

Micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em águas superficiais no BRICS: uma revisão

Emerging micropollutants of pharmaceutical origin in surface waters in BRICS: a review

Microcontaminantes emergentes de origen farmacéutico en aguas superficiales en BRICS: una revisión

Recebido: 27/07/2022 | Revisado: 09/08/2022 | Aceito: 12/08/2022 | Publicado: 21/08/2022

Josyanne Inês Teixeira Ramos Naves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8627-9169>

Universidade Federal de Rondonópolis, Brasil

E-mail: josyanneitr@gmail.com

Domingos Sávio Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6793-0956>

Universidade Federal de Rondonópolis, Brasil

E-mail: domingosbar@gmail.com

Cristina Alves Lacerda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3250-1374>

Universidade Federal de Rondonópolis, Brasil

E-mail: crisalves@hotmail.com

Resumo

Os estudos sobre a ocorrência, efeito, destino e remoção do meio ambiente dos fármacos ainda são escassos nos países emergentes. O objetivo desse estudo foi avaliar o panorama dos estudos da presença de micropoluentes emergentes de origem farmacêutica nas águas superficiais dos países que compõem os BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul). Foram utilizadas bases e coleções em periódicos revisados por pares, e as consultas foram refinadas avaliando os resultados de cada coleção individualmente. No BRICS, o conhecimento sobre os níveis de contaminação e os impactos negativos no ambiente aquático pelos fármacos se mostrou limitado, apesar dos estudos existentes mostrarem a contaminação das águas superficiais por esses poluentes. Assim, esses países precisam intensificar as pesquisas, e principalmente melhorar a eficiência dos sistemas de tratamento de esgoto. Também são necessários mais investimentos financeiros à ciência, pois, a escassez dos estudos nesses países também está relacionada aos altos custos das análises químicas.

Palavras-chave: Fármacos; Países emergentes; Poluição aquática.

Abstract

Studies on the occurrence, effect, fate, and removal of drugs from the environment are still scarce in emerging countries. The objective of this study was to evaluate the panorama of studies on the presence of emerging micropollutants of pharmaceutical origin in the surface waters of the countries that make up the BRICS (Brazil, Russia, India, China, and South Africa). Databases and collections in peer-reviewed journals were used, and the queries were refined by evaluating the results of each group individually. In BRICS, knowledge about the levels of contamination and the negative impacts on the aquatic environment by drugs proved to be limited, despite existing studies showing the contamination of surface waters by these pollutants. Thus, these countries need to intensify research and, above all, improve the efficiency of sewage treatment systems. More financial investments are also required in science, as the scarcity of studies in these countries is also related to the high costs of chemical analysis.

Keywords: Drugs; Emerging countries; Water pollution.

Resumen

Los estudios sobre la ocurrencia, efecto, destino y remoción de las drogas del ambiente son aún escasos en los países emergentes. El objetivo de este estudio fue evaluar el panorama de estudios sobre la presencia de microcontaminantes emergentes de origen farmacéutico en las aguas superficiales de los países que integran los BRICS (Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica). Se utilizaron bases de datos y colecciones en revistas revisadas por pares, y las consultas se refinaron evaluando los resultados de cada colección individualmente. En BRICS, el conocimiento sobre los niveles de contaminación y los impactos negativos en el medio acuático por las drogas resultó ser limitado, a pesar de los estudios existentes que muestran la contaminación de las aguas superficiales por estos contaminantes. Por lo tanto, estos países necesitan intensificar la investigación y, sobre todo, mejorar la eficiencia de los sistemas de tratamiento de aguas

residuales. También se necesitan más inversiones financieras em ciencia, ya que la escasez de estudios em estos países también está relacionada con los altos costos de los análisis químicos.

Palabras clave: Drogas; Países emergentes; La contaminación del agua.

1. Introdução

A descoberta e o desenvolvimento dos fármacos em diferentes formas farmacêuticas possibilitaram grandes transformações e avanços nas atividades de assistência à saúde. Entretanto, com a evolução tecnológica e industrial, o crescimento expressivo do mercado farmacêutico somado a um modelo de atenção à saúde, tornou o uso de medicamentos progressivo e abusivo (Alencar, et al., 2014).

Ao longo das últimas décadas tem sido identificada a presença de fármacos nas águas e solos devido ao descarte indevido de medicamentos vencidos, parcialmente utilizados ou alterados, da excreção de metabólitos que não são eliminados no processo de tratamento de esgotos, do uso em indústrias, escoamento de águas agrícolas e pecuárias, aterros sanitários, fossas sépticas e atividade doméstica (Alencar, et al., 2014; Kokkinos, et al., 2016).

Os micropoluentes emergentes causam impactos ambientais negativos mesmo em concentrações traço ($\mu\text{g/L}$ ou ng/L) (Lima, et al., 2017). A baixa concentração ambiental tem o potencial de causar significativos efeitos adversos no ecossistema (Kabir, et al., 2015). Os compostos farmacêuticos induzem a formação de mutações que resultam à resistência de antibióticos em bactérias, afetam o crescimento, a reprodução e o comportamento de organismos não-alvo, causam toxicidade aguda e crônica, bioconcentração em cadeias alimentares e efeitos endócrinos (Baronti, et al., 2000; Yang, et al., 2017; Liu, et al., 2020).

Os estudos sobre a ocorrência, efeito, destino e remoção do meio ambiente dos fármacos ainda são escassos, principalmente em países emergentes (Komolafe, et al., 2021). Segundo Aus der Beek et al. (2016), das 1016 publicações científicas, apenas 2% eram da África, 5% dos Estados latino-americanos e caribenhos e 14% da Ásia. Nos países desenvolvidos, Europa e Estados Unidos corresponderam a 72%.

Segundo Sanderson et al. (2004), entre os micropoluentes emergentes, os fármacos têm lugar de destaque em função da variedade de substâncias e de sua disseminação ambiental via esgoto in natura. Das classes dos fármacos, os antibióticos se sobressaem principalmente pelo consumo mundial apresentar-se em crescimento. De acordo com a Fundação Fio Cruz (2015), entre os anos de 2000 e 2010, o consumo de antibióticos aumentou 76% em países dos BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul).

O bloco BRICS formado no ano de 2009 constitui uma aliança que abrange os quatro continentes e é formada somente por países emergentes. Os cinco países são agrupados por suas semelhanças, porém, cada um possui características econômicas, sociais, políticas e culturais bem distintas (Almeida, 2009).

O objetivo desse estudo é avaliar o panorama dos estudos da presença de micropoluentes emergentes de origem farmacêuticas nas águas superficiais dos países que compõem os BRICS.

2. Metodologia

A abordagem metodológica, consistiu em uma revisão sistemática de literatura. Essa metodologia permite um estudo sistematizado e formal das fontes obtidas, adotando uma sequência de passos pré-estabelecidos, que permitem ampliar a reprodutibilidade do estudo (Lakatos & Marconi, 2010). Foi adotada uma metodologia composta por seis passos principais, adaptado de Loureiro et al. (2016) e Soni & Kodali (2011). As principais etapas foram: a) Definição do problema de pesquisa; b) Definição da estratégia; c) Definição dos critérios de inclusão/exclusão; d) Seleção dos artigos; e) Análise e, f) Apresentação dos resultados.

Os dados utilizados neste trabalho foram obtidos através de uma pesquisa documental no banco de dados do Portal de

Periódicos CAPES (www.periodicos.capes.gov.br), com recorte temporal entre os anos de 2011 e 2021. A pesquisa documental consiste no levantamento de documentos científicos publicados com o objetivo de se obter conhecimento sobre determinado tema (Prodanov & Freitas, 2013).

As palavras-chave selecionadas para a pesquisa documental foram uma combinação dos termos e operadores booleanos (OR e AND). Os termos combinados (OR) foram: "organic micropollutants", "organic micropollutant", "endocrine disruptors", "endocrine disruptor", "pharmaceutical". As palavras "Brazil", "India", "Russia", "China" ou "South Africa" foram incluídas (AND) para busca por países. Para filtrar os estudos em águas superficiais, foram incluídos ainda (OR) os termos "River", "Stream", "Creek", "Lake", "Dam" e "Reservoir". Os termos foram combinados em diversas rodadas de buscas e os resultados salvos para as análises. A primeira fase de buscar priorizou os termos no campo título (*title*) e a segunda fase no campo qualquer lugar (*any*).

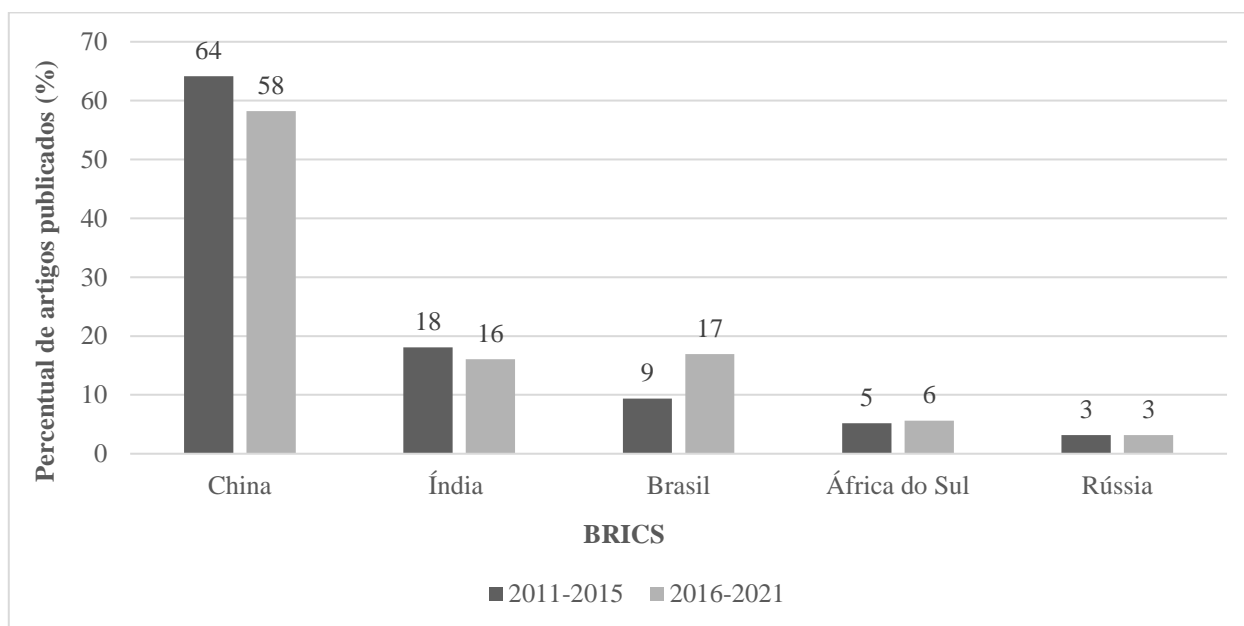
O principal critério de inclusão dos artigos, foi o atendimento pleno do objeto de estudo do artigo selecionado ao escopo da pesquisa (fármacos em águas superficiais). Estudos com maior abrangência geográfica foram priorizados. Como os principais critérios de exclusão, foram descartados os artigos repetidos em cada rodada de buscas, os não revisados por pares e os estudos cujo objeto não correspondesse ao tema central desta pesquisa.

3. Resultados e Discussão

De acordo com o levantamento realizado, foram encontrados 2.737 trabalhos publicados entre os anos de 2011 e 2015. A China apresentou o maior número de publicações (1756), seguido da Índia (495), Brasil (257), África do Sul (142) e Rússia (87).

Entre os anos de 2016 e 2021, houve uma crescente no número de publicações, foram 4.690 trabalhos. A China publicou 2.731, Brasil (793), Índia (754), África do Sul (263) e Rússia (149). O Gráfico 1 mostra em porcentagem a diferença da proporção de publicações entre os países por intervalo de tempo.

Gráfico 1. Percentual de publicações científicas com o tema do estudo, 2011-2015 e 2016-2021 (%)



Fonte: Dados da pesquisa (2021).

No total foram 7.427 trabalhos científicos publicados com recorte temporal entre os anos de 2011 e 2021. A China apresentou 60% das publicações, Índia 17%, Brasil 14%, África do Sul 5% e a Rússia 3%.

Observa-se uma diferença significativa da quantidade de publicações da China em relação aos outros países. De acordo com Schneegans et al. (2021), a China representou 24,5% da produção científica mundial em 2019, enquanto a Índia 6,1%, Rússia 3,7% e o Brasil 2,8%.

Entre os anos de 2014 e 2018, ocorreu um crescimento das despesas globais com a pesquisa (19,2%), sendo que, quase a metade desse aumento ocorreu na China (44%). A Índia também teve uma contribuição considerável (3,8%) (Schneegans, et al., 2021).

No Brasil (2015-2018), os gastos orçamentários do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sofreu uma queda de 36%, refletindo diretamente nas publicações científicas (Schneegans, et al., 2021).

Segundo Rodrigues et al. (2018), os estudos publicados entre os anos de 1998 e 2016 sobre a presença de micropoluentes emergentes, indicaram que os países da América do Norte e Europa concentraram o maior número de publicações científicas. Os EUA apresentou cerca de 28% das publicações, enquanto o Brasil apenas 2,5%.

A Tabela 1 apresenta os principais artigos científicos que foram utilizados nesse trabalho para avaliar o panorama dos estudos sobre a ocorrência, efeito, destino e remoção dos micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em águas superficiais no BRICS.

Tabela 1. Resumo dos artigos científicos publicados sobre o tema do estudo.

Título do artigo	Ano de publicação	Revista
Pharmaceuticals in the environment - global occurrences and perspectives.	2016	Environmental Toxicology and Chemistry
Descarte de medicamentos: uma análise da prática no Programa Saúde da Família	2014	Ciência & Saúde Coletiva
Biodegradation of natural and synthetic estrogens in moving bed bioreactor.	2018	Chinese Journal of Chemical Engineering
Using bioanalytical tools to detect and track organic micropollutants in the Ganga River near two major cities	2021	Journal of Hazardous Materials
Contamination and risk profiles of triclosan and triclocarban in sediments from a less urbanized region in China	2018	Journal of Hazardous Materials
Organic micropollutants in rivers downstream of the megacity Beijing: sources and mass fluxes in a large-scale wastewater irrigation system.	2012	Environmental Science & Technology
Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals.	2018	Microbiology Australia
Occurrence and environmental levels of triclosan and triclocarban in selected wastewater treatment plants in Gauteng Province, South Africa.	2017	Emerging Contaminants
Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção.	2017	Engenharia Sanitária e Ambiental
Correlation between Exogenous Compounds and the Horizontal Transfer of Plasmid-Borne Antibiotic Resistance Genes.	2020	Microorganismos
A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health.	2015	Environmental Toxicology and Pharmacology
Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries.	2014	Philosophical Transactions of the Royal Society B
Occurrence and removal of micropollutants in full-scale aerobic, anaerobic and facultative wastewater treatment plants in Brazil.	2021	Journal of Environmental Management

Concurrence of antibiotic resistant bacteria (ARB), viruses, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in ambient waters of Guwahati, India: Urban vulnerability and resilience perspective.	2019	Science of The Total Environment
Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa,	2017	Environmental Monitoring and Assessment
Elimination of polar micropollutants and anthropogenic markers by wastewater treatment in Beijing, China.	2015	Chemosphere
Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants,	2014	Science of The Total Environment
Presença de fármacos e hormônios na água: uma análise cienciométrica.	2018	Research, Society and Development
Risks of caffeine residues in the environment: Necessity for a targeted ecopharmacovigilance program.	2020	Chemosphere
Naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in river water, sediments and Eichhornia crassipes of Mbokodweni river in South Africa: An initial screening.	2019	Journal Environmental Forensics,
Environmental risks of using antibiotics in the Baikal region of Russia.	2020	E3S Web of Conferences
Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review,	2017	Science of The Total Environment

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

3.1 Brasil

No Brasil, a legislação ambiental não dispõe de valores limites sobre resíduos de fármacos em águas superficiais. Além disso, as infraestruturas dos sistemas de tratamento de água residual no país são ineficientes (Komolafe, et al., 2021).

Os estudos que envolvem a avaliação risco ambiental no Brasil ainda não possuem um protocolo normatizado. Sendo assim, o pesquisador propõe e desenvolvem seus modelos de análise, baseados em legislações internacionais. Esses modelos internacionais apresentam etapas de ensaio ecotoxicológico aliada à quantificação química dos contaminantes, fundamental para o sucesso do estudo de avaliação, visto que elas poderão indicar quais interações poderão ocorrer entre os contaminantes biodisponíveis e os organismos expostos (Niemeyer, et al., 2007).

De acordo com Pessoa et al. (2014), a escassez dos estudos sobre os micropoluentes emergentes no Brasil e outros países emergentes está nos altos custos das análises químicas. Os Micropoluentes emergentes têm sido descritos como onipresentes e *pseudo* persistentes em esgotos domésticos e industriais, ecossistemas aquáticos e águas de abastecimento (Tang, et al., 2013). Alguns desses podem agir como desreguladores endócrinos (DE), pois possuem a capacidade de afetar direta ou indiretamente o sistema endócrino (hormonal) dos seres vivos (Bila & Dezotti, 2007).

Segundo Buarque (2017), vem se aumentando o uso de sistemas microaerados (ou microaeróbios) de tratamento de esgotos como processo *in situ* de dessulfurização, assim como para a remoção de compostos recalcitrantes, como BTEX (Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno) e ME (estrona (E1), 17 β -estradiol (E2), 17 α -etinilestradiol (EE2), bisfenol-A (BFA), diclofenaco (DFC), sulfametoxazol (SMT) e trimetoprima (TMP)). A microaeração consiste em dosagem de pequenas quantidades de ar ou oxigênio (Nguyen & Khanal, 2018).

Tradicionalmente, a exposição de sistemas anaeróbios a ar ou oxigênio é evitada devido a seus efeitos negativos sobre o crescimento e atividade dos microrganismos anaeróbios estritos, como as arqueias metanogênicas. Porém, a adição de baixas concentrações de oxigênio em sistemas anaeróbios parece estimular a reação enzimática catalisada por oxigenases, favorecendo a degradação inicial de compostos recalcitrantes, como hidrocarbonetos monoaromáticos (BTEX), sem ocasionar impactos negativos na digestão anaeróbia (Firmino, et al., 2018).

De acordo com Nascimento et al. (2019), na avaliação do efeito de diferentes vazões de microaeração na remoção de

ME em um reator anaeróbio, quando se aumentou a vazão, a eficiência impactou positivamente a remoção de todos os micropoluentes emergentes no reator UASB.

A tecnologia de digestão anaeróbia, especialmente o reator anaeróbio de manta de lodo e fluxo ascendente (UASB), é um processo cada vez mais comum para o tratamento de águas residuais devido a vantagens como baixo custo de energia, geração de biogás, reduzida produção de lodo (Lew, et al., 2009), boa capacidade de remoção de matéria orgânica e estabilidade quando submetido a altas cargas orgânicas (Kodera, et al., 2017). No entanto, essa tecnologia não é muito eficiente na remoção de micropoluentes emergentes (Amin, et al., 2018).

Segundo Silva (2018), a estrogenicidade foi observada nas amostras coletadas no corpo hídrico de um município de médio porte, a jusante do centro urbano em todos os meses de coleta, com concentração máxima em equivalentes de 17- β -estradiol (EQ-E2) de 31,5 ng/L, e a montante em apenas um mês de coleta, com concentração de EQ-E2 igual a 0,28 ng/L. Foi possível identificar a presença dos micropoluentes 4-octilfenol, 4-nonilfenol, bisfenol-A e 17- β -estradiol nas amostras de água a jusante e 17- α -etinilestradiol a montante do centro urbano. Genes de resistência a antibióticos foram verificados em todas as amostras coletadas. A combinação de ensaios biológicos com análises cromatográficas e moleculares mostrou que a poluição do corpo hídrico devido à presença de micropoluentes pode oferecer riscos ao ecossistema aquático e à saúde humana, bem como a falta de proteção adequada de um dos mananciais de abastecimento da cidade.

O estudo de Souza (2011) com a cafeína, diclofenaco de sódio, dipirona, estrona, 17 β -estradiol, 17-estradiol, β -acetato e 17 α -etinilestradiol, foi capaz de identificar e quantificar micropoluentes emergentes simultaneamente através de cromatografia gasosa (GC/MS). Comparando as diferentes configurações dos sistemas de lagoas de estabilização, observou-se que nos sistemas constituídos de lagoa anaeróbia, facultativa e de maturação, houve eficiência de remoção de micropoluentes superior à obtida em sistema constituído por uma única lagoa facultativa primária, que se revela como um sistema insatisfatório de remoção de micropoluentes.

Um estudo de larga escala investigou no Brasil vinte e oito produtos químicos, entre eles, os micropoluentes emergentes de origem farmacêutica. Comparando os resultados com pesquisas realizadas em países desenvolvidos, o uso e a concentração encontram-se em grande escala globalmente. O estudo também analisou a eficiência dos sistemas de tratamento de esgoto, que mesmo com potencial de remoção dos micropoluentes, não foram suficientes para que o efluente não apresentasse riscos ao ecossistema aquático, principalmente quando analisado as concentrações de triclosan e estrogênios que estavam acima do limite da concentração prevista sem efeito (PNECs) (Komolafe, et al., 2021). Esses limites foram desenvolvidos para alguns compostos químicos com base na seleção de resistência bacteriana e toxicidade ecológica.

3.2 Rússia

De acordo com Ivshina et al. (2018), na Rússia, a poluição farmacêutica do meio ambiente começou recentemente e ainda é apresentada como pesquisa com foco local. Em particular, a dinâmica e os mecanismos metabólicos dos poluentes farmacêuticos por *Rhodococcus* (actinobactéria), destacando-se entre outros microorganismos por sua capacidade de degradar uma grande diversidade de poluentes degradáveis, são mais intensamente investigados. Eles incluem um conjunto de tarefas fundamentais interrelacionadas, como o desenvolvimento de métodos de detecção de drogas nos meios de cultivo de microrganismos, elucidando as relações entre a afiliação sistemática de microrganismos e sua capacidade de degradar substâncias quimicamente diferentes, além de estudar o grau de biodegradabilidade e efeitos tóxicos de novos compostos nos microrganismos degradantes e também as características de sua decomposição e co-metabolismo.

A resolução dessas tarefas é importante para permitir a compreensão do destino ambiental dos produtos farmacêuticos e criar pré-requisitos para soluções técnicas inovadoras no tratamento avançado de águas residuais farmacêuticas. Também é essencial para o desenvolvimento de abordagens ambientalmente seguras para o gerenciamento de resíduos farmacêuticos

perigosos. Em 2016, a rede Norman listou mais de 1.000 poluentes emergentes mais relatados. Particularmente preocupante é a liberação e o acúmulo de poluentes farmacêuticos bioativos altamente persistentes no ambiente (Ivshina, et al., 2018).

Vários estudos relataram a feminização de peixes machos causados por um hormônio sintético 17- α -etinil-estradiol em seu habitat. Ao entrar em contato com esses xenobióticos, os microrganismos os desintoxicam e, como principais constituintes da biosfera, eles são sensíveis a mudanças no habitat (Ivshina, et al., 2018).

Uma ação do Mar Báltico na Rússia detectou mais de 20 produtos farmacêuticos nas águas residuais de São Petersburgo, embora os alvos iniciais fossem apenas o diclofenaco e o etinilestradiol como os poluentes farmacêuticos emergentes. O efluente continha diclofenaco variando de 355 ng/L no verão a 550 ng/L no inverno. Os pesquisadores calcularam a concentração ambiental prevista no rio Neva em cerca de 5 ng/L. Ao mesmo tempo, foi encontrada uma concentração significativamente maior de diclofenaco no efluente das águas residuais em comparação com a do influente. Aparentemente, esse fenômeno é explicado pela liberação de metabólitos conjugados do diclofenaco durante o tratamento secundário de águas residuais. A concentração de etinilestradiol foi de 0,4 ng/L (Ivshina, et al., 2018).

Na Rússia, esses estudos ainda estão em fase de acumulação intensiva de dados factuais sobre a expansão e análise da poluição farmacêutica do meio ambiente (principalmente corpos d'água) e conversão de medicamentos por micróbios. Estão sendo feitas tentativas para propor um conjunto de medidas para reduzir os riscos ambientais associados à poluição por drogas. No entanto, serão necessários anos de pesquisa para desenvolver soluções fundamentalmente novas e experimentalmente baseadas que exijam grandes investimentos e estratégias mais deliberadas para impedir a liberação de medicamentos no meio ambiente (Ivshina, et al., 2018).

Os antibióticos no país são usados com muita frequência na pecuária para o desenvolvimento dos animais, melhorar a fertilidade, acelerar a puberdade, regular o tempo da gravidez, entre outros, e são excretados dos organismos dos animais naturalmente cerca de 75%. No consumo humano, produtos contendo resíduos químicos dos antibióticos podem ocasionar inibição da microflora intestinal, alterações nas membranas mucosas do trato gastrointestinal, redução da resistência do corpo e aumento da resistência de microrganismos patogênicos (Timofeeva, et al., 2020).

3.3 Índia

Cerca de 500 milhões de indianos (42% da população total) moram na bacia hidrográfica do rio Ganga. O escoamento das águas residuais, águas pluviais e efluentes industriais ocorrem em céu aberto. Estudos sobre a ocorrência, destino e efeitos dos micropoluentes emergentes de origem farmacêuticas no país são escassos. Alguns estudos realizados identificaram um potencial risco ambiental à saúde humana e ambiental por detectarem esses produtos químicos, como, antibióticos, anti-inflamatórios, ativos endócrinos e hormônios naturais nas águas no rio Ganga, classificando o país como um potencial risco ambiental global (Runnalls, et al., 2010; Kookana, et al., 2014 ; Bain, et al., 2021).

Segundo Shanmugam et al. (2014), o esgoto frequentemente entra nos rios indianos sem tratamento prévio, e, portanto, as concentrações ambientais relatadas em regiões com tratamento de esgoto implementado não podem simplesmente serem usadas para prever concentrações nas águas superficiais indianas. O conhecimento aprimorado das concentrações farmacêuticas nas águas indianas permitiria determinar os riscos potenciais à vida selvagem aquática e à saúde humana nessa região.

As concentrações de cinco medicamentos de anti-inflamatórios não esteróides comuns (diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) foram determinados em águas superficiais de 27 localizações dos rios Kaveri, Vellar e Tamiraparani, no sul da Índia. As concentrações medidas de quatro das cinco drogas foram relativamente semelhantes às relatadas em outros lugares (ND – 200 ng/L), no entanto, o ácido acetilsalicílico, o mais facilmente degradável dos medicamentos investigados, foi encontrado em todos os locais e em concentrações consideravelmente mais altas (até 660 ng/L) do que o relatado nas águas superficiais da Europa. Portanto, produtos farmacêuticos facilmente degradáveis podem apresentar

maior preocupação em regiões sem tratamento consistente de esgoto (Shanmugam, et al., 2014).

De acordo com Kumar et al. (2019), microrganismos resistentes a múltiplas drogas, vírus patogênicos, metais, produtos farmacêuticos e produtos para cuidados pessoais (PPCPs) na água tornaram-se o cerne das questões de sustentabilidade urbana. No entanto, a vulnerabilidade devido à concorrência de poluentes, repartição das fontes e identificação de indicadores fecais precisa ser compreendida.

Um estudo da vulnerabilidade da cidade urbana de Guwahati, a maior cidade do nordeste da Índia, analisou a concorrência de PPCPs, vírus entéricos, bactérias resistentes a antibióticos, metais e contaminação fecal na água. Amostras do rio Brahmaputra, tributário do rio Bharalu indica: cafeína> acetaminofeno> teofilina>carbamazepina>crotamiton para PPCPs. Embora o quociente de risco do dreno urbano (rio Bharalu) indique uma ordem de magnitude superior à relatada para outros rios indianos, o lago exibiu menos poluição e melhor resiliência. A concorrência de poluentes e *Escherichia coli* resistente a vários medicamentos devido à completa ausência de tratamento de águas residuais, coloca a cidade em um estado altamente vulnerável (Kumar, et al., 2019).

3.4 China

A China é o país mais popular do mundo e apresenta baixos recursos hídricos, por isso, garantir a segurança hídrica se torna uma tarefa essencial. A bacia hidrográfica Delta do Rio Yangtzé, um dos mais populosos do país (150 milhões de habitantes) apresenta vários estudos que detectaram os micropoluentes emergentes de origem farmacêutica (Tiehm, et al., 2020).

A bacia do rio Haihe que abriga megacidades, como Pequim e Tianjin apresenta uma grande escassez de água devido ao crescimento urbano e muitos anos de seca desde 1970. Assim, o efluente tratado e não tratado é a principal fonte de água para essas cidades. Estudos mostraram que as águas dos rios que compõe a bacia apresentaram concentrações elevadas de fármacos e produtos químicos domésticos, indicando a ineficiência dos processos convencionais de tratamento de águas residuais (Heeb, et al., 2012; Qi, et al., 2015).

Segundo Shulan et al. (2020), pelo enorme consumo de alimentos, bebidas e medicamentos com cafeína em todo o mundo, a cafeína é considerada o poluente mais representativo do composto farmacologicamente ativo. Existem 6 estudos publicados nos últimos 5 anos que relataram a distribuição de cafeína em tecidos de organismos aquáticos, incluindo peixes, amêijoas, macroalgas e outras plantas aquáticas, indicando uma bioacumulação de cafeína em organismos. Os níveis máximos detectados de resíduos de cafeína nos tecidos variaram de 1,55 a 344,9 ng/g.

É importante ressaltar que foram fornecidas evidências definitivas de que as concentrações ambientalmente relevantes de cafeína exercem impactos adversos sobre espécies aquáticas e insetos terrestres, que incluem letalidade, diminuição do estresse geral, indução do estresse oxidativo e peroxidação lipídica, efeitos neurotóxicos, afetando reservas de energia e reprodução (Shulan, et al., 2020).

De acordo com Zhang et al. (2020), o ibuprofeno e diclofenaco são altamente prescritos em todo o mundo e sua presença no sistema aquático pode representar um risco potencial para os organismos aquáticos. Foram avaliados sistematicamente seus efeitos disruptivos cardiovasculares no peixe-zebra (*Daniorerio*) em concentrações ambientalmente relevantes entre 0,04 e 25,0 µg/L. O ibuprofeno aumentou significativamente o débito cardíaco de embriões de peixe-zebra em concentrações reais de 0,91, 4,3 e 21,9 µg/L. Ele regulou a velocidade das células sanguíneas, o fluxo sanguíneo total e diminuiu a densidade das células sanguíneas em concentrações de 4,3 µg/L ou mais. Em comparação, o diclofenaco levou à inibição das contrações espontâneas dos músculos e à diminuição da taxa de eclosão dos embriões de peixe-zebra na maior concentração (24,1 µg/L), enquanto teve efeitos insignificantes na fisiologia e hemodinâmica cardíaca. O ibuprofeno e o diclofenaco alteraram a morfologia dos vasos intersegmentares em altas concentrações.

A partir do estudo de Chen et al. (2018), se investigou a distribuição e os riscos do Triclosan e Triclocarban no ambiente

de sedimentos de uma região menos urbanizada do sul da China. Quando comparado a outros resultados de monitoramento obtidos de regiões mais densamente povoadas, os resíduos de Triclosan e Triclocarban na região investigada foram baixos, sugerindo que a conservação desses dois produtos químicos em sedimentos esteja relacionada a atividades antrópicas. Os resultados dos quocientes de risco mostraram que os riscos para os organismos aquáticos eram elevados pelos resíduos de Triclosan nos sedimentos, enquanto os riscos para os organismos bentônicos eram bastante baixos.

3.5 África do Sul

De acordo com Madikizela & Chimuka (2017), a identificação e quantificação de produtos farmacêuticos nas massas de água africanas são importantes para o público em geral devido à falta de informações. O consumo de produtos farmacêuticos para promover a saúde humana é geralmente seguido pela excreção desses medicamentos via urina ou matéria fecal, devido à sua leve transformação no metabolismo humano. Portanto, grandes quantidades de produtos farmacêuticos estão sendo descarregadas continuamente das estações de tratamento de águas residuais para os rios africanos devido à ineficiência dos processos de tratamento de esgoto empregados.

O estudo de Madikizela & Chimuka (2017) relatou a ocorrência de resíduos de naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco nas águas residuais e nas águas dos rios da província de KwaZulu-Natal, na África do Sul. O método analítico produziu os limites de detecção de 0,15, 1,00 e 0,63 µg/L para naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco, respectivamente. As recuperações foram superiores a 80% para todos os compostos. Os compostos foram detectados na maioria das amostras de águas residuais e de rios, sendo o ibuprofeno o produto farmacêutico mais detectado. As concentrações máximas detectadas na água do rio para naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco foram 6,84, 19,2 e 9,69 µg/L, respectivamente.

Nos últimos 5 anos, naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco foram objeto de investigação nos recursos hídricos da África do Sul e sua ocorrência em águas de rios, sedimentos e plantas aquáticas foi investigada no estudo feito por Sibeko et al. (2019). O estudo indicou que o destino desses produtos farmacêuticos pode ser influenciado pelas condições do ambiente, como clima e presença de outros poluentes da água, bem como diferenças nos parâmetros físico-químicos.

Nas espécies de plantas aquáticas (*Eichhornia crassipes*), as concentrações dos compostos-alvo variaram em diferentes partes do material da planta (raízes, caules e folhas). O naproxeno foi o mais abundante em *Eichhornia crassipes*, com a concentração máxima de 12,0 ng/g encontrada nas folhas. Não foi encontrada uma tendência racional para as concentrações detectadas em várias partes da planta, no entanto, especula-se que esses produtos farmacêuticos difundam da água para as raízes das plantas aquáticas e sejam translocados para o caule e as folhas. No geral, foi observada a ocorrência de naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco na água do rio, sedimentos e *Eichhornia crassipes*, o que é uma indicação de que a planta aquática tem a capacidade de reduzir a poluição da água através da captação de produtos farmacêuticos pelas raízes das plantas (Sibeko, et al., 2019).

As substâncias Triclosan e Triclocarban são produtos químicos industriais que são frequentemente adicionados aos produtos de consumo e de cuidados pessoais. As informações sobre os níveis desses compostos nos sistemas de água no continente africano ainda são escassas. No estudo conduzido por Lehutso et al. (2017), a variação sazonal e remoção foram estimadas do Triclosan e Triclocarban em seis diferentes estações de tratamento de águas residuais na província de Gauteng, África do Sul, investigadas por um período de dois anos, juntamente com o efluente que recebe água do rio. Ambos os compostos alvo foram detectados onipresentes com lodo influente e bruto com concentrações elevadas. Geralmente, as concentrações do Triclosan eram mais altas que as do Triclocarban. Verificou-se que a ocorrência do Triclosan em águas residuais é influenciada por mudanças temporais. Semelhante à ocorrência ambiental, as eficiências de tratamento estimadas também variaram entre as estações de tratamento de águas residuais, com as maiores taxas de eliminação de 63% e 97% para Triclosan e Triclocarban, respectivamente.

4. Considerações Finais

Essa revisão verificou as publicações científicas sobre os micropoluentes de origem farmacêuticas em águas superficiais no BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul). O conhecimento sobre os níveis de contaminação e os impactos negativos no ambiente aquático pelos fármacos se mostrou limitado apesar dos estudos existentes mostrarem a contaminação das águas superficiais por esses poluentes, tornando imprescindível transformar a legislação ambiental e estatutos regulatórios em ações concretas para a proteção do meio ambiente.

Portanto, recomenda-se que os países que compõem o BRICS intensifiquem as pesquisas científicas sobre os efeitos negativos dos micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em águas superficiais. Para isso, são necessários mais recursos financeiros à ciência, tecnologia e inovação, pois, a escassez dos estudos nesses países está relacionada principalmente aos altos custos das análises químicas.

Além disso, esses países precisam garantir a eficiência da remoção desses micropoluentes emergentes no sistema de tratamento de esgoto, por ser o principal meio de exposição ao ambiente aquático. Recomenda-se, que os estudos futuros sejam conduzidos visando ampliar os dados de detecção ambiental destas substâncias, tanto em matrizes aquosas como em solos de áreas que recebem lodos de efluentes e resíduos sólidos. Considerando a exposição e o riscos aos seres humanos, o monitoramento em águas de abastecimento precisa ser consolidado em todos os países estudados. Métodos de detecção acurados, rápidos e de baixo custo, precisam ser desenvolvidos.

Referências

- Aus Der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A. & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment - global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823-835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>.
- Alencar, T. O. S., Machado, C. S. R., Costa, S. C. C. & Alencar, B. R. (2014). Descarte de medicamentos: uma análise da prática no Programa Saúde da Família. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(7), 2157-2166. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014197.09142013>.
- Almeida, P. R. (2009). O papel dos BRICS na economia mundial. In: Cebri-Icône-Embaixada Britânica Brasília. *Comércio e Negociações Internacionais para Jornalistas*, 57-65. Rio de Janeiro: Cebri.
- Amin, M. M., Bina, B., Ebrahim, K., Yavari, Z. & Mohammadi, F. (2018). Biodegradation of natural and synthetic estrogens in moving bed bioreactor. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 26(2), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2017.06.006>.
- Bain, P. A., Gregg, A., Pandey, A. K., Mudiam, M. K. R., Neale, P. A. & K. A. (2021). Using bioanalytical tools to detect and track organic micropollutants in the Ganga River near two major cities. *Journal of Hazardous Materials*, 404(Parte A), 124135. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124135>.
- Baronti, C., Curini, R., D'Ascenzo, G., Di Corcia, A., Gentili, A. & Samperi, R. (2000). Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. *Environmental Science & Technology*, 34(24), 5059-5066. <https://doi.org/10.1021/es001359q>.
- Bila, M. D. & Dezotti, M. (2007). Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, 30(3), 651-666. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300027>.
- Buarque, P. M. C. (2017). *Avaliação da remoção de micropoluentes emergentes e nitrogênio em sistemas anaeróbios e microaeróbios seguidos de filtros biológicos percoladores sujeitos à aeração natural e forçada*. Tese. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. Retirado de <https://repositorio.ufc.br/ri/handle/riufc/29776>.
- Chen, Z. -F., Wen, H. -B., Dai, X., Yan, S. -C., Zhang, H., Chen, Y. -Y., Du, Z., Liu, G. & Cai, Z. (2018). Contamination and risk profiles of triclosan and triclocarban in sediments from a less urbanized region in China. *Journal of Hazardous Materials*, 357, 376-383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.06.020>.
- Firmino, P. I. M., Farias, R. S., Barros, A. N., Landim, P. G. C., Holanda, G. B. M., Rodríguez, E., Lopes, A. C. & Santos, A. B. (2018). Applicability of Microaerobic Technology to Enhance BTEX Removal from Contaminated Waters. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 184, 1187-1199. <https://doi.org/10.1007/s12010-017-2618-x>.
- Fundação Fio Cruz. (2015). *Rumo à era pós-antibiótico*. Retirado em 14 de março, 2021, de <https://portal.fiocruz.br/noticia/rumo-era-pos-antibiotico>.
- Heeb, F., Singer, H., Pernet-Coudrier, B., Qi, W. X., Liu, H. J., Longrée, P., Müller, B. & Berg, M. (2012). Organic micropollutants in rivers downstream of the megacity Beijing: sources and mass fluxes in a large-scale wastewater irrigation system. *Environmental Science & Technology*, 46(16), 8680-8688. <https://doi.org/10.1021/es301912q>.
- Ivshina, I., Tyumina, E. & Vikhareva, E. (2018). Biodegradation of emerging pollutants: focus on pharmaceuticals. *Microbiology Australia*, 39(3), 117-122. <https://doi.org/10.1071/MA18037>.
- Lakatos, E. M., & Marconi, M. A. (2010). *Fundamentos de metodologia científica*. São Paulo: Atlas.

- Lehutso, R. F., Daso, A. P. & Okonkwo, J. O. (2017). Occurrence and environmental levels of triclosan and triclocarban in selected wastewater treatment plants in Gauteng Province, South Africa. *Emerging Contaminants*, 3(3), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2017.07.001>.
- Lew, B., Tarre, S., Beliaevski, M., Dosoretz, C. & Green, M. (2009). Anaerobic membrane bioreactor (AnMBR) for domestic wastewater treatment. *Desalination*, 243(1-3), 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2008.04.027>.
- Lima, D. R. S., Tonucci, M. C., Libânio, M. & Aquino, S. F. (2017). Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 22(6), 1043-1054. <https://doi.org/10.1590/S1413-41522017165207>.
- Liu, Y., Tong, Z., Shi, J., Jia, Y., Yang, K. & Wang, Z. (2020). Correlation between Exogenous Compounds and the Horizontal Transfer of Plasmid-Borne Antibiotic Resistance Genes. *Microorganismos*, 8(8), 1211. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081211>.
- Loureiro, S. A., Noletto, A. P. R., Santos, L. S., Santos-Júnior, J. B. S. & Lima-Júnior, O. F. (2016). O uso do método de revisão sistemática da literatura na pesquisa em logística, transportes e cadeia de suprimentos. *Transportes*, 24 (1), 95. <https://doi.org/10.14295/transportes.v24i1.919>.
- Kabir, E. R., Rahman, M. S. & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241-258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>.
- Kodera, T., Akizuki, S. & Toda, T. (2017). Formation of simultaneous denitrification and methanogenesis granules in biological wastewater treatment. *Process Biochemistry*, 58, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.04.038>.
- Kookana, R. S., Williams, M., Boxall, A. B. A., Larsson, D. G. J., Gaw, S., Choi, K., Yamamoto, H., Thatikonda, S. & Zhu, Y. G. (2014). Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 369, 20130586. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0586>.
- Kokkinos, P., Mantzavinos, D. & Venieri, D. (2016). Current Trends in the Application of Nanomaterials for the Removal of Emerging Micropollutants and Pathogens from Water. *Molecules*, 25(9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092016>.
- Komolafe, O., Mroziak, W., Dolfing, J., Acharya, K., Vassale, L., Mota, C. R. & Davenport, R. (2021). Occurrence and removal of micropollutants in full-scale aerobic, anaerobic and facultative wastewater treatment plants in Brazil. *Journal of Environmental Management*, 287, 112286. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112286>.
- Kumar, M., Ram, H., Honda, R., Poopattana, C., Canh, V. D., Chaminda, T. & Furumai, H. (2019). Concurrence of antibiotic resistant bacteria (ARB), viruses, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in ambient waters of Guwahati, India: Urban vulnerability and resilience perspective. *Science of The Total Environment*, 693, 133640. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133640>.
- Madikizela L. M. & Chimuka, L. (2017). Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189 (348). <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6069-1>.
- Menezes, A. H. N., Duarte, F. R., Carvalho, L. O. R. & Souza, T. E. S. (2019). *Metodologia científica: teoria e aplicação na educação a distância*. Petrolina: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco.
- Nascimento, J. G. S., Araújo, M. H. P., Silva, M. E. R., Santos, A. B. & Firmino, P. I. M. (2019). Remoção microaeróbia de micropoluentes emergentes: Efeito da vazão de microaeração. *ABES*. Retirado em 12 de janeiro, 2022, de <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/54918>.
- Niemeyer, J. C., Silva, E. M. & Sousa, J. P. (2007). Desenvolvimento de um Esquema para Avaliação de Risco Ecológico em Ambientes Tropicais: Estudo de Caso da Contaminação por Metais em Santo Amaro da Purificação, Bahia, Brasil. *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, 2(3), 263-267. Retirado de https://www.researchgate.net/profile/Eduardo-Da-Silva-16/publication/276214210_Desenvolvimento_de_um_Esquema_para_Avaliacao_de_Risco_Ecologico_em_Ambientes_Tropicais_Estudo_de_Caso_da_Contaminacao_por_Metais_em_Santo_Amaro_da_Purificacao_Bahia_Brasil/links/5559caa608ae980ca610912e/Desenvolvimento-de-um-Esquema-para-Avaliacao-de-Risco-Ecologico-em-Ambientes-Tropicais-Estudo-de-Caso-da-Contaminacao-por-Metais-em-Santo-Amaro-da-Purificacao-Bahia-Brasil.pdf.
- Nguyen, D. & Khanal, S. K. (2018). A little breath of fresh air into an anaerobic system: How microaeration facilitates anaerobic digestion process. *Biotechnology Advances*, 36(7), 1971-1983. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.007>.
- Qi, W., Singer, H., Berg, M., Müller, B., Pernet-Coudrier, B., Liu, H. & Qu, J. (2015). Elimination of polar micropollutants and anthropogenic markers by wastewater treatment in Beijing, China. *Chemosphere*, 119, 1054-1061. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.09.027>.
- Pessoa, G. P., Souza, N. C., Vidal, C. B., Alves, J. A., Firmino, P. I., Nascimento, R. F. & Santos, A. B. (2014). Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Science of The Total Environment*, 490, 288-295. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.008>.
- Prodanov, C. C. & Freitas, E. C. (2013). *Metodologia do trabalho científico-recurso eletrônico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico*. Novo Hamburgo: Feevale.
- Rodrigues, J. S., Cordeiro J., Calazans, G. M., Cordeiro, J. L. & Guimarães, J. C. S. Presença de fármacos e hormônios na água: uma análise cienciométrica. *Research, Society and Development*, 7(6), 01-22. <https://doi.org/10.17648/rsd-v7i6.240>.
- Runnalls, T. J., Margiotta-Casaluci, L., Kugathas, S. & Sumpter, J. P. (2010). Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: Steroids and Anti-Steroids as High Priorities for Research. *Human and Ecological Risk Assessment*, 16(6), 1318-1338. <https://doi.org/10.1080/10807039.2010.526503>.
- Sanderson, H., Brain, R. A., Johnson, D. J., Wilson, C. J. & Solomon, K. R. (2004). Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*, 203(1-3), 27-40. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.05.015>.
- Schneegans, S., Lewis, J. & Straza, T. (2021). *Relatório de Ciências da UNESCO: A corrida contra o tempo por um desenvolvimento mais inteligente – Resumo executivo*. Paris: UNESCO.

- Shanmugam, G., Sampath, S., Selvaraj, K. K., Larsson, D. G. J. & Ramaswamy, B. R. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Indian rivers. *Environmental Science and Pollution Research*, 21, 921-931. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1957-6>.
- Shulan, L., Bingshu, H., Jun, W., Juan, L. & Xianmin, H. (2020). Risks of caffeine residues in the environment: Necessity for a targeted ecopharmacovigilance program. *Chemosphere*, 243, 125343. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125343>.
- Sibeko, P. A., Naicker, D., Mdluli, P. S. & Madikizela, L. M. (2019). Naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in river water, sediments and Eichhornia crassipes of Mbokodweni river in South Africa: An initial screening. *Journal Environmental Forensics*, 20(2), 129-138 <https://doi.org/10.1080/15275922.2019.1597780>.
- Silva, N. C. (2018). *Efeitos Associados à Micropoluentes de Preocupação Emergente em Corpo Hídrico de um Município de Médio Porte*. Dissertação. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais - Brasil. Retirado de https://repositorio.ufc.br/ri/bitstream/riufc/2148/1/2011_tese_ncsouza.pdf.
- Soni, G., & Kodali, R. (2011). A Critical Analysis of Supply Chain Management Content in Empirical Research. *Business Process Management Journal*, 17(2), 238-66. <https://doi.org/10.1108/14637151111122338>.
- Souza, N. C. (2011). *Avaliação de micropoluentes emergentes em esgotos e águas superficiais*. Tese. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. Retirado de <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2148>.
- Tang, J. Y. M., McCarty, S., Glenn, E., Neale, P. A., Warne, M. St. J. & Escher, B. I. (2013). Mixture effects of organic micropollutants present in water: Towards the development of effect-based water quality trigger values for baseline toxicity. *Water Research*, 47(10), 3300-3314. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.03.011>.
- Tiehm, A., Hollert, H., Yin, D., Zheng, B. (2020). Tai Hu (China): Water quality and processes - From the source to the tap. *Science of the Total Environment*, 712, 135559. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135559>.
- Timofeeva, S., Panasenkov, Y., Badienkova, G. & Shupletsova, I. (2020). Environmental risks of using antibiotics in the Baikal region of Russia. *E3S Web of Conferences*, 217, 09009. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202021709009>.
- Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K. H., Kwon, E. E. & Tsang, Y.F. (2017). Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review, *Science of The Total Environment*. 596-597, 303-320. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>.
- Zhang, K., Yuan, G., Werdich, A. A. & Zhao, Y. (2020). Ibuprofen and diclofenac impair the cardiovascular development of zebrafish (*Danio rerio*) at low concentrations. *Environmental Pollution*, 258, 113613. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113613>.