes a 100 ng/mL.

Figura 1 – Cromatogramas de íons extraídos da transição de quantificação (à esquerda) e uma transição de confirmação (à direita) do analito ciprofloxacino (CIP) referente à amostra A1, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).



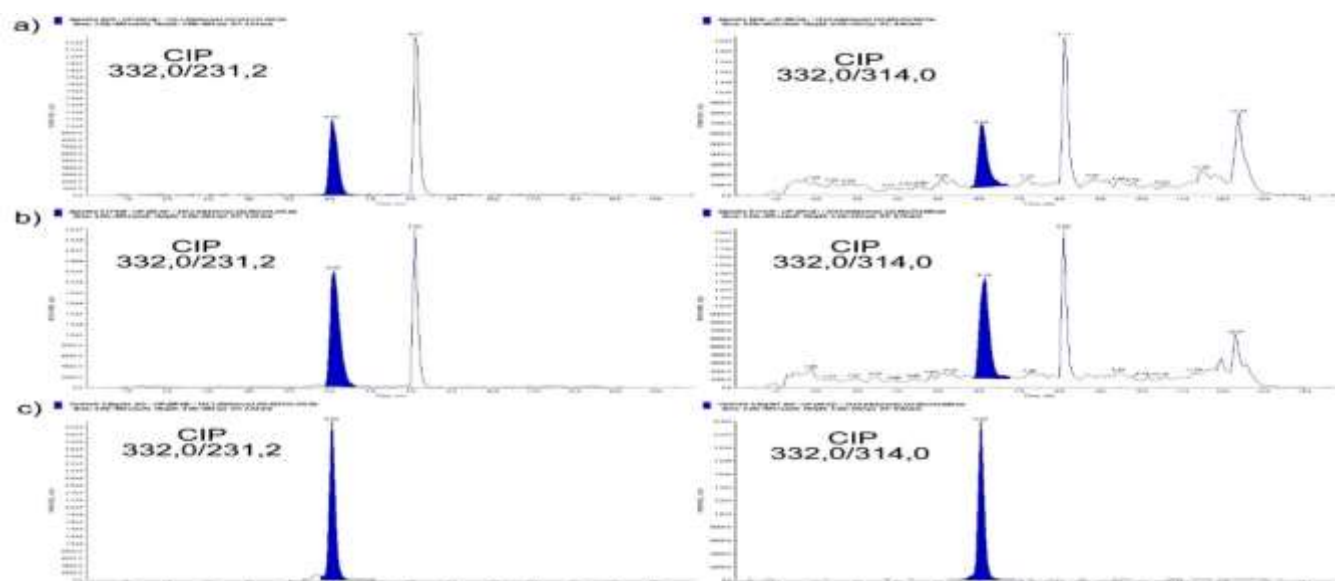
Fonte: Autores (2020).

Figura 2 - Cromatogramas de íons extraídos 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).



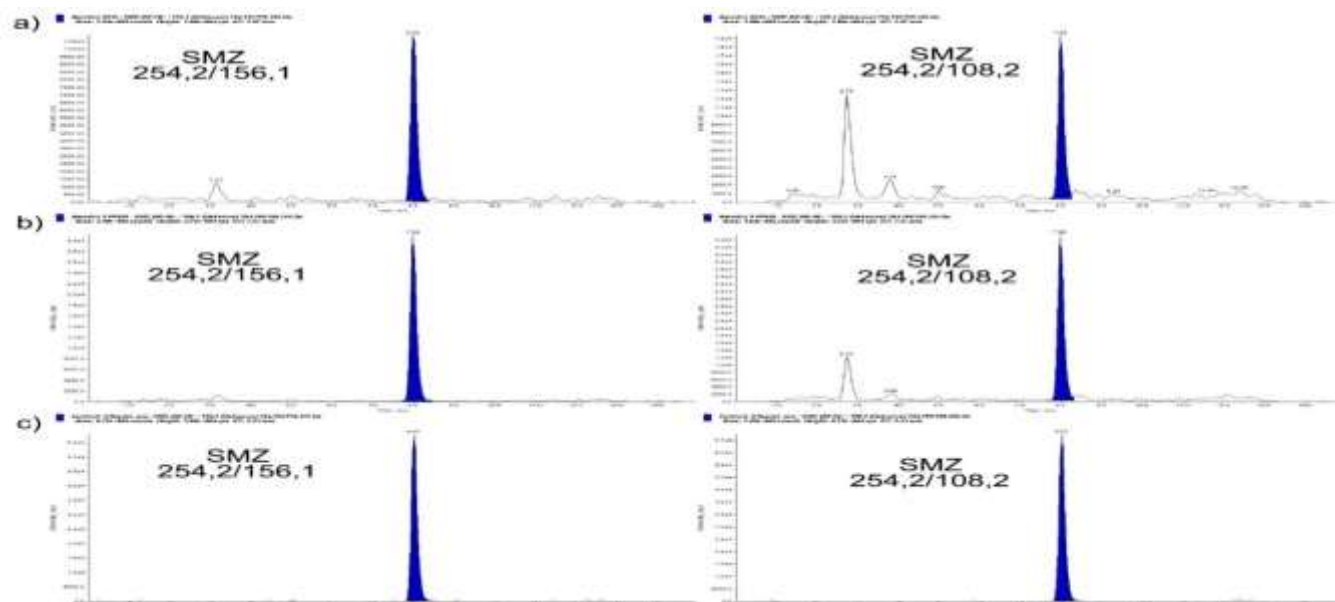
Fonte: Autores (2020).

Figura 3 – Cromatogramas de íons extraídos 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: Autores (2020).

Figura 4 – Cromatogramas de íons extraídos 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).

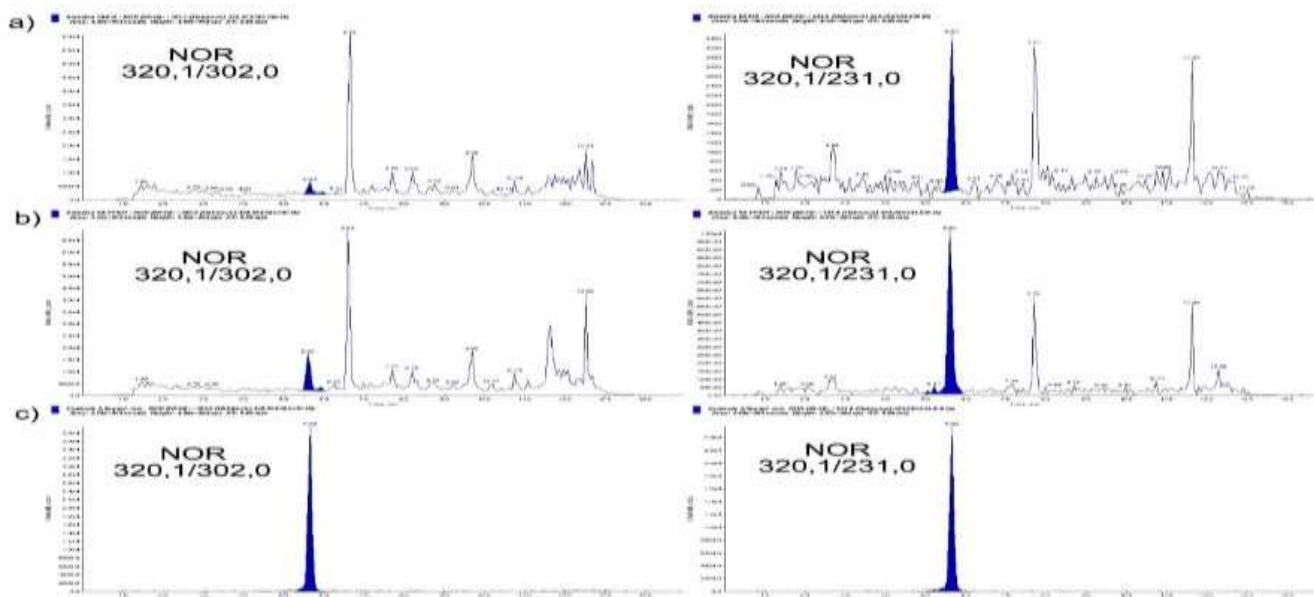


Fonte: Autores (2020).

É importante ressaltar que os resultados deste estudo relativos às amostras A1, A2, A3 e A9, provenientes de ETEs, evidenciaram que, mesmo após o tratamento do efluente, foram detectados os antimicrobianos CIP (A1 e A3); SMZ (A2 e A9). O antimicrobiano NOR foi detectado no efluente bruto (A9), 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 (2018a) entre outros. A Figura 5 apresenta os cromatogramas de íons extraídos da transição de quantificação e de

confirmação do analito NOR referente à amostra de ETE-Entrada (A9) com concentração estimada < 100 ng/mL, amostra controle na matriz fortificada no final do procedimento e uma solução padrão do analito no solvente de reconstituição com concentração equivalente a 100 ng/mL.

Figura 5 – Cromatogramas de íons extraídos da transição de quantificação (à esquerda) e de confirmação (à direita) do analito norfloxacino (NOR) uma transição referente à amostra A9, (a) amostra controle fortificada no final do procedimento (b) e solução padrão do analito no solvente de reconstituição (c).



Fonte: Autores (2020).

Alguns resultados divergentes devem ser considerados. A amostra A1 coletada antes do tratamento apresentou uma concentração menor para o analito CIP (< 100 ng/mL) quando comparada com a concentração encontrada após tratamento (>100 ng/mL). Na amostra A3, o antimicrobiano SMZ não foi detectado no efluente bruto, entretanto, foi detectado no efluente tratado. A falta de homogeneidade da amostra, que pode torná-la não representativa do efluente coletado, pode ser uma das hipóteses para explicar este resultado. É importante ressaltar que muitas substâncias podem ser transformadas ou degradadas à medida que são conduzidas para o meio ambiente como resultado de vários fatores e processos metabólicos. No ambiente, uma vasta gama de moléculas residuais pode interagir entre si, manifestando efeitos aditivos, antagônicos, sinérgicos, etc. influenciada por uma variedade de fatores, como as propriedades físico-químicas da molécula e as condições ambientais (Sarmah et al., 2006; Locatelli, 2011).

De acordo com vários autores, os antimicrobianos CIP e NOR, entre outras fluoroquinolonas, são 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 (Bottoni *et al.*, 2010; Locatelli, 2011; Monteiro *et al.* 2016; Kulkarni *et al.*, 2017; Rodriguez-Mozaz et al., 2020; Fonseca et al, 2020; Duong et al., 2021) reforçando, assim, os resultados apresentados pelo presente estudo.

O SMZ e a CIP foram as substâncias mais identificadas e/ou quantificadas nas amostras analisadas, fazendo parte da classe de sulfonamidas e fluoroquinolonas, respectivamente, ambas amplamente utilizadas nas medicinas humana e veterinária. O SMZ tem sido a substância mais encontrada em diversas partes do 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 (Jia et al., 2012; Jank *et al.*, 2014).

As quinolonas também apresentam um comportamento inerte aos tratamentos convencionais como identificado por Zorita *et al.* (2009); Gao *et al.* (2012).

No Brasil, vários estudos realizados apresentaram resultados de concentrações significativas dos analitos identificados no presente estudo. Locatelli (2011) analisou amostras de água de rios coletadas em cinco pontos localizados ao longo da bacia do rio Atibaia, no Estado de São Paulo, e foram encontrados níveis significativos de CIP (119 ng/L), SMX (106 ng/L) e NOR (51 ng/L). Um estudo realizado em amostras coletadas no rio das Pedras no distrito de Lídice do município de Rio Claro, no estado do Rio de Janeiro, encontrou a maior concentração determinada de SMZ de 467,0 ng/L (MONTEIRO et al., 2016). Jank e colaboradores (2014) avaliaram quatro pontos de amostragem localizados no Arroio Dilúvio em Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul, e o resultado mostrou que, dos oito antimicrobianos analisados, cinco foram detectados, nas seguintes faixas de concentração: SMZ (376– 572 ng/L), trimetoprim (27–94 ng/L), azitromicina (24–40 ng/L), CIP (16–66 ng/L) e NOR (30–54 ng/L).

Nos EUA, o SMZ também tem sido frequentemente detectado em águas de superfícies de rios. Batt e colaboradores (2016) realizaram uma pesquisa que incluiu 182 locais de amostragem de rios próximos às áreas urbanas. O SMZ foi detectado em 141 das 182 águas superficiais analisadas, em concentrações de até 570 ng/L. Na Nigéria, altas concentrações de SMZ foram detectadas no rio Nairobi, onde a concentração máxima encontrada foi de 20 µg/L, o que pode estar relacionado ao grande consumo desse antimicrobiano no país (JIA et al., 2012). Duong et al. (2021) avaliaram resíduos de quinze antimicrobianos, incluindo sulfonamidas e quinolonas, em lagos da área metropolitana de Hanói, Vietnã, para elucidar suas ocorrências e comportamentos em ambiente urbano. O resultado mostrou que a concentração média das sulfonamidas foi de 117,9 ng/L e das quinolonas acima de 20,19 ng/L, enquanto que a maior concentração de SMX foi 806,5 ng/L detectada em águas superficiais.

Estudos mostram uma preocupação especial em relação ao antimicrobiano SMZ, presente em formulações de largo espectro, pois quando descartado no meio ambiente pode causar toxicidade biológica, indução da resistência antimicrobiana em bactérias patogênicas e genotoxicidade - que pode ser definida como a capacidade de algumas substâncias químicas produzirem alterações genéticas (Bottoni *et al.*, 2010; WHO, 2011; Kim *et al.*, 2012; Monteiro *et al.*, 2016; Galler *et al.*, 2018).

Resultados de pesquisas e programas de monitoramentos para detecção de fármacos nas águas de vários países mostram a presença de antibióticos tanto em águas naturais como também em águas tratadas. 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).

No presente estudo foram identificados antimicrobianos em amostras de efluentes de ETEs que tratam esgotos mistos (domésticos, industriais e de pesquisa) e águas superficiais de rios e lagoas próximas a hospitais e/ou contaminadas por esgotos domésticos e industrial.

4. Conclusão

No Brasil, estudos sobre a ocorrência de antimicrobianos em amostras de efluentes de esgoto e corpos hídricos ainda são incipientes. Nesse sentido, esses estudos devem ser ampliados, seus efeitos devem ser investigados, como também os sistemas de tratamento devem ser aperfeiçoados e adequados no sentido de minimizar a presença desses contaminantes nos recursos hídricos e, com isso, proteger a saúde humana e ambiental.

Apesar das limitações da presente pesquisa, em especial quanto ao número de amostras, o estudo permitiu a detecção dos antimicrobianos ciprofloxacina, sulfametoxazol e norfloxacina nas amostras analisadas; os mais detectados foram a ciprofloxacina e o sulfametoxazol. Vale ressaltar que embora o estudo tenha incluído amostras de águas superficiais coletadas próximas a hospitais a detecção dos analitos foi em amostras provenientes de ETEs e de rios e lagoas contaminadas por esgotos domésticos e industrial.

Por fim, no Brasil, não existem limites legais ou normativos para o lançamento de efluentes com resíduos de antimicrobianos no meio ambiente. Entretanto, essa prática pode representar um risco à saúde ambiental podendo favorecer o desenvolvimento de bactérias multirresistentes. A resistência aos antimicrobianos é um problema crítico de saúde pública em todo o mundo, uma vez que ameaça a capacidade terapêutica para tratar as doenças infecciosas.

Trabalhos futuros sobre ocorrência de antimicrobianos no ambiente devem ser ampliados para avaliar os efeitos ecotoxicológicos (agudo e crônico) em organismos aquáticos, como também avaliar a resistência antimicrobiana em águas de superfícies que são utilizadas para o consumo humano que podem comprometer a eficácia da prevenção e do tratamento de um número crescente de infecções.

Referências

- Agência Nacional de Águas (Brasil) (2017a). *Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas* / Agência Nacional de Águas, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental. ANA, 2017.
- Agência Nacional de Águas (Brasil) (2017b). *Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil 2017: relatório pleno* / Agência Nacional de Águas. ANA, 2017.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) (2017). *Resolução nº 174, de 15 de setembro de 2017*. Dispõe sobre a atualização da lista de antimicrobianos registrados na Anvisa. ANVISA, 2017.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) (2018a). *Antibióticos: uso indiscriminado deve ser controlado*. ANVISA, 2018. http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/uso-indiscriminado-de-antibioticos-deve-ser-controlado/219201.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) (2018b). *Antimicrobianos: principais grupos disponíveis para uso clínico. Quinolonas*. ANVISA, 2018. http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/quinolonas.htm.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) (2018c). *Antimicrobianos: principais grupos disponíveis para uso clínico. Sulfonamidas*. Sulfametoxazol. ANVISA, 2018. http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/sulfonamidas.htm.
- Aquino, S. F, Brandt, E. M. F. & Chernicharo, C. A. L. (2013). Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. *Eng. Sanit. Ambient.*, 18, 187-2.
- Batt, A. L. et al. (2016). Evaluating the extent of pharmaceuticals in surface waters of the United States using a National-scale Rivers and Streams Assessment survey. *Environ Toxicol Chem.* 35(4):874-81. 10.1002/etc.3161.
- Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J. & Park, H. (2011). 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*, 409, 4351-4360.
- Berglund, B. (2015). Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infect Ecol Epidemiol.*, 5, 28564. 10.3402/iee.v.5.28564.
- Blair, J. M. et al. (2015). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*, 13, 42-51.
- Bottoni, P., Caroli, S. & Caracciolo, A. B. (2010). Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 92, 549-565.
- Brasil (1981). *Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981*: Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 setembro 1981.
- Brasil (2005). Conselho Nacional do Meio Ambiente. *Resolução CONAMA no 357, de 17 de março de 2005*. Diário Oficial da União: seção 1.
- Brasil (2009). Ministério do Meio Ambiente. *Programa Nacional de capacitação de gestores ambientais: módulo específico licenciamento ambiental de estações de tratamento de esgoto e aterros sanitários*. MMA.
- Brasil (2011). Conselho Nacional do Meio Ambiente. *Resolução n. 430 de 13 de maio de 2011*. Diário Oficial da União, Brasília, DF Brasília, DF, 16 maio.
- Carvalho, I. T. & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, 94, 736-757.
- Chen, Y. et al. (2018). Occurrence, Distribution, and Risk Assessment of Antibiotics in a Subtropical River-Reservoir System. *Water*, 10, 104-120.

Comissão Europeia (2002). *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, 8-36.

Du, J. et al. (2014). Occurrence and abundance of tetracycline, sulfonamide resistance genes, and class 1 integron in five wastewater treatment plants. *Environ Sci Pollut Res*, 21, 7276. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2613-5>.

Duong, H. A. et al. (2021). Occurrence, Distribution, and Ecological Risk Assessment of Antibiotics in Selected Urban Lakes of Hanoi, Vietnam. *J Anal Methods Chem*. 10.1155/2021/6631797.

Fonseca, E. et al. (2020). Occurrence and ecological risks of pharmaceuticals in a Mediterranean river in Eastern Spain, *Environment International*, 106004, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106004>.

Galler, H. et al. (2018). Multiresistant Bacteria Isolated from Activated Sludge in Austria. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15, 479. <http://doi.org/10.3390/ijerph15030479>.

Gao, L. et al. (2012). Occurrence of antibiotics in eight sewage treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere*, 86, 665-671.

Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (2017). *Report: early implementation 2016-2017*. World Health Organization.

Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S. & Barceló, D. (2013). Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 1292:173-88. 10.1016/j.chroma.2012.12.072.

Instituto Estadual do Ambiente (1986). *NT-202.R-10: critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos*. INEA, 1986. <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2018/12/NT-202-R-10.pdf>.

Instituto Estadual do Ambiente (1990). *NT-213.R-4: critérios e padrões para controle da toxicidade em efluentes líquidos industriais*. INEA, 1990. <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/NT-0213.R-4.pdf>.

Instituto Estadual do Ambiente (2007a). *DZ-0205.R-6 - Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial*. INEA, 2007. <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/10/DZ-0205.R-6-.pdf>.
INEA, 2007. <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/10/DZ-0215.R-4.pdf>.

Instituto Estadual do Ambiente (2018). *Resolução CONEMA nº 86, de 07 de dezembro de 2018*. Dispõe sobre critérios e padrões para controle da ecotoxicidade aguda em efluentes líquidos. INEA, 2018. <http://www.inea.rj.gov.br/wp-content/uploads/2019/01/NOP-INEA-08.pdf>.

Jank, L. et al. (2014). Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, p. 1013-1037.

Jia, A., Wan, Y., Xiao, Y. & Hu, J. (2012). Occurrence and fate of quinolone and fluoroquinolone antibiotics in a municipal sewage treatment plant. *Water Res*. 46(2):387-94. 10.1016/j.watres.2011.10.055.

Hu, J. et al. (2018). Occurrence and fate of antibiotics in a wastewater treatment plant and their biological effects on receiving waters in Guizhou, *Process Safety and Environmental Protection*, 113, 483-490, <https://doi.org/10.1016/j.psep.2017.12.003>.

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

Kovalakova, P. et al. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review, *Chemosphere*, 251, 126351, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351>.

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

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

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

Montagner, C. C., Vidal, C. & Acayaba, R. D. (2017). Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Quim. Nova*, 40, 1094-1110.

Monteiro, M. A. et al. (2016). Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Environmental Protection*, 7, 230-241.

Monteiro, M. A. (2018a). *Resíduos de antimicrobianos em águas no estado do rio de janeiro: determinação e efeitos ecotoxicológicos*. 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.

Monteiro, M. A. et al. (2018b). 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.*, 29, 801-813.

Ngiigi, A. N., Magu, M. M. & Muendo, B. M. (2020). Ocorrência de resíduos de antibióticos em águas residuais de hospitais, estações de tratamento de águas residuais e em águas superficiais no Condado de Nairobi, Quênia. *Environ Monit Assess* 192, 18. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7952-8>.

- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Pinto, L. H. et al. (2016). Toxicidade ambiental de efluentes advindo de diferentes laboratórios de uma farmácia magistral. *Rev. Ambient. Água*, Taubaté, 11(4).
- Quadra, G. R. et al. (2017). 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*, 24, 1200-1218. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7789-4>.
- Rizzo, L. et al. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ*, 447, 345-360. 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032.
- Rodriguez-Mozaz, S. et al. (2020). Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment, *Environment International*, 140, 105733. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105733>.
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T. & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. *Chemosphere*, 65, 725-759.
- Schneider, E. M., Fujii, R. A. X. & Corazza, M. J. (2017). Pesquisas quali-quantitativas: contribuições para a pesquisa em ensino de ciências. *Revista Pesquisa Qualitativa*. 5, 569-584.
- Sodré, F. F. et al. (2010). Identifica o e quantifica o de interferentes endócrinos em águas voltadas ao consumo humano provenientes de diferentes mananciais paulistas. *Microchemical Journal*, 96, 92-98.
- Starling, M. C. V. M., Amorim, C. C. & Leão, M. M. D. (2018). Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. *Journal of Hazardous Materials*, 2018.
- Stumpf, M. et al. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment*, 225, 135-141.
- Teixeira, D. C. (2014). *Avalia o da remo o de norfloxacino de amostras aquosa utilizando a ozoniza o* [manuscrito]. Disserta o (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Minas Gerais, 2014.
- Valitalo, P., Kruglova, A., Mikola, A. & Vahala, R. (2017). Toxicological impacts of antibiotics 1260 on aquatic micro-organisms: A mini-review. *International Journal of Hygiene and 1261 Environmental Health* 220, 558-569.
- Verlicchi, P., alaukidy, M. & Zambello, E. (2012). 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.
- World Health Organization (2011). *Guidelines for drinking-water quality*. (4a ed.), WHO, 2011.
- World Health Organization (2015). *Plano de año global sobre resistência antimicrobiana*. WHO. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.
- World Health Organization (2018). *Antibiotic Resistance*. OMS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- Yang, W. W. et al. (2013). Toxicity studies of 1312 tetracycline on *Microcystis aeruginosa* and *Selenastrum capricornutum*. 1313. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 35, 320-324.
- Zhou, J. L. et al. (2009). Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. *J Hazard Mater*, 166, 655-61.
- Zhou, L. J. (2019). Trends in the occurrence and risk assessment of antibiotics in shallow lakes in the lower-middle reaches of the Yangtze River basin, China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 183:109511. 10.1016/j.ecoenv.2019.109511.
- Zorita, S., Martensson, L. & Mathiasson, L. (2009). Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of the total environment*, 407, 2760-2770.21.