

AMANDA TEIXEIRA DE REZENDE

**AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL ASSOCIADO A PRODUTOS
FARMACÉUTICOS E DESREGULADORES ENDÓCRINOS EM ÁGUAS
SUPERFICIAIS BRASILEIRAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Ann Honor Munteer

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

R467a
2022 Rezende, Amanda Teixeira de, 1990-
Avaliação de risco ambiental associado a produtos
farmacêuticos e desreguladores endócrinos em águas superficiais
brasileiras / Amanda Teixeira de Rezende. – Viçosa, MG, 2022.
1 dissertação eletrônica (96 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Ann Honor Mounteer.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Engenharia Civil, 2022.

Referências bibliográficas: f. 79-89.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.782>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Água - Microbiologia. 2. Água - Poluição.
3. Medicamentos. 4. Hormônios. 5. Contaminação microbiana.
6. Avaliação de riscos ecológicos. I. Mounteer, Ann Honor,
1959-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Engenharia Civil. Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Civil. III. Título.

CDD 22. ed. 628.161


AMANDA TEIXEIRA DE REZENDE

**AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL ASSOCIADO A PRODUTOS
FARMACÊUTICOS E DESREGULADORES ENDÓCRINOS EM ÁGUAS
SUPERFICIAIS BRASILEIRAS**


Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 22 de julho de 2022.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 AMANDA TEIXEIRA DE REZENDE
Data: 06/01/2023 16:46:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Amanda Teixeira de Rezende
Autora

Documento assinado digitalmente
 ANN HONOR MOUNTEER
Data: 06/01/2023 17:02:55-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Ann Honor Munteer
Orientadora

*Aos meus avós, que apesar de pouco ou
nada entenderem das letras,
construíram as bases para que eu chegasse
até aqui!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu o dom da vida, saúde e força, permitindo que eu chegasse até aqui.

Aos meus pais, Maria dos Anjos e Adilson, por serem exemplos de amor e companheirismo, pelo amor e apoio incondicionais dedicados a mim e meu irmão e por não medirem esforços para nos proporcionar muito além do que tiveram, o que foi essencial para que eu não só tivesse oportunidades na vida, mas também, para que pudesse agarrá-las.

Ao meu irmão, Guilherme, por saber que sempre poderei contar com ele.

Aos meus avós, Tida, Geraldo (*in memoriam*), Maria e Tengo, por serem meus maiores exemplos de força e trabalho.

Aos meus amigos, que compreenderam as minhas ausências e sempre me incentivaram quando eu pensei que não seria capaz de concluir.

À minha prima Nathália, que foi minha companhia diária e ombro amigo no tempo em que estive em Viçosa.

Aos amigos que a pós-graduação me deu, especialmente Ágata e Iara, por compartilharem comigo risos, confidências, histórias, angústias, experiências e vitórias.

À Keila, que além da amizade, me deu a ideia inicial para este trabalho.

À Professora e orientadora Ann Munteer, por ter me escolhido e por todos os ensinamentos. Obrigada por todo o apoio quando fui nomeada no concurso, pelo tempo dedicado, reuniões à noite e, imensa paciência e compreensão durante a realização deste trabalho.

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

RESUMO

REZENDE, Amanda Teixeira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2022. **Avaliação de risco ambiental associado a produtos farmacêuticos e desreguladores endócrinos em águas superficiais brasileiras**. Orientadora: Ann Honor Munteer.

Os fármacos e desreguladores endócrinos são considerados micropoluentes orgânicos ou contaminantes de preocupação emergente, por serem capazes de causar efeitos adversos aos ecossistemas e ao homem, mesmo em baixas concentrações no ambiente. A ocorrência desses contaminantes em águas superficiais tem sido reportada em diversos países, inclusive no Brasil, em concentrações na ordem de ngL^{-1} , enquanto as concentrações em que são observados efeitos tóxicos são, frequentemente, na faixa de mgL^{-1} a μgL^{-1} . Entretanto, embora os efeitos decorrentes desta poluição sejam estudados, poucos trabalhos caracterizam os riscos aos quais estes ecossistemas estão expostos. Desta forma, a proposta do presente trabalho foi avaliar o risco ambiental ao qual diversos corpos hídricos brasileiros estão sujeitos, em decorrência da presença de produtos farmacêuticos e estrogênios naturais e sintéticos. Ao todo foram selecionados 29 compostos presentes em cursos hídricos brasileiros, dentre os quais o grupo dos desreguladores endócrinos foi o mais detectado (39,8% das concentrações reportadas), em segundo lugar tem-se os anti-inflamatórios (16,3%), seguido do estimulante cafeína (8,7%) dos antibióticos (6,6%), antisséptico (tendo triclosan como único representante), analgésicos (5,1%), anti-hipertensivos (4,6%), e em menor proporção, controladores lipídicos, anticonvulsivos e antidepressivos, anti-histamínicos, antivirais e corticoides. Bisfenol-A (BPA) foi o composto detectado com maior frequência nas águas superficiais brasileiras, seguido da cafeína (CAF), do diclofenaco (DCF), 17- β -estradiol (E2), 17- α -etinilestradiol (EE2), naproxeno (NPX), triclosan (TCS) e 4-n-nonilfenol (NP). Ao avaliar a ecotoxicidade intrínseca dos compostos selecionados, verificou-se que 58,6% destes são considerados tóxicos ou muito tóxicos. Constatou-se que 38% corpos hídricos estudados foram classificados como “risco alto” (*hazard index*, $\text{HI} > 1,0$). Os compostos desreguladores endócrinos se mostraram determinantes na caracterização do risco ambiental, sendo os hormônios EE2 e E2 consideravelmente mais tóxicos que BPA e NP. Além dos

desreguladores endócrinos, os grupos farmacológicos considerados de maior risco médio associado foram os anti-inflamatórios, seguido dos anticonvulsivos. Considerando os fármacos individualmente, tem-se em ordem decrescente de risco: o diclofenaco, triclosan, carbamazepina, sertralina, ibuprofeno e diazepam.

Palavras-chave: Ambiente aquático. Contaminantes de preocupação emergente. Fármacos. Hormônios. Micropoluentes orgânicos. Risco ecológico.

ABSTRACT

REZENDE, Amanda Teixeira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2022. **Environmental risk assessment of pharmaceutical products and endocrine disruptors in Brazilian surface waters.** Adviser: Ann Honor Mounteer.

Pharmaceuticals and endocrine disruptors are considered organic micropollutants or contaminants of emerging concern, since they can cause adverse effects to ecosystems and humans, even at low concentrations in the environment. The occurrence of these contaminants in surface waters has been reported in several countries, including Brazil, at concentrations on the order of ngL^{-1} , while the concentrations at which toxic effects are observed are often in the range of mgL^{-1} to μgL^{-1} . However, although the effects of these contaminants have been studied, few studies characterize the risks to which Brazilian aquatic ecosystems are exposed. Thus, the proposal of the present study was to evaluate the environmental risk to which several Brazilian water bodies are subject, due to the presence of pharmaceutical products and natural and synthetic estrogens. Altogether, 29 compounds present in Brazilian water courses was selected, among which the group of endocrine disruptors was the most frequently detected (39.8% of the reported concentrations), with anti-inflammatory drugs in second place (16.3%), followed by the stimulant caffeine (8.7%), antibiotics (6.6%), antiseptic (with triclosan the only representative), analgesics (5.1%), antihypertensive drugs (4.6%), and to a lesser extent, lipid controllers, anticonvulsants, antidepressants, antihistamines, antivirals and corticosteroids. Bisphenol-A (BPA) was the most frequently detected compound in Brazilian surface waters, followed by caffeine (CAF), diclofenac (DCF), 17- β -estradiol (E2), 17- α -ethinylestradiol (EE2), naproxen (NPX), triclosan (TCS) and 4-n-nonylphenol (NP). Upon evaluation of the intrinsic ecotoxicity of the selected compounds, it was found that 58.6% of these are considered toxic or very toxic. It was also found that 38% of the water bodies studied were classified as "high risk" (hazard index, HI > 1.0). Endocrine disrupting compounds proved to be decisive in the characterization of environmental risk, with the hormones EE2 and E2 being considerably more toxic than BPA and NP. In addition to endocrine disruptors, the pharmacological groups considered to have the highest average associated risk were anti-inflammatory drugs, followed by anticonvulsants.

Considering the drugs individually, a decreasing order of risk were found for: diclofenac, triclosan, carbamazepine, sertraline, ibuprofen and diazepam.

Keywords: Aquatic environment. Contaminants of emerging concern. Drugs. Ecological risk. Hormones. Organic micropollutants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fontes e destinos dos fármacos e desreguladores endócrinos nos recursos hídricos.	19
Figura 2 - Grupos de fármacos mais encontrados no ambiente aquático ao redor do mundo.	20
Figura 3 - Procedimento geral para avaliação de riscos.	36
Figura 4 – Distribuição de trabalhos que reportaram a presença de DEs e fármacos em águas superficiais brasileiras.	45
Figura 5 - Frequência de quantificação dos compostos selecionados nos corpos hídricos de acordo com o grupo farmacológico.	48
Figura 6 – Classificação de risco preliminar por grupo farmacológico.	58
Figura 7 - Classificação de risco preliminar conforme toxicidade intrínseca dos compostos.	61
Figura 8 – PNECs derivadas em função de organismos-teste e efeitos agudo e crônico.	63
Figura 9 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais do Estado de São Paulo considerando o total de compostos quantificados e sem a presença dos DEs.	73
Figura 10 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais dos demais estados brasileiros considerando o total de compostos quantificados e sem a presença dos DEs.	74
Figura 11 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais brasileiras considerando o total de compostos quantificados e sem a presença dos DEs.	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Compostos quantificados em águas superficiais Brasileiras: faixas de concentração e frequência de detecção nos diferentes trechos dos corpos hídricos.	47
Quadro 2 - Identificação de compostos em águas superficiais no Estado de São Paulo (ng.L-1).	50
Quadro 3 - Identificação de compostos em águas superficiais nos demais estados (ng.L-1).	51
Quadro 4 - Classificação de risco preliminar e concentrações sem efeitos previstos calculadas – PNECs.....	57
Quadro 5 – Avaliação de risco agudo em corpos hídricos no Estado de São Paulo.	65
Quadro 6 – Avaliação de risco crônico em corpos hídricos no Estado de São Paulo.	66
Quadro 7 – Avaliação de risco agudo em corpos hídricos nos demais estados brasileiros.....	67
Quadro 8 – Avaliação de risco crônico em corpos hídricos nos demais estados brasileiros.....	68
Quadro 9 - Coeficientes de risco médios de cada composto.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade (embalagens) de medicamentos comercializados no Brasil em 2019, por grupo anatômico.	21
Tabela 2 - Os 20 medicamentos e associações mais comercializados no Brasil em 2019.	22
Tabela 3 - Classificação de risco para rotulagem de substâncias químicas na União Europeia.....	39
Tabela 4 - Fatores de avaliação para obtenção de PNEC	43
Tabela 5 – Corpos hídricos potencialmente em risco	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS - Ácido acetilsalicílico

ACL - Ácido Clofíbrico

ACV - Aciclovir

AMI - Amitriptilina

AMX - Amoxicilina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APEO - Alquilfenóis polietoxilados

ATN - Atenolol

BCF - Fator de bioconcentração

BEZ - Bezafibrato

BPA - Bisfenol A

CEF - Cafeína

CEF - Cefalexina

CENO - Concentração sem efeito adverso observado

CIM - Cimetidina

CIP - Ciprofloxacino

CIT - Citalopram

CL50, CE50 ou CI50 - Concentração letal, de efeito agudo ou de inibição em 50% dos organismos expostos

CMZ - Carbamazepina

CPEs - Contaminantes de preocupação emergente

DCDD - Dichlorodibenzo-p-dioxin

DCF - Diclofenaco

DE – Desreguladores endócrinos

DXM - Dexametasona

DZP - Diazepam

E1 - Estrona

E2 - 17- β -estradiol

E3 - Estriol

EC - Comissão Europeia

EE2 - 17- α -etinilestradiol

ETE – Estação de tratamento de efluentes

GEN - Genfibrozila
HI - Índice de risco
HQ - Quociente de risco
IAP - Índice de Qualidade da Água Bruta para Fins de Abastecimento Público
IBU - Ibuprofeno
LEV – Levonorgestrel
LRT – Loratadina
LST - Losartana
Log Kow – logaritmo do coeficiente de partição n-octanol-água
MEC - Concentração ambiental medida
MET - Metoprolol
MIPs - Medicamentos isentos de prescrição médica
NIM - Nimesulida
NOEC - No observable effects concentration
NOR - Norfloxacino
NP - 4-n-nonilfenol
NPX - Naproxeno
NSAIDs - Anti-inflamatórios não esteroides
OP - 4-n-octilfenol
PAR – Paracetamol ou Acetaminofeno
PCPs - Produtos de cuidados pessoais
PEC – concentração ambiental prevista
PNEC - Concentração sem efeitos previstos
PRG - Progesterona
PRO - Propranolol
RAN - Ranitidina
SER - Sertralina
SMX - Sulfametoxazol
TECS - Triclosan
TES - Testosterona
TGD - Documento de Orientação Técnica sobre Avaliação de Risco
TMP - Trimetoprima
USEPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1. Micropoluentes Orgânicos de Preocupação Emergente.....	18
3.1.1. Fármacos no Brasil.....	19
3.1.2. Anti-inflamatórios e analgésicos	23
3.1.3. Antibióticos.....	26
3.1.4. Beta-bloqueadores	27
3.1.5. Outras classes de medicamentos.....	28
3.1.6. Desreguladores endócrinos	30
3.2. Avaliação de Risco Ambiental.....	32
4. METODOLOGIA.....	40
4.1. Identificação de Micropoluentes em Águas Brasileiras.....	40
4.2. Seleção dos Compostos de Interesse	41
4.3. Índices de Toxicidade.....	41
4.4. Avaliação de Risco Ambiental.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
5.1. Micropoluentes Identificados em Águas Superficiais Brasileiras.....	45
5.2. Classificação de Risco Preliminar e Cálculo da PNEC	56
5.3. Avaliação de Risco de Águas Superficiais Brasileiras	64
5.3.1. Avaliação de risco dos compostos individuais.....	69
5.3.2. Avaliação de risco da mistura	71
6. CONCLUSÃO.....	77
7. REFERÊNCIAS.....	79
APÊNDICE A – INFORMAÇÕES QUÍMICAS DOS COMPOSTOS STUDADOS.....	90
APÊNDICE B - DADOS ECOTOXICOLÓGICOS, CÁLCULO DA PNEC E CLASSIFICAÇÃO PRELIMINAR DE RISCO.	94

1. INTRODUÇÃO

Os micropoluentes orgânicos são compostos sintéticos ou naturais que podem causar efeitos adversos aos ecossistemas e ao homem, mesmo em baixas concentrações, sendo considerados como contaminantes de preocupação emergente. Esses incluem pesticidas, fármacos, produtos de cuidados pessoais e desreguladores endócrinos (DE), entre outros. Nas últimas décadas, muitos estudos têm reportado a ocorrência desses contaminantes, inclusive no Brasil, enquanto um número menor tem analisado o risco ambiental associado à sua presença no ambiente.

Os produtos farmacêuticos englobam uma grande variedade de grupos terapêuticos e anatômicos, sendo produzidos e consumidos mundialmente para uso humano e veterinário. Representam um risco ambiental, uma vez que têm sido encontrados em concentrações-traço em diversas matrizes ambientais, mesmo sem altas taxas de persistência, devido ao uso constante e indiscriminado,

Os DE são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, com potencial de causar efeitos adversos à saúde de um organismo ou sua prole, como um resultado de distúrbios na função hormonal. Incluem, além dos hormônios naturais e sintéticos, muitas outras substâncias, como plastificantes e alquilfenóis etoxilados, entre outros. Estrogênios ambientais são DE que apresentam potencial estrogênico, medido em equivalentes do hormônio natural 17- β -estradiol, que abrange várias ordens de magnitude, e vai depender das interações sinérgicas ou antagônicas entre esses DE e outros micropoluentes presentes.

As concentrações de micropoluentes em que são observados efeitos tóxicos ao ambiente são, frequentemente, na faixa de mgL^{-1} a μgL^{-1} , enquanto esses têm sido encontrados no ambiente aquático em concentrações na ordem de ngL^{-1} . Entretanto, índices de efeito são tipicamente quantificados para cada substância individualmente, e deve-se atentar para os possíveis efeitos interativos dos diversos micropoluentes presentes no ambiente aquático, que ainda são pouco discutidos na literatura científica.

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) e a Comissão Europeia (EC) são pioneiras na criação de regulações que visam avaliar e gerenciar

o impacto potencial que pode resultar da dispersão de compostos químicos em ecossistemas aquáticos. Dando suporte a estas regulações, ambos os órgãos publicaram manuais com orientações de como proceder com a avaliação dos riscos desses poluentes no ambiente. De maneira geral, as metodologias apresentadas abrangem três fases principais: (i) formulação do problema, (ii) análise da exposição e (iii) caracterização do risco.

A presença de micropoluentes orgânicos em águas superficiais brasileiras tem sido reportada em diversos estudos ao longo das duas últimas décadas, e embora os efeitos decorrentes desta poluição sejam estudados, poucos trabalhos caracterizam os riscos aos quais estes ecossistemas estão expostos. Desta forma, a proposta do presente trabalho foi avaliar o risco ambiental ao qual diversos corpos hídricos brasileiros estão sujeitos, em decorrência da presença de produtos farmacêuticos e estrogênios ambientais.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo foi de avaliar os riscos ambientais e efeitos interativos associados à presença de micropoluentes orgânicos, com enfoque nos compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos, comumente detectados em águas superficiais brasileiras.

Os objetivos específicos de estudo foram:

- Levantar os dados existentes na literatura referentes à identificação e quantificação de compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos em águas superficiais brasileiras.
- Avaliar preliminarmente os riscos ambientais associados aos compostos selecionados conforme a classificação estabelecida pelos critérios do Anexo VI da legislação da Comunidade Europeia sobre classificação e rotulagem (Directiva 67/548/CEE).
- Avaliar os riscos ambientais ao ambiente aquático associados aos compostos selecionados, individualmente e considerando a mistura, e a influência dos desreguladores endócrinos na caracterização do risco.

3. REVISÃO DA LITERATURA

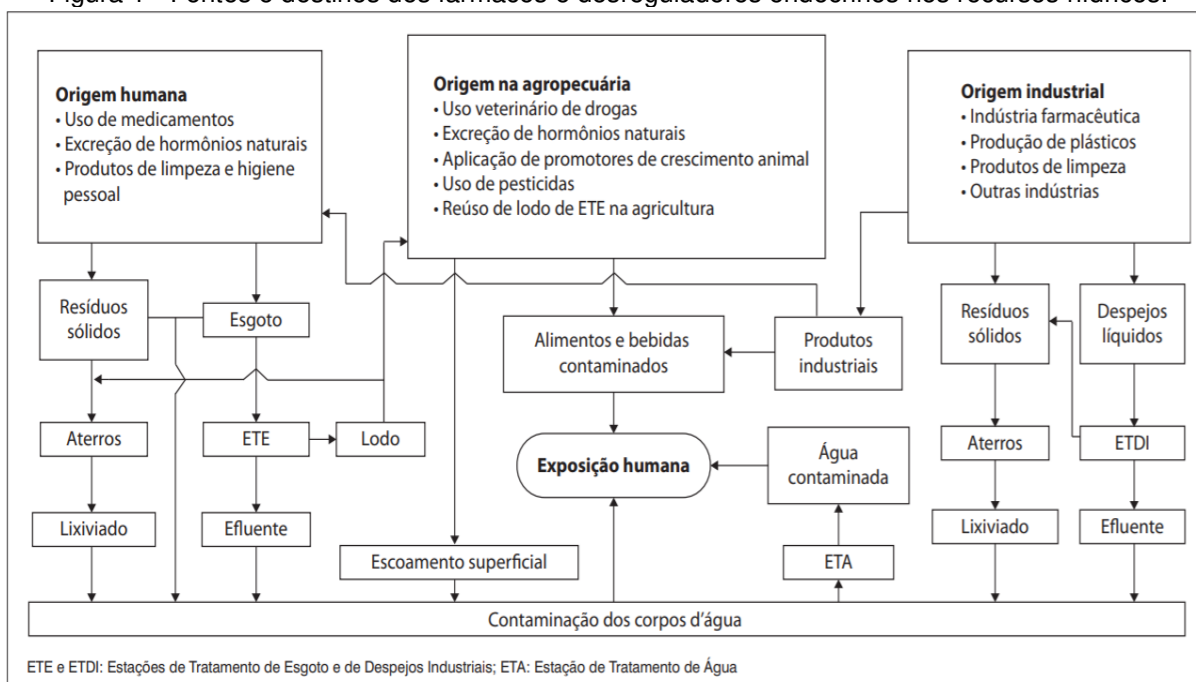
3.1. Micropoluentes Orgânicos de Preocupação Emergente

Os micropoluentes orgânicos de preocupação emergente, também conhecidos como contaminantes de preocupação emergente (CPEs) são compostos sintéticos ou naturais, que apesar de serem encontrados frequentemente em concentrações traço nas águas superficiais, podem causar efeitos adversos à vida aquática e, até mesmo seres humanos (PAL *et al.*, 2010). O avanço das técnicas analíticas possibilitou a identificação de diversos contaminantes presentes nos ecossistemas aquáticos, tais como fármacos, produtos de cuidados pessoais (PCPs) e desreguladores endócrinos. Estes compostos são coletivamente referidos como micropoluentes orgânicos de preocupação emergente (KUSTER *et al.*, 2008).

As principais fontes dos micropoluentes orgânicos no ambiente aquático (Figura 1) são o lançamento de esgoto sanitário *in natura*, as descargas de estações de tratamento de esgotos (ETEs) sanitários, hospitalares e industriais, os aterros sanitários e águas residuárias da agropecuária (PAL *et al.*, 2010). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que 50% de todos os medicamentos prescritos, são dispensados ou usados de maneira incorreta (WHO, 2017). O descarte inadequado de medicamentos, tal como jogá-los no lixo doméstico ou no esgoto, ainda é a principal prática observada mundialmente (CONSTANTINO *et al.*, 2020).

Ainda que em menor escala, deve ser considerada a contribuição da poluição difusa em áreas rurais, onde esterco animal, que pode conter fármacos de uso veterinário, e biossólidos, advindos do tratamento de esgotos, são comumente aplicados no solo, e onde fármacos de uso veterinário vencidos podem ser descartados de forma inadequada (PAL *et al.*, 2010). Desta forma, o despejo contínuo de micropoluentes orgânicos no ambiente representa um dos principais problemas de contaminação ambiental da atualidade, com potencial de ocasionar danos aos organismos aquáticos e terrestres.

Figura 1 - Fontes e destinos dos fármacos e desreguladores endócrinos nos recursos hídricos.



Fonte: Aquino *et al.* (2013).

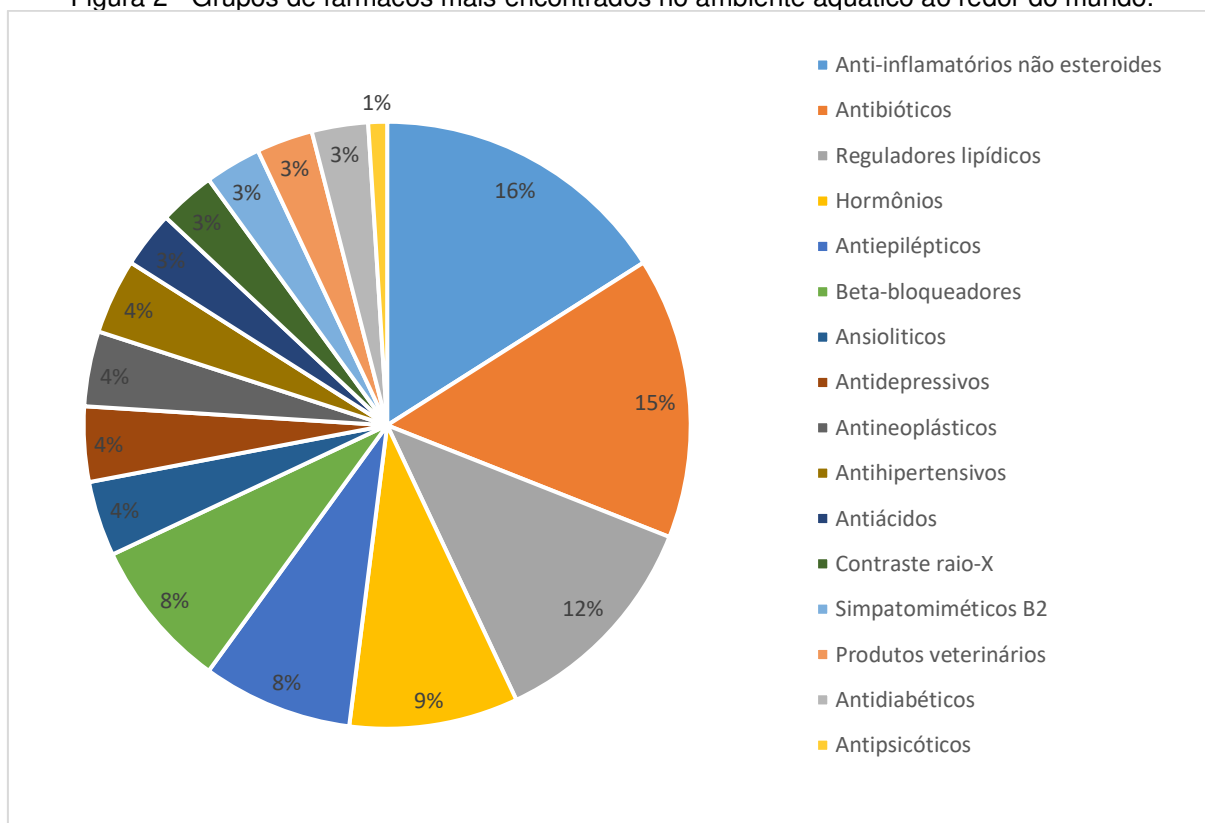
O avanço das técnicas de detecção tem possibilitado o estudo do comportamento de micropoluentes no ambiente, no entanto, pouco se sabe sobre os riscos associados aos seus potenciais efeitos ecotoxicológicos (AQUINO *et al.*, 2004). Sanderson *et al.* (2004) destacam que muitos dos compostos detectados no ambiente aquático apresentam efeitos ecotoxicológicos comprovados, sendo os hormônios sexuais os causadores de maiores preocupações, seguido pelos medicamentos cardiovasculares, antibióticos e antineoplásicos (compostos que evitam ou inibem o crescimento e a disseminação de tumores).

3.1.1. Fármacos no Brasil

O consumo médio de fármacos pelo mundo é de difícil quantificação devido ao amplo acesso dos consumidores, principalmente a medicamentos comercializados sem prescrição médica. Entretanto, Alder *et al.* (2006, apud ZHANG *et al.*, 2008) estimaram que o consumo anual per capita mundial de fármacos em 2006 era de 15 g, variando de 50 a 150 g nos países desenvolvidos. Entre os anos de 1997 e 2009, os grupos de fármacos mais encontrados no ambiente ao redor do mundo foram os anti-inflamatórios não esteroides (16%), antibióticos (15%), reguladores lipídicos

(12%), hormônios (9%), antiepiléticos (8%), e os betabloqueadores (8%) (Figura 2) (SANTOS *et al.*, 2010). Dentre os 22 fármacos mais comumente detectados em águas superficiais ao redor do mundo, 13 deles são encontrados no Brasil, sendo 17- β -estradiol, 17- α -etinilestradiol e cafeína os compostos com concentrações acima da média observada (QUADRA *et al.*, 2017).

Figura 2 - Grupos de fármacos mais encontrados no ambiente aquático ao redor do mundo.



Fonte: Santos *et al.* (2010).

Atualmente, o Brasil detém o oitavo maior mercado mundial de produtos farmacêuticos (IQVIA, 2022). Em 2019, a venda de medicamentos no país gerou um faturamento de R\$ 85,9 bilhões, o que representou um crescimento de 7,9% em relação a 2018 (ANVISA, 2021). Naquele ano, foram comercializados um total de 1.935 princípios ativos, distribuídos em 502 subclasses terapêuticas, sendo que 21,62% dos produtos comercializados foram medicamentos isentos de prescrição médica (MIPs). A participação dos diferentes grupos anatômicos de medicamentos no mercado brasileiro e a lista dos 20 medicamentos mais vendidos no mesmo ano se encontram nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 – Quantidade (embalagens) de medicamentos comercializados no Brasil em 2019, por grupo anatômico.

Grupo anatômico	Embalagens comercializadas	
	Quantidade	% do total
1 Sistema nervoso central (N)	807.668.409	15,35
2 Sistema cardiovascular (C)	768.024.148	14,60
3 Aparelho digestivo e metabolismo (A)	679.808.670	12,92
4 Aparelho respiratório (R)	483.017.038	9,18
5 Sistema musculoesquelético (M)	452.679.790	8,60
6 Órgãos sensoriais (S)	423.638.671	8,05
7 Soluções hospitalares (K)	348.664.008	6,63
8 Sistema geniturinário e hormônios sexuais (G)	330.293.944	6,28
9 Anti-infecciosos em geral (J)	306.495.210	5,83
10 Dermatologia (D)	291.789.911	5,55
11 Preparações hormonais (H)	184.543.853	3,51
12 Sangue e órgãos formadores de sangue (B)	78.949.633	1,50
13 Parasitologia (P)	73.589.982	1,40
14 Agentes antineoplásticos e imunomoduladores (L)	23.359.935	0,44
15 Agentes diagnósticos (T)	5.131.491	0,10
16 Diversos (V)	3.574.603	0,07
17 Fitoterápicos (F)	36.664	< 0,01
Total		100,00

Fonte: Anvisa (2021).

Tabela 2 - Os 20 medicamentos e associações mais comercializados no Brasil em 2019.

	Princípio(s) ativo(s)	Uso terapêutico /Grupo anatômico	Apresentações* (Milhões)
1	Cloreto de sódio	Soluções hospitalares / K	100 a 150
2	Losartana potássica	Anti-hipertensivo / C	100 a 150
3	Cloridrato de metformina	Tratamento de diabetes / A	100 a 150
4	Dipirona	Analgésico e antipirético / N	100 a 150
5	Nimesulida	Anti-inflamatório não esteroideal /B	50 a 100
6	Hipromelose; dextrana	Coadjuvante em cirurgias oftálmicas / S	50 a 100
7	Hidroclorotiazida	Anti-hipertensivo / C	50 a 100
8	Ibuprofeno	Analgésico, Antipirético; Anti-inflamatório não esteroideal / B	50 a 100
9	Levotiroxina sódica	Hormônio tireoidiano / H	50 a 100
10	Cloridrato de nafazolina	Descongestionante nasal / R	50 a 100
11	Paracetamol	Analgésico / N	50 a 100
12	Levonorgestrel; etinilestradiol	Anticoncepcional / G	50 a 100
13	Atenolol	Anti-hipertensivo (betabloqueador) / C	50 a 100
14	Citrato de sildenafil	Disfunção erétil / G	50 a 100
15	Colagenase; cloranfenicol	Antibiótico / J	50 a 100
16	Sinvastatina	Antilipêmico (regulador lipídico) / C	50 a 100
17	Carmelose sódica	Lubrificante ocular / S	25 a 50
18	Maleato de enalapril	Anti-hipertensivo / C	25 a 50
19	Paracetamol; maleato de clorfeniramina; cloridrato de fenilefrina	Alívio da congestão nasal, coriza, febre, dor de cabeça e dores musculares / R	25 a 50
20	Paracetamol; diclofenaco sódico; carisoprodo; cafeína	Relaxante muscular, anti-inflamatória e analgésica / M	25 a 50

* Apresentação corresponde ao Código Nacional de Produtos informado, contendo a(s) concentração(ões) de princípio(s) ativo(s), forma farmacêutica, embalagem e quantidade farmacotécnica na embalagem

Fonte: Anvisa (2021).

Observa-se que o padrão brasileiro de consumo de medicamentos pode ser correlacionado com os grupos de fármacos mais encontrados no ambiente ao redor do mundo. O grupo anatômico do sistema nervoso central abrange compostos analgésicos, psicoativos, antiepiléticos, antidepressivos, entre outros. Desta forma, equivalem a 24% dos compostos reportados no ambiente aquático ao redor do mundo (Figura 2), sendo o principal grupo, assim como no ranking de comercialização do Brasil. Dentre os medicamentos mais comercializados deste grupo têm-se o

paracetamol e a dipirona, ambos analgésicos e antipiréticos vendidos sem prescrição médica (Tabela 2).

Considerando que o grupo anatômico dos medicamentos cardiovasculares compreende reguladores lipídicos, beta-bloqueadores e anti-hipertensivos, tem-se que estes grupos conjuntamente correspondem a 24% dos compostos detectados no ambiente aquático, sendo o segundo mais frequente nas águas (Figura 2). No Brasil, os cardiovasculares, são o segundo grupo mais consumido, contando com 5 medicamentos que figuram no ranking dos 20 medicamentos mais vendidos: losartana potássica, hidroclorotiazida, atenolol, sinvastatina e maleato de enalapril (Tabela 2).

Os anti-inflamatórios não esteroides são o terceiro grupo mais encontrado no ambiente aquático, pertencente ao grupo anatômico B – sangue e órgãos formadores de sangue. No Brasil, o grupo B é apenas o 12º colocado no ranking (Tabela 1), sendo a nimesulida e o ibuprofeno os representantes mais vendidos (Tabela 2). Destaca-se que a nimesulida teve sua venda proibida em vários países devido a casos de hepatotoxicidade associados ao uso do medicamento. Esses efeitos colaterais preocupantes contribuíram para que o medicamento fosse proibido em países como Espanha, Finlândia, Irlanda, Bélgica, Dinamarca, Holanda e Suécia, Japão, Canadá, Estados Unidos, Unido e Alemanha, que figuram entre os maiores mercados farmacêuticos do mundo (VEJA, 2018).

Os hormônios, 4º grupo mais presente na água (Figura 2), ocupam apenas a 8ª (G) e a 11ª (H) posição no ranking brasileiro (Tabela 1). Estes dois grupos somados contabilizam 9,79% das embalagens comercializadas, sendo também o 4º colocado no mercado nacional (Tabela 1).

Embora os antibióticos sejam o segundo grupo mais detectado nas águas mundialmente (15%) (Figura 2), figuram somente na 9ª colocação (Anti-infecciosos em geral) dentre os grupos mais comercializados no país, representando 5,86% do total de embalagens vendidas.

3.1.2. Anti-inflamatórios e analgésicos

Os compostos analgésicos e anti-inflamatórios são comercializados sem prescrição médica, logo, seu uso indiscriminado e a automedicação são práticas

comuns no Brasil, o que justifica a presença destes compostos nas diversas matrizes ambientais (QUADRA *et al.*, 2017). Apesar de possuírem uma meia vida no ambiente curta (algumas horas), estes compostos são capazes de causar efeitos crônicos à biota aquática, uma vez que são introduzidos continuamente no ambiente (LAMEIRA, 2012). Os anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs) são alguns dos fármacos mais utilizados para o tratamento da dor, febre e inflamação em humanos e animais. Estima-se que, mundialmente, 30 milhões de pessoas usam NSAIDs todos os dias e que mais de 73 milhões de prescrições para NSAIDs são escritas anualmente (VAISHNAVI *et al.*, 2017). Como resultado de seu uso extensivo, eles foram detectados em lodo de esgoto, estações de tratamento de águas residuais, lagos, solos e água potável (BEREKETOGLU *et al.*, 2020). Conforme apresentado, os medicamentos deste grupo mais consumidos no Brasil são o Ibuprofeno (IBU), o paracetamol (PAR) e o diclofenaco (DCF). Ainda, devido ao uso bastante difundido, destacam-se o ácido acetilsalicílico (AAS) e o naproxeno (NPX) (Anvisa, 2021).

O IBU é um anti-inflamatório não-esteróide, amplamente utilizado no mundo todo como analgésico e antipirético, bem como no tratamento de distúrbios reumáticos (CASTRO *et al.*, 2014). A presença do IBU tem sido reportada em águas superficiais na faixa de 0,02 – 4155,5 ngL⁻¹ (LIMA *et al.*, 2017). A exposição de peixes ao IBU foi associada a diversos efeitos tóxicos crônicos, tais como aumento repentino do fígado, elevada produção de ovos e redução do número de desovas semanais das fêmeas do peixe japonês *Oryzias latipes* (FLIPPIN; HUGGETT; FORAN, 2007). No microcrustáceo *Daphnia magna*, foi observada significativa redução na taxa de crescimento populacional quando em contato com IBU (HECKMANN *et al.*, 2007).

O paracetamol ou acetaminofeno (PAR) é um analgésico e antipirético altamente prescrito no Brasil, principalmente no tratamento dos sintomas de doenças virais como a dengue, típica de países tropicais (FREITAS *et al.*, 2017). O composto foi identificado em diversos cursos d'água em concentrações variando de 0,01 a 1222,6 ngL⁻¹ (LIMA *et al.*, 2017). Em testes de toxicidade realizados em algas, pulgas d'água, embriões de peixes, bactérias luminescentes e ciliados, a espécie mais sensível ao composto foi *D. magna* (pulgas d'água) (KIM *et al.*, 2007; HENSCHERL *et al.*, 1997).

O DCF é uma droga não-esteróide utilizada mundialmente, que tem propriedade analgésica, antiartrítica e antirreumática em seres humanos (CASTRO *et*

al., 2014). No Brasil, o DFC tem sido encontrado em águas naturais em concentrações da ordem de ngL^{-1} em grandes cursos d'água como o Rio Paraíba do Sul (STUMPF *et al.* (1999) e Rio Negro, estava abaixo do limite de detecção devido à elevada diluição (THOMAS *et al.* 2014). Lima *et al.* (2017), em sua revisão a respeito da identificação de diversos compostos farmacêuticos em águas brasileiras, apontaram estudos que identificaram o DFC em concentrações variando de 0,14 a 400,0 ngL^{-1} . Um estudo de ecotoxicidade com o organismo indicador *D. magna* mostrou que a substância DFC causou o decréscimo da taxa de fecundidade dos organismos (HAN *et al.*, 2006), efeito semelhante foi verificado utilizando *D. similis* assim como efeitos na sua sobrevivência, no entanto tais respostas foram obtidas em concentrações superiores às observadas no ambiente (CASTRO *et al.*, 2014).

O AAS é o princípio ativo da Aspirina, patenteada em 1897 pela Bayer and Company. Normalmente, é utilizado como analgésico, antipirético ou anti-inflamatório, entretanto, a literatura reporta seu uso para o tratamento de doenças reumatológicas e cardiovasculares (devido às suas propriedades anti-coagulantes) (BEREKETOGLU *et al.*, 2020). *et al.* De acordo com o estudo de Bereketoglu *et al.* (2020), quando comparado a outros NSAIDs, o AAS não mostrou qualquer efeito na mortalidade ou taxa de eclosão dos embriões de *Danio rerio* (peixe zebra) em qualquer concentração de exposição testada. Em contrapartida, Cleuvers (2004) reportou que, em comparação com os outros compostos, o AAS se mostrou um pouco mais tóxico do que o esperado e associou esse desvio à sua degradação em ácido salicílico, o que teria uma influência considerável sobre o pH, desfavorável aos organismos- teste, pois quanto menor o pH, maior a biodisponibilidade do AAS.

O NPX é um anti-inflamatório não-esteróide indicado para o tratamento de dores causadas por inflamações. O composto foi encontrado em águas superficiais brasileiras em concentrações entre 2,50 e 200 ngL^{-1} (LIMA *et al.*, 2017). A ecotoxicidade do naproxeno e seus produtos fotoderivados foi avaliada e testes de toxicidade aguda foram realizados no rotífero *Brachionus calyciflorus*, na pulga d'água *Ceriodaphnia dubia* e no camarão-fada *Thamnocephalus platyurus*, estes mostraram que o NPX apresentou efeitos letais e imobilizadores dentro do intervalo 1–100 mgL^{-1} , sendo os produtos da fotólise mais tóxicos (ISIDORI *et al.*, 2005). Também foram observadas propriedades tóxicas altamente crônicas, sendo as algas os organismos menos sensíveis. Assim como nos testes de toxicidade aguda, os produtos de

degradação mostraram-se mais tóxicos para *C. dubia*, em relação à inibição do crescimento (ISIDORI *et al.*, 2005).

3.1.3. Antibióticos

Os antibióticos são agentes antimicrobianos obtidos de microrganismos capazes de anular ou inibir o crescimento microbiano e podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química, mecanismo de ação, espectro de ação e via de administração (GOTHWAL; SHASHIDHAR, 2015). Dentre essas classificações, destaca-se o seu mecanismo de ação contra as bactérias, provocando sua morte (bactericida) ou interrompendo seu crescimento (bacteriostático) (WALSH, 2003 apud SILVA, 2018).

Os antibióticos são consumidos em grande escala mundialmente, tanto para uso humano quanto veterinário, tendo se tornando uma das mais relevantes classes de micropoluentes. Atualmente, a principal preocupação quanto à presença de antibióticos em corpos hídricos receptores se deve ao desenvolvimento de bactérias com genes de resistência (KUMAR; PAL, 2018). O desenvolvimento da resistência ocorre quando o microrganismo sofre mutações e desenvolve mecanismos de ação contra o medicamento ou a adquire por processo adaptativo natural (SANDERSON *et al.*, 2016). O uso excessivo e/ou indevido de substâncias para matar ou inibir o crescimento de microrganismos e parasitas têm favorecido o crescimento de populações resistentes, colocando em risco a população humana, animais e plantas, incluindo aquelas que não entraram em contato anteriormente com agentes antimicrobianos (SANDERSON *et al.*, 2004).

A amoxicilina (AMX) e o ciprofloxacino (CIP) são antibióticos largamente usados na medicina humana e veterinária. Diversos estudos têm reportado sua presença em diferentes compartimentos ambientais. Apesar de ser um composto não biodegradável, a remoção do CIP no tratamento de efluentes é elevada, devido à sorção no lodo (LINDBERG *et al.*, 2006).

O sulfametoxazol (SMX) pertence ao grupo das sulfonamidas, que são antibióticos sintéticos de amplo espectro, que inibem a síntese do ácido fólico de bactérias, composto essencial a sua sobrevivência (BASTOS, 2012). Este é frequentemente associado à trimetoprima (TMP) em um único medicamento. As

drogas agem sinergisticamente no bloqueio sequencial do metabolismo do ácido fólico bacteriano (BRANDT, 2012).

As concentrações dos antibióticos investigados por Locatelli *et al.* (2011a) em águas brasileiras se encontram na ordem de nanogramas por litro, no entanto, amostras coletadas no riacho Anhumas (Campinas-SP) apresentaram concentrações na faixa de microgramas por litro para AMX durante a estação chuvosa ($1,28 \mu\text{gL}^{-1}$) (LOCATELLI *et al.*, 2011a).

No que diz respeito à ecotoxicidade dos compostos, de acordo com Jones *et al.* (2002), os antibióticos podem ser classificados como extremamente tóxicos para microorganismos (CE50 abaixo de $0,1 \text{ mgL}^{-1}$) e muito tóxico para algas (CE50 entre $0,1$ e 1 mg L^{-1}). Testes de toxicidade crônica realizados em algas mostraram alta sensibilidade aos agentes antibacterianos, com inibição de crescimento, e efeitos diretos sobre o equilíbrio do ecossistema aquático, uma vez que essas constituem a base da cadeia alimentar (HALLING-SØRENSEN, 2000). No entanto, concentrações de amoxicilina variando de 50 ngL^{-1} a 50 mgL^{-1} foram testadas em quatro algas diferentes, sem efeitos observáveis (ANDREOZZI *et al.*, 2004).

A exposição de *D. magna* ao sulfametoxazol ou trimetoprima, entre outros, em concentrações que variaram de 1 a $100 \mu\text{gL}^{-1}$, não afetou a sobrevivência, a morfologia de adultos ou neonatos, a fecundidade ou a razão sexual (FLAHERTY; DODSON, 2005). Os autores também obtiveram resultados semelhantes após exposição crônica a $10 \mu\text{gL}^{-1}$ de sulfametoxazol.

3.1.4. Beta-bloqueadores

Os beta-bloqueadores desempenham papel significativo para a terapia de doenças cardiovasculares. Esses compostos atuam pela inibição competitiva de receptores beta-adrenérgicos, uma classe de receptores críticos para o funcionamento normal no ramo simpático do sistema nervoso autônomo em vertebrados. Três dos principais princípios ativos utilizados são o metoprolol (MET), atenolol (ATN) e propranolol (PRO), este último age como antagonista não específico, bloqueando ambos os receptores β_1 e β_2 , enquanto metoprolol e atenolol apresentam especificidade de receptores β_1 (SANTOS *et al.*, 2010).

A ecotoxicidade dos beta-bloqueadores foi estudada por Cleuvers (2005), que avaliou os efeitos do MET, ATN e PRO nos organismos *Daphnia magna*, *Desmodesmus subspicatus* e *Lemna minor*. O autor concluiu que PRO foi a substância mais tóxica nos testes de algas, seguida do MET e ATN, enquanto a toxicidade do MET e ATN para *D. magna* foi muito baixa. Para todos os beta-bloqueadores testados no estudo o risco ambiental pareceu ser relativamente baixo, mas testes adicionais foram recomendados incluindo biotestes crônicos com dafinídeos e peixes, bem como o uso de organismos bênticos. De qualquer forma, mesmo quando os compostos não apresentem um efeito específico, eles podem contribuir para o potencial narcótico global do conglomerado de substâncias encontradas no ambiente aquático (CLEUVERS, 2005).

3.1.5. Outras classes de medicamentos

Além das classes de medicamentos mencionadas, outros grupos merecem destaque, tendo sido reportados em águas superficiais brasileiras, tais como: anticonvulsivos, antidepressivos, controladores lipídicos, anti-histamínicos, e o antisséptico triclosan (TCS). Embora a identificação destes compostos seja menos frequente, estudos comprovam seus efeitos tóxicos no ambiente (SANTOS *et al.*, 2010).

No tratamento terapêutico, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs) fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina (SER) são os antidepressivos sintéticos mais utilizados (MINAGH *et al.*, 2009). Testes ecotoxicológicos com truta arco-íris indicaram que a SER possui propriedades altamente tóxicas, tendo sido reportada a ocorrência de morte devido a danos fisiológicos irreversíveis, mesmo após serem removidos para a água de controle. Outrossim, peixes expostos a maiores concentrações desse fármaco apresentaram diminuição da respiração e perda de coordenação do movimento (MINAGH *et al.*, 2009).

Drogas moduladoras do metabolismo lipídico são frequentemente prescritas e visam diminuir a concentração de colesterol e triglicérides circulantes no sangue (SANTOS *et al.*, 2010). Os fármacos pertencentes a essa classe terapêutica podem ser divididos em dois grupos principais: estatinas e o grupo mais frequentemente detectado no ambiente, os fibratos (SANTOS *et al.*, 2010). Estes últimos, mesmo na

faixa de concentração micromolar são suficientes para causar danos morfológicos e comportamentais em peixes e anfíbios (SANTOS *et al.*, 2010). A genfibrozila (GEN) e o bezafibrato (BEZ), representantes deste grupo, são classificados como tóxico e nocivos a organismos aquáticos, respectivamente (QUINN *et al.*, 2008). Ambos compostos foram encontrados em águas brasileiras em concentrações entre 1,06 e 216 ngL⁻¹ (GEN) e 0,13 a 1.659,1 ngL⁻¹ (BEZ) (LIMA *et al.*, 2017).

Os fármacos que agem no cérebro e funções do sistema nervoso, incluindo antidepressivos, antipsicóticos e anestésicos são de relevância ambiental direta devido aos seus potenciais efeitos sobre os organismos aquáticos. Santos *et al.* (2010) elencam uma série de efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina (CMZ), que varia desde ação carcinogênica em ratos, letalidade de peixe zebra em concentrações e efeitos subletais em dafnídeos, quando expostos a concentrações da ordem de microgramas por litros. O ansiolítico diazepam (DZP) é o ingrediente ativo do Valium e pertence à classe das benzodiazepinas. Sua presença no ambiente pode levar a efeitos negativos sobre espécies não-alvo, como por exemplo, prejudicar a locomoção, afetar a visão e produzir efeitos ansiolíticos em concentrações entre 1,25 a 5 mgL⁻¹, entre outros efeitos (OGGIER *et al.*, 2010).

O triclosan (TCS) é uma substância mundialmente utilizada pelo seu efeito antimicrobiano, sendo encontrado em pelo menos 932 produtos como pastas de dentes, antissépticos bucais, sabonetes, shampoos, loções, desodorantes entre outros, de acordo com o *Environmental Working Group* (EWG, 2009). Como consequência, vem sendo encontrado frequentemente em matrizes ambientais (água superficiais e sedimentos), efluentes de estações de tratamento de esgoto, efluentes industriais e inclusive leite materno (CAPDEVIELLE *et al.*, 2008). De acordo com Lima *et al.* (2017), as concentrações de TCS no ambiente aquático variaram de 0,70 a 66,0 ngL⁻¹. Além disso, a fotodegradação do TCS gera como sub-produto o dichlorodibenzo-p-dioxin (DCDD) mais tóxico do que o próprio composto (LORES *et al.*, 2005). Embora TCS não seja considerado de alta preocupação devido as suas propriedades, a baixa toxicidade aguda e a suposição de não mostrar efeitos tóxicos crônicos, o uso de TCS não é regulamentado, levando ao uso generalizado em vários produtos domésticos o que causa o aumento deste composto em matrizes ambientais. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Clostridium difficile* foram identificadas como altamente resistentes a este composto (DHILLON *et al.*, 2015).

3.1.6. Desreguladores endócrinos

Os desreguladores endócrinos (DE) são compostos químicos capazes de promover alterações no sistema endócrino e causar efeitos adversos, como a interferência na reprodução, redução da quantidade de esperma, aumento da incidência de doenças cardiovasculares e do risco de câncer e perturbação do sistema nervoso e imunológico, mesmo quando encontrados em baixas concentrações (ADEEL *et al.*, 2017).

Os estrogênios naturais e sintéticos, excretados diariamente na urina humana e de animais de sangue quente, são considerados DE, e atingem os ambientes aquáticos através do despejo de esgoto doméstico *in natura* ou tratado, uma vez que, não são eficientemente removidos em ETEs que utilizam sistemas convencionais de tratamento (AZEVEDO, 2019). Dentre as substâncias naturais estão a estrona (E1), o 17- β -estradiol (E2) e o estriol (E3), que são, predominantemente, hormônios femininos, que atuam na manutenção da reprodução das células dos seios, da pele e do cérebro. E2 é responsável pelo desenvolvimento das características secundárias sexuais femininas e a reprodução. E1 e E3 são metabólitos naturais do E2. Ainda, E1 é um ingrediente ativo de um estrogênio usado no tratamento de reposição hormonal e o E3 é o principal estrogênio encontrado na urina de gestantes. O 17- α -etinilestradiol (EE2) é um estrogênio sintético, amplamente utilizado como contraceptivo oral (BILA; DEZOTTI, 2007). Diversos compostos sintéticos são considerados DE por exercerem atividade estrogênica, incluindo pesticidas, ftalatos, bifenilas policlorados, bisfenol A, produtos farmacêuticos e alquifenóis (BILA; DEZOTTI, 2007).

Cunha *et al.* (2017) destacam que diversos estudos ecotoxicológicos identificaram que a exposição contínua aos estrogênios está associada a alterações bioquímicas e histopatológicas, redução significativa na taxa de fertilização, diminuição na eclosão de ovos e modificações comportamentais no acasalamento em espécies de peixes, anfíbios, crustáceos e gastrópodes. No entanto, o efeito que vem despertando maior preocupação, é o processo de feminização de peixes (desenvolvimento de características sexuais femininas em machos, incluindo anatomia reprodutiva feminina), uma vez que compromete o ciclo reprodutivo de toda uma população, podendo assim desencadear desequilíbrio ecossistêmico (CUNHA *et al.*, 2017).

O nonilfenol (NP) e o octilfenol (OP) são metabólitos persistentes e altamente lipofílicos oriundos da biodegradação de surfactantes alquilfenóis polietoxilados (AP), compostos amplamente utilizados na produção de detergentes industriais e domésticos, lubrificantes, emulsificantes, formulações de pesticidas, de tintas e de produtos de uso pessoal (maquiagem, cremes de pele, produtos para cabelo e banho) (BILA; DEZOTTI, 2007). Estes metabólitos são frequentemente detectados em efluentes de ETEs e águas superficiais, sendo também relatados seus efeitos em organismos expostos a essas substâncias estrogênicas (BILA; DEZOTTI, 2007).

O NP e o OP são desreguladores endócrinos de ação estrogênica, tóxica e carcinogênica em mamíferos e nos demais grupos animais (SPADOTO, 2013). Em seres humanos, o NP pode estar relacionado à redução da fertilidade masculina, da produção de esperma e da capacidade de fertilização dos espermatozoides, enquanto em mulheres, pode estar relacionado com a dificuldade de engravidar e em manter a gestação, com o aumento da incidência de endometriose, e em ambos os gêneros, verifica-se o aumento da incidência de câncer, hiperatividade, alergias e problemas imunológicos (QUEIRÓS; MAGALHÃES; MEDINA, 2006). Ainda, o OP está associado ao crescimento de células do câncer de mama (MCF-7) em culturas em concentrações de cerca de $20 \mu\text{gL}^{-1}$ (SOTO *et al.* 1991, apud OEHLMANN *et al.* (2000). Considerando efeitos ecotoxicológicos, o NP se mostrou tóxico para peixes e *Daphnia magna* e concentrações da ordem de microgramas por litro (SPADOTO, 2013).

O bisfenol A (BPA) é um composto orgânico, oxigenado, formado por dois anéis aromáticos ligados entre si por um átomo de carbono, e tem sido estudado devido a sua atuação como DE. O BPA é produzido em larga escala e possui uma imensa gama de aplicações, como por exemplo: produção de policarbonato, plástico rígido, resinas epóxi, retardantes de chama, adesivos, revestimentos protetores, tintas em pó, CDs, lentes automotivas, lentes ópticas e forros térmicos para alimento (ERLER; NOVAK, 2010).

O BPA pode entrar em matrizes aquáticas através de uma variedade de rotas, incluindo operações industriais e disposição de efluentes, com concentrações em águas superficiais que vão desde nanogramas por litro até microgramas por litro em vários locais ao redor do mundo (BILA; DEZOTTI, 2007), sendo as regiões com atividade industrial aquelas que apresentam maiores concentrações de BPA (MARTINI *et al.*, 2021).

Estudos apontaram efeitos tóxicos agudos do BPA ao organismo aquático *Daphnia magna* (CHEN; IKE; FUJITA, 2002), e verificou-se ainda que o BPA e o OP podem interferir no processo de produção de hormônios associados à muda da carapaça do microcrustáceo (MU *et al.*, 2005) e na redução de sua frequência (ZOU e FINGERMAN, 1997, apud OEHLMANN *et al.*, 2000).

Apesar dos diversos problemas causados pelos DE, ainda não existem diretrizes ou regulamentações que estabeleçam limites de lançamento para essas substâncias no Brasil. Adicionalmente, o monitoramento de DE é dificultado devido à difícil e onerosa identificação e quantificação. Apesar disso, diversos países têm monitorado águas superficiais, subterrâneas e estuarinas, afluentes e efluentes de ETE e água potável (AZEVEDO, 2019). No Brasil, em geral, esses compostos DEs tem sido reportados em águas brutas em concentrações bastante reduzidas, até mesmo abaixo do limite de detecção de 0,10 ngL⁻¹ (OP) e 0,5 ngL⁻¹ (NP), bem como em valores elevados como 4.390 ngL⁻¹ (EE2) e 6.806 ngL⁻¹ (E2) (LIMA *et al.*, 2017).

As características físico-químicas dos DE são fundamentais para compreender seu comportamento no ambiente aquático. Apesar de os hormônios estudados apresentarem elevada massa molar e moderada solubilidade em água, eles são excretados, em sua maioria, na forma conjugada com glicuronídeos, sulfatos e aminoácidos, o que ocasiona o aumento da sua solubilidade (D'ASCENZO *et al.*, 2003). No entanto, em decorrência do processo natural de desconjugação, devido à atuação da enzima *β-glicuronidase* produzida pela bactéria *Echerichia coli* (D'ASCENZO *et al.*, 2003), esses compostos vêm sendo encontrados em suas formas livres, em águas superficiais e subterrâneas (RESENDE *et al.*, 2017, apud AZEVEDO, 2019).

3.2. Avaliação de Risco Ambiental

A capacidade de prever o potencial de um composto em causar efeitos adversos no ambiente, antes que estes sejam observados, é de grande importância na prevenção de impactos ambientais. Estima-se que de 10-15% dos produtos farmacêuticos encontrados em águas superficiais sejam intrinsecamente tóxicos (SANDERSON *et al.*, 2003).

A classificação ambiental, bem como as avaliações de risco de produtos farmacêuticos devem, devido à sua atividade biológica e à liberação contínua ao meio ambiente, basear-se no conhecimento sobre toxicidade crônica após a exposição a longo prazo a baixas concentrações, persistência e bioacumulação e, em menor medida, na toxicidade aguda (CARLSSON *et al.*, 2006). Além disso, compostos com baixa persistência ainda podem ter o potencial de causar efeitos crônicos se continuamente liberados no ambiente (pseudo-persistência) (DAUGHTON E TERNES, 1999 apud CARLSSON *et al.*, 2006).

Apesar dos diversos relatos da ocorrência no ambiente de compostos farmacêuticos e DEs em níveis na faixa de ng a $\mu\text{g.L}^{-1}$, a significância relativa aos efeitos ambientais é pouco conhecida. Os efeitos observados no ambiente são difíceis de atribuir a um composto específico, pois misturas de diferentes compostos com propriedades sobrepostas e/ou interativas provavelmente estarão presentes.

Para fins de comercialização, o risco ambiental de um composto farmacêutico é avaliado individualmente, entretanto, os fármacos não ocorrem no ambiente como contaminantes únicos, mas sim como misturas complexas com outros fármacos e contaminantes, como pesticidas ou produtos químicos industriais. Alguns estudos distinguem dois tipos de misturas: misturas simples cujos compostos são identificados e de baixo número (menos de 10) e misturas complexas com muitos compostos (mais de 10) (PERRODIN *et al.*, 2011).

Para realizar a avaliação de risco ambiental, são necessários dados sobre a toxicidade de micropoluentes. Quando se trata do ambiente aquático, recomenda-se realizar estudos de toxicidade com organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos (USEPA, 1998). Para tal, peixes (consumidores secundários), microcrustáceos (zooplâncton, consumidores primários), algas (fitoplâncton, produtores primários) e bactérias (saprófitos) são amplamente utilizados para avaliar e quantificar índices de efeito agudo e, ou crônico de esgotos sanitários, efluentes industriais e de misturas complexas de substâncias que podem estar presentes no ambiente (USEPA, 1998).

Os índices de efeito tipicamente quantificados são, para efeitos agudos, a CL50, CE50 ou CI50 (a contração letal, de efeito agudo ou de inibição em 50% dos organismos expostos) e para efeitos crônicos, a CENO (a maior concentração sem efeito adverso observado), também conhecida como *NOEC (no observable effects concentration)* (USEPA, 1998).

A Agência de Proteção Ambiental norte-americana, USEPA (sigla em inglês), foi pioneira ao abordar a avaliação de riscos ambientais no documento intitulado “Estrutura para Avaliação de Riscos Ecológicos” (EPA/630/R-92/001, 1992), que propôs princípios e terminologia para o processo de avaliação de risco ecológico. Nos dois anos subsequentes à publicação, a agência focou na preparação de um documento contendo diretrizes pertinentes ao tema, que após processo de consulta pública, veio a ser publicado com o título “Diretrizes para Avaliação de Riscos Ecológicos”, cujo objetivo era melhorar a qualidade e a consistência das avaliações entre os escritórios da agência (USEPA, 1998).

A metodologia apresentada nas diretrizes publicadas pela USEPA (1998) para avaliação do risco ecológico inclui três fases principais: (i) formulação do problema, (ii) análise da exposição e (iii) caracterização do risco. Na fase de formulação do problema, são consideradas as metas e selecionados os *endpoints* da avaliação, o modelo conceitual é preparado e desenvolve-se um plano de análise. Durante a segunda fase, de análise, são avaliadas a exposição aos estressores e a relação entre os níveis de estressores e os efeitos ecológicos. A caracterização do risco é a fase final da avaliação do risco ecológico e é o ponto culminante do planejamento, formulação do problema e análise dos efeitos ecológicos adversos previstos ou observados relacionados aos parâmetros de avaliação (USEPA, 1998).

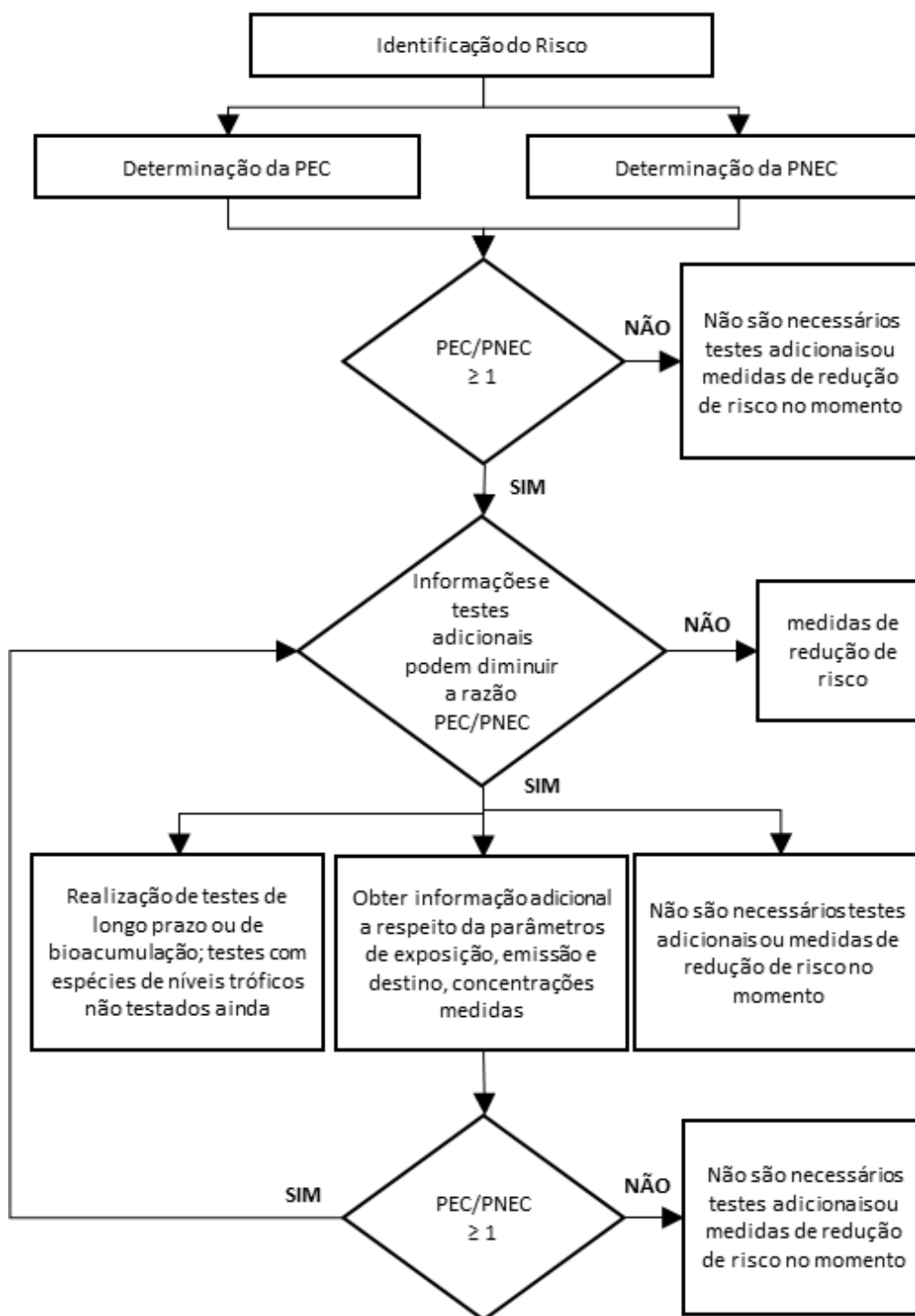
Posteriormente, a União Europeia (EU) desenvolveu diretrizes baseadas nos conceitos apresentados pela USEPA. O Documento de Orientação Técnica sobre Avaliação de Risco, ou TGD (sigla em inglês), foi elaborado pela Comissão Europeia (2003), em apoio a Diretiva 93/67/CEE sobre avaliação de risco para novas substâncias notificadas, ao Regulamento da Comissão (CE) n.º 1488/94 sobre avaliação de risco para substâncias existentes e a Diretiva (CE) 98/8 sobre biocidas.

O TGD contém orientações que visam prevenir os riscos ambientais e à saúde humana devido à presença de substâncias químicas nas diferentes matrizes ambientais, sendo comumente utilizado na avaliação de riscos químicos, bem como no estabelecimento de padrões de qualidade ambiental (GUÉRIT *et al.*, 2008). A aplicação da metodologia proposta pelo TGD é pouco comum quando se trata de estudos que objetivam a avaliação retrospectiva de substâncias em campo (VILLA *et al.*, 2003).

A metodologia apresentada no TGD é pautada em um processo iterativo de três fases, assim como proposto pela USEPA: formulação do problema, análise da exposição e caracterização dos efeitos e riscos. A avaliação de risco baseia-se na relação que pode ser estabelecida entre o nível de uma contaminação bem conhecida que pode ser razoavelmente prevista no meio ambiente (concentrações ambientais previstas - PECs) e o limiar de efeitos inaceitáveis desta substância em organismos relevantes, representativos do ambiente (concentração sem efeitos previstos – PNECs – para a estrutura e o funcionamento do ecossistema) (GUÉRIT *et al.*, 2008).

A caracterização do risco consiste em calcular a razão PEC/PNEC, que, quando igual ou superior a 1, implica em risco potencial ao ambiente. Nas situações em que fica caracterizado risco potencial, devem ser seguidos alguns passos para obtenção de dados mais aprofundados, objetivando o ajuste da relação PEC/PNEC, antes da adoção de medidas de redução de riscos, conforme processo iterativo (Figura 3) (GUÉRIT *et al.*, 2008).

Figura 3 - Procedimento geral para avaliação de riscos.



Fonte: Adaptado de Guérit *et al.* (2008).

Em um estudo *in situ*, as PECs provêm, principalmente, de concentrações medidas diretamente no ambiente (MEC) ou calculadas por meio de um modelo de dispersão validado com valores medidos. Por outro lado, PNECs podem ser derivadas usando dois métodos diferentes, que dependem da quantidade e confiabilidade dos

dados disponíveis para uma determinada substância, que serão apresentados a seguir. Desta forma, um quociente de risco (QR) é geralmente calculado a partir de uma concentração ambiental prevista ou medida (PEC ou MEC, respectivamente) e uma concentração de efeito não prevista (PNEC) (GUÉRIT *et al.*, 2008).

O primeiro método se baseia na extrapolação estatística da curva de distribuição de sensibilidade das espécies (SSD) (POSTHUMA *et al.*, 2022). Esse só deve ser utilizado quando se têm pelo menos dez CENOs (preferencialmente mais de 15) para oito grupos taxonômicos diferentes. A concentração que representa perigo para 5% das espécies (HC5) da SSD é dividida por um fator de avaliação (também conhecido como fator de segurança ou extrapolação) para derivar o PNEC. Esse fator de avaliação varia de 1 a 5, baseado no julgamento de especialistas (GUÉRIT *et al.*, 2008).

No segundo método, adota-se um fator de avaliação escolhido por meio de um “julgamento especializado”, no qual dados ecotoxicológicos conhecidos são extrapolados para situações em que não há índices de toxicidade disponíveis (CHAPMAN *et al.*, 1998, apud GUÉRIT *et al.*, 2008). A extrapolação pode ser intra a interespecies, de efeito agudo a crônico, e de laboratório para campo. O julgamento do valor do fator de avaliação a adotar é uma função da qualidade e quantidade de dados disponíveis (GUÉRIT *et al.*, 2008).

A metodologia da Comissão Europeia recomenda o cálculo das PNECs usando índices de toxicidade obtidos com organismos-teste padrão e não espécies locais, para evitar o desenvolvimento de “PNECs locais”, obtidas de organismos endêmicos da área de estudo, com forte relevância ecológica apenas no ecossistema local (GUÉRIT *et al.*, 2008).

Os fatores de avaliação recomendados no TGD são considerados fatores conservadores e protetores e variam de 10 a 1.000 para águas doces. Um fator de avaliação baixo só pode ser usado quando se tem um conjunto de dados grande e validado (Comissão Europeia, 2003). Quando apenas índices de toxicidade de curto prazo estiverem disponíveis, um fator de avaliação de 1000 pode ser aplicado à menor CL50 ou CE50 encontrada entre os índices de toxicidade disponíveis relevantes, sendo a espécie testada um organismo-teste padrão ou não (Comissão Europeia, 2003). Um fator de avaliação menor pode ser aplicado à menor CENO quantificada

em teste de longo prazo com um organismo-teste relevante (Comissão Europeia, 2003).

O Anexo VI da legislação da Comunidade Europeia sobre classificação e rotulagem (Diretiva 67/548/CEE) propõe uma classificação a ser atribuída aos compostos químicos com base em dados experimentais de toxicidade aquática aguda, degradação e coeficiente de partição n-octanol-água (K_{ow}) ou fator de bioconcentração (BCF), quando disponível. Esta metodologia permite fazer a classificação do risco potencial para o ambiente aquático (Tabela 3) de acordo com a Diretiva 93/67/EEC (SANDERSON *et al.*, 2004; CARLSSON *et al.*, 2006).

O log K_{ow} (medido ou previsto) é utilizado para prever substâncias que possuem potencial real para bioacumulação no ambiente, sendo mais provável quando este valor é igual ou superior a 3 (CARLSSON *et al.*, 2006; SANDERSON *et al.*, 2004).

A bioacumulação é um fenômeno importante em termos de seu impacto sobre os ecossistemas, embora raramente seja levada em conta em avaliações de risco ambiental. Deve-se ressaltar que o significado do termo bioacumulação difere dos da bioconcentração e da biomagnificação. Bioconcentração significa o acúmulo por um organismo aquático de substâncias em uma concentração maior do que a medida na água em que vive (PERRODIN *et al.*, 2011). A biomagnificação significa o fenômeno do acúmulo de substância em toda a cadeia alimentar, através da ingestão de alimentos contaminados, o que leva ao aumento das concentrações da substância em todos os níveis da rede trófica (PERRODIN *et al.*, 2011). Portanto, os predadores são as espécies mais expostas a esses tipos de contaminantes. Por sua vez, a bioacumulação tem um significado mais amplo que leva em conta a soma das absorções diretas de uma substância por respiração, pela via transcutânea, pela alimentação etc. (PERRODIN *et al.*, 2011). A distinção entre estes processos é importante, pois não levam aos mesmos riscos, uma vez que alguns compostos são bioacumuláveis, mas não se acumulam ao longo da cadeia trófica e, portanto, não levam ao aumento do risco para os predadores situados no final da cadeia (CHAPMAN, 2000).

Tabela 3 - Classificação de risco para rotulagem de substâncias químicas na União Europeia.

Classificação	Descrição	Característica
R50	Muito tóxico para organismos aquáticos	CL50 (peixe) ≤ 1 mg/L CE50 (dafnídeo) ≤ 1 mg/L CI50 (alga) ≤ 1 mg/L
R50 e R53	Muito tóxico para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático	CL(E)(I)50 ≤ 1 mg/L e log Kow $\geq 3^*$
R51	Tóxico para organismos aquáticos	1mg/L < CL(E)(I)50 ≤ 10 mg/L
R51 e 53	Tóxico para organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos de longo prazo no ambiente aquático	1mg/L < CL(E)(I)50 ≤ 10 mg/L e log Kow $\geq 3^*$
R52	Nocivo para os organismos aquáticos	10 mg/L < CL(E)(I)50 ≤ 100 mg/L
R52 e 53	Nocivo para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático	10 mg/L < CL(E)(I)50 ≤ 100 mg/L e log Kow $\geq 3^*$
R53	Pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático	Solubilidade < 1 mg/L e log Kow $\geq 3^*$
NT	Não tóxico para os organismos aquáticos	CL(E)(I) > 100 mg/L

*Exceto quando o fator de bioconcentração (BCF) determinado experimentalmente for < 100

Fonte: Comissão Europeia (2003).

Outra questão a ser abordada ao estudar a avaliação de risco é a validação e demonstração de um risco ambiental em termos de um dano real ao ecossistema, sendo que a demonstração de um risco deve ser comparada a dados ecológicos, para confirmar ou descartar a existência do risco (GUÉRIT *et al.*, 2008).

4. METODOLOGIA

4.1. Identificação de Micropoluentes em Águas Brasileiras

Uma extensa revisão da literatura científica foi conduzida em sites eletrônicos de divulgação de estudos científicos, com o objetivo de selecionar trabalhos relevantes que tenham feito a detecção e quantificação de compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos em águas superficiais no território brasileiro. Foi feita a seleção e análise da literatura científica considerando os seguintes critérios:

- a) *Bases de dados de informações internacionais relevantes.* Foram consultadas as bases de dados do *Google Scholar*, *Periódicos Capes*, *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*, para obtenção de artigos científicos publicados. Trabalhos acadêmicos, como dissertações e teses, não foram incluídos.
- b) *Período de publicação.* Todas as publicações a partir de 1999 até 2021 foram pesquisadas.
- c) *Palavras-chave relevantes.* As seguintes palavras-chave foram usadas em diferentes combinações: compostos farmacêuticos, fármacos, contaminantes emergentes, desreguladores endócrinos, águas superficiais brasileiras, água bruta, *pharmaceutical compounds*, *drugs*, *emerging contaminants*, *pharmaceuticals*, *endocrine disruptors*, *Brazilian surface waters and raw water*.
- d) *Seleção de referências com base na análise de conteúdo.* Após leitura dos resumos dos artigos, foram descartados aqueles referentes apenas a pesticidas, produtos de cuidado pessoal, e outros compostos além daqueles de interesse (fármacos e DEs). Todos os artigos foram analisados, sendo selecionados aqueles que se tratavam de fontes primárias de dados, onde os compostos foram quantificados em cursos hídricos nacionais devidamente identificados. Dentre os trabalhos pesquisados, destacou-se o desenvolvido por LIMA *et al.* (2017), que norteou a busca pelas fontes primárias.
- e) *Análise dos dados selecionados e estrutura da revisão.* A literatura científica selecionada foi apresentada através de dois quadros: (i) onde foram listados os compostos identificados, suas respectivas faixas de concentrações reportadas,

o número de trabalhos em que foram abordados e as referências; e (ii) no qual as concentrações quantificadas de cada composto foram apresentadas para cada curso d'água estudado com sua respectiva localização.

Um mesmo curso d'água para o qual tenham sido reportadas concentrações em trechos de diferentes cidades, foi considerado como um corpo hídrico distinto para fins de cálculo de frequência de ocorrência dos compostos.

4.2. Seleção dos Compostos de Interesse

Considerando que o objetivo deste trabalho foi realizar a avaliação de riscos ambientais referentes à presença de compostos farmacêuticos e os principais DEs nas águas superficiais brasileiras, após a conclusão da etapa de identificação dos compostos reportados na literatura, foram desconsideradas as concentrações referentes à pesticidas, fertilizantes, defensivos agrícolas e outros produtos que não se enquadravam no grupo de interesse.

Para as análises posteriores, selecionaram-se todos os fármacos e os hormônios naturais e sintéticos identificados: estriol, estrona, 17- β -estradiol e 17- α -etinilestradiol. Adicionalmente, optou-se por incluir na pesquisa os compostos bisfenol-A (BPA), nonilfenol (NP) e o octilfenol (OP), devido a suas atuações como desreguladores endócrinos (DE) e a presença frequente nos corpos hídricos estudados nos trabalhos selecionados.

4.3. Índices de Toxicidade

Foram levantados os índices de efeito agudo (CL50, CE50) e, ou crônico (CENO) dos compostos identificados em peixes, dafnídeos e algas. Os valores foram obtidos, majoritariamente, utilizando a plataforma *ECOTOX Knowledgebase (USEPA, 2022)*, desenvolvida pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos. A pesquisa foi realizada individualmente para cada composto, sendo selecionados os seguintes filtros:

- *Endpoints: LC50, EC50 e NOEC;*
- *Species: Algae, Crustacean e Fish;*

- *Test Conditions: Fresh water.*

Adicionalmente, priorizaram-se os resultados referentes às espécies *Raphidocelis subcapitata* (alga), *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia* (crustáceos), e *Danio rerio* (peixe), por serem organismos-teste utilizados em testes padronizados e normatizados no Brasil (ZAGATTO E BERTOLETTI, 2006). Na ausência de informações referentes a estes organismos, consideraram-se outros de mesmo nível trófico e utilização amplamente difundida, internacionalmente. Dentre outras fontes de dados utilizadas, destacou-se o trabalho de Santos *et. al.* (2010). Quando não foram encontrados dados ecotoxicológicos suficientes que pudessem embasar a avaliação de riscos ambientais, o composto foi desconsiderado.

Os dados foram tratados na forma de quadros onde foram agrupados por composto, organismo-teste, efeitos agudo e crônico, para determinação das concentrações a serem utilizadas no modelo de avaliação de risco.

4.4. Avaliação de Risco Ambiental

Inicialmente, os compostos foram classificados quanto ao risco ambiental conforme os critérios do Anexo VI da legislação da Comunidade Europeia sobre classificação e rotulagem (Directiva 67/548/CEE). Resumidamente, as classificações foram feitas com base em dados experimentais para toxicidade aquática aguda disponíveis na literatura, priorizando-se os estudos relacionados na plataforma *ECOTOX Knowledgebase* (USEPA, 2022), e coeficientes de partição n-octanol-água (Kow) obtidos na base de dados PubChem (NIH, 2022). Os compostos foram classificados preliminarmente, em função de seus valores de CL50 ou CE50, como perigosos para o ambiente aquático e foram atribuídos níveis de risco de acordo com a Directiva 93/67/EEC (Tabela 3).

Os riscos ambientais foram avaliados para todos os compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos selecionados dentre aqueles identificados nas águas doces brasileiras. Os quocientes de risco (HQ) foram calculados para efeitos agudos e crônicos de acordo com a Eq. (1):

$$HQ = \frac{MEC}{PNEC} \quad (1)$$

Onde MEC é a concentração do composto medida e PNEC é a concentração sem efeito prevista. Para a determinação da MEC dos compostos estudados, considerou-se a maior concentração reportada na literatura para cada trecho do corpo hídrico estudado, quando o trabalho selecionado apresentou os resultados somente em termos de concentrações médias, estas foram adotadas. Os fatores de avaliação foram definidos conforme a Tabela 4, de acordo com a Comissão Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 1996). A PNEC para risco ambiental agudo foi calculada dividindo a menor concentração efetiva ou letal (CE50 ou CL50) encontrada para o composto por um fator de avaliação de 1000, independentemente de a espécie testada ser um organismo-teste padrão ou não. Para o risco ambiental crônico, a concentração de efeito não observado (CENO) foi dividida pelo fator de avaliação que variou de 10 a 100, sendo o fator menor aplicado para resultados de testes de longo prazo com um organismo-teste padrão.

Tabela 4 - Fatores de avaliação para obtenção de PNEC

Dados disponíveis	Fator de avaliação
CENOs de longo prazo de pelo menos três espécies representando três níveis tróficos (normalmente peixe, dafnídeo e alga)	10
Duas CENOs de longo prazo de espécies que representam dois níveis tróficos (peixe e / ou dafnídeo e / ou alga)	50
Uma CENO de longo prazo (peixe ou dafnídeo)	100
Pelo menos uma CE50 ou CL50 de curto prazo de cada um dos três níveis tróficos (peixe, dafnídeo e alga)	1000

Fonte: Comissão Europeia (2003).

Considerando o teste de inibição do crescimento de algas para efeitos de aplicação dos fatores de avaliação apropriados, a CI50 foi tratada como um valor de toxicidade. A CENO deste foi utilizada como uma CENO adicional quando outros dados de longo prazo estavam disponíveis (COMISSÃO EUROPEIA, 2003).

As PNECs derivadas de dados agudos foram comparadas com as derivadas de dados crônicos. Como estima-se que as PNECs prevejam uma concentração na qual não se esperaria resultados adversos para exposições a longo prazo, idealmente,

PNECs derivados de dados agudos ou crônicos devem ser equivalentes, ou seja, a razão da relação PNEC aguda/crônica (ACR) deve ser em torno de 1,0 (VESTEL *et al.*, 2016).

Com o intuito de comparar a classificação preliminar (conforme Directiva 67/548/CEE), calculou-se a mediana dos valores de HQ para cada um dos compostos reportados em diferentes corpos hídricos, de forma a gerar um único valor que refletisse de maneira generalista o risco associado a estes micropoluentes.

Considerando a avaliação de risco da mistura, o índice de risco (HI) foi calculado para avaliar o risco cumulativo dos compostos pelo modelo de adição de concentração (USEPA, 2000), sendo a soma dos quocientes de risco (HQs) individuais, Eq. (2).

$$HI = \sum_{i=1}^n HQ_i \quad (2)$$

Os valores de HQ e HI foram classificados como alto risco (HQ ou HI > 1), risco médio ($0,1 \leq HQ (HI) \leq 1$), baixo risco ($0,01 \leq HQ (HI) < 0,1$) ou risco insignificante (HQ (HI) < 0,01) (COMISSÃO EUROPEIA, 1996).

Visto as implicações decorrentes do uso de respostas ecotoxicológicas oriundas de testes agudos e crônicos no cálculo da PNEC, principalmente no caso dos compostos que apresentam atividade estrogênica, conforme abordado no item anterior, calculou-se o índice de risco da mistura (HI) considerando não só todos os compostos de interesse identificados na água, mas também, desconsiderando a ação dos DEs, de forma a avaliar a influência deste grupo na caracterização do risco.

Em relação ao trabalho de Martini *et al.* (2021), que investigou a presença de diversos micropoluentes, dentre eles, DEs e TCS, não foi possível caracterizar o risco associado a mistura, visto que os locais de amostragem de água superficial escolhidos foram distribuídos por todo o estado de São Paulo, e os resultados do estudo foram apresentados de forma generalista, sem individualização de cada corpo hídrico. Desta forma, avaliou-se somente os compostos independentes, considerando as maiores concentrações detectadas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Micropoluentes Identificados em Águas Superficiais Brasileiras

Inicialmente foram pré-selecionados 26 artigos, após avaliação, 6 foram descartados por não se tratar de águas superficiais, ou não apresentarem concentrações quantificadas ou ausência de identificação do corpo hídrico estudado. A presença e a quantificação dos fármacos e desreguladores endócrinos selecionados foi reportada em diversos corpos hídricos distribuídos pelo país, destacando-se o Estado de São Paulo que conta com o maior número de estudos publicados, um total de 9 pesquisas dentre as 20 identificadas, seguido de Minas gerais (4 trabalhos), Rio Grande do Sul (2 trabalhos), Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraná e Amazonas, com 1 estudo cada (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição de trabalhos que reportaram a presença de DEs e fármacos em águas superficiais brasileiras.



Fonte: Autor.

No Quadro 1 são mostrados os 41 compostos identificados nos trabalhos levantados, as concentrações mínimas e máximas quantificadas e a frequência em que estes foram reportados nos diferentes trechos dos corpos hídricos estudados.

Ainda, os compostos se encontram agrupados conforme seus grupos farmacológicos, sendo estes ordenados em relação a frequência, de maior para menor (Quadro 1).

Ao analisar o Quadro 1 percebe-se a presença de diversos compostos com características diferentes, como medicamentos, hormônios naturais, sintéticos, e plastificantes, assim como apontado por Lima *et al.* (2017).

Considerando a frequência de detecção dos compostos apresentados no Quadro 1, verifica-se que, dentre os 50 trechos monitorados de 26 corpos hídricos pesquisados nos 20 trabalhos levantados nesta revisão, o BPA foi o composto mais frequente nas águas superficiais brasileiras, estando presente em 44% dos trechos dos corpos hídricos, seguido da CAF, detectada em 34%, do DCF (30%), E2 e EE2 (24%), NPX (22%), TCS (20%) e NP (18%) (Quadro 1). Dentre estes, destaca-se o DCF que é o medicamento mais presente nos corpos hídricos estudados.

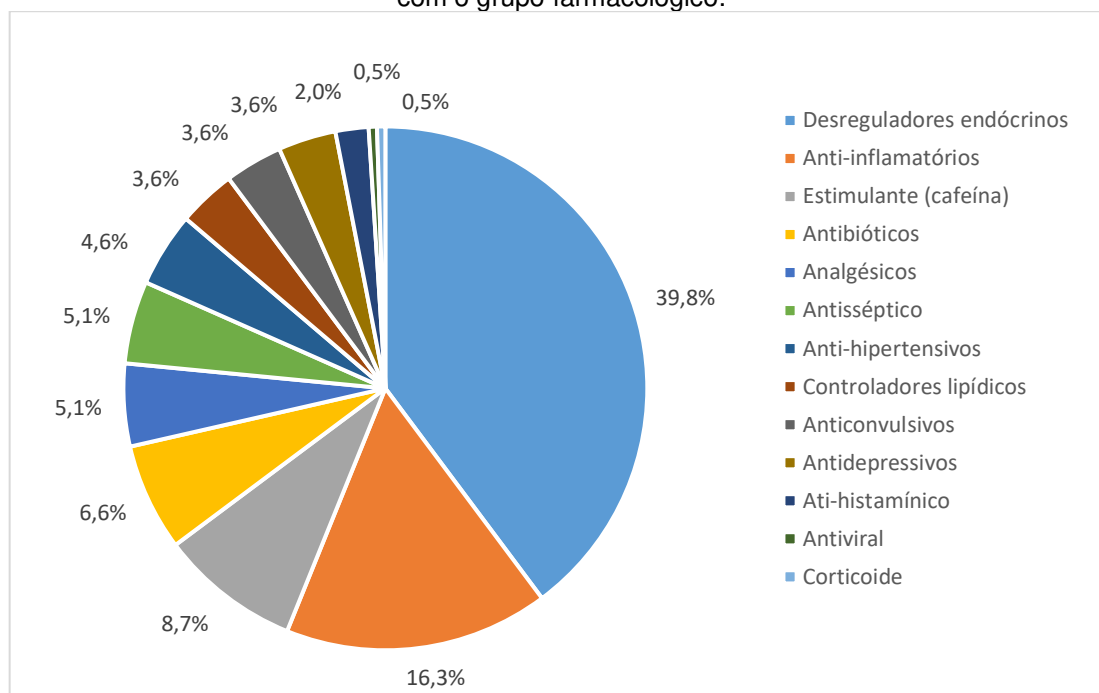
No que diz respeito aos grupos farmacológicos dos compostos identificados nos trabalhos selecionados, o grupo dos desreguladores endócrinos é o mais representativo, uma vez que corresponde a 39,8% de todas as concentrações quantificadas. Em segundo lugar têm-se os anti-inflamatórios (16,3%), e com percentuais menos representativos, apresentam-se a cafeína (8,7%), os antibióticos (6,6%), antissépticos (tendo o TCS como único representante) e analgésicos (5,1% cada) (Figura 5). Destaca-se que a representatividade da frequência de identificação dos diferentes grupos não está necessariamente associada ao maior consumo destes no Brasil (Tabela 2), uma vez que a detecção dos compostos está diretamente atrelada à dinâmica ambiental, ao interesse e propósito da pesquisa, bem como à disponibilidade de métodos e equipamentos para detecção e quantificação destes em amostras ambientais.

Quadro 1 – Compostos quantificados em águas superficiais Brasileiras: faixas de concentração e frequência de detecção nos diferentes trechos dos corpos hídricos.

Grupo	Composto	Concentração (ng.L ⁻¹)		Freq.*	Referências
		Min.	Máx.	%	
Estimulante	Cafeína (CAF)	0,3	41700	34	1, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 15
Desreguladores endócrinos	Estrona (E1)	0,1	978,4	16	2, 5, 7, 8, 9, 12, 18, 19
	17-β-estradiol (E2)	2,89	6806	24	1, 4, 7, 8, 9, 19, 11, 18
	17-α-etinilestradiol (EE2)	1,83	4390	24	1, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 19
	Estriol (E3)	1,48	991	14	2, 5, 7, 8, 9, 15, 18
	Progesterona (PRG)	195		2	4, 8
	Levonorgestrel (LEV)	663		2	4
	Testosterona (TES)	12,5		2	8, 9
	Bisfenol A (BPA)	2,76	13016	44	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 18, 19, 20
	4-n-octilfenol (OP)	1,96	1587,8	10	5, 9, 12, 18,19
4-n-nonilfenol (NP)	1,24	1918	18	5, 9, 10, 11, 12, 18, 19	
Anti-inflamatórios	Diclofenaco (DCF)	5,35	785	30	4, 7, 8, 12, 16, 17, 18
	Ibuprofeno (IBU)	6,61	1683,9	10	7, 18, 19
	Naproxeno (NPX)	9,04	938,4	22	7, 18, 19, 20
	Nimesulida (NMD)	12		2	14
Antibióticos	Amoxicilina (AMX)	17		2	3
	Cefalexina (CEF)	29	2422	4	3
	Ciprofloxacino (CIP)	2,5	119	4	3
	Norfloxacino (NOR)	2,2	51	4	3
	Sulfametoxazol (SMX)	1,4	106	6	3, 12
	Trimetoprima (TMP)	6,9	484	6	3, 12
Analgésicos	Acetaminofeno ou Paracetamol (PAR)	13,496	13440	14	1, 4, 7, 12, 18, 19
	Ácido acetilsalicílico (AAS)	210,89	20960	6	1, 4, 12
Antisséptico	Triclosan (TCS)	0,7	86,9	20	6, 7, 8, 9
Anti-hipertensivos	Atenolol (ATN)	979,6	5149	4	7
	Losartana (LST)	4,8	578,8	4	19, 20
	Metoprolol (MET)	5	28	4	17
	Propranolol (PRO)	22,5	43,9	6	7
Controladores lipídicos	Ácido Clofíbrico (ACF)	20	30	4	16
	Bezafibrato (BEZ)	12,16	1365	4	12, 19
	Gemfibrozil (GEN)	6,1	229,1	6	12, 18, 19
Anticonvulsivos	Carbamazepina (CMZ)	18	652	12	7, 13, 17
	Diazepam (DZP)	586,6		2	13
Antidepressivos	Amitriptilina (AMI)	20	22	4	17
	Citalopram (CIT)	48	79	6	17
	Sertralina (SER)	146	164	4	17
Anti-histamínico	Cimetidina (CIM)	13,93		2	13
	Loratadina (LRT)	14,7	45	4	19, 20
	Ranitidina (RAN)	15,81		2	12
Antiviral	Aciclovir (ACV)	31,5		2	19
Corticoide	Dexametasona (DXM)	598,45		2	20

* Frequência de concentrações reportadas em relação ao total de trechos de corpos hídricos (50).
1. SODRÉ *et al.* (2007); 2. BERGAMASCO *et al.* (2011); 3. LOCATELLI *et al.* (2011); 4. MONTAGNER e JARDIM (2011); 5. JARDIM *et al.* (2012); 6. MONTAGNER *et al.* (2013); 7. CAMPANHA *et al.* (2014); 8. LOPEZ-DOVAL *et al.* (2017); 9. MARTINI *et al.* (2021), 10. MOREIRA *et al.* (2009); 11. MOREIRA *et al.* (2011); 12. RODRIGUES *et al.* (2014); 13. ALMEIDA *et al.* (2015); 14. CALDAS *et al.* (2013); 15. SPOSITO *et al.* (2018); 16. STUMPF *et al.* (1999); 17. THOMAS *et al.* (2014); 18. CORREA *et al.* (2021); 19. TEIXEIRA *et al.* (2021); 20. FAZOLO *et al.* (2021).

Figura 5 - Frequência de quantificação dos compostos selecionados nos corpos hídricos de acordo com o grupo farmacológico.



Fonte: Autor.

Apesar de ao todo terem sido detectados 41 compostos pertencentes aos grupos dos fármacos e desreguladores endócrinos, dentre estes, foram selecionados 29 compostos para a etapa de avaliação de risco da presença destes no ambiente aquático. Os demais foram desconsiderados devido à insuficiência de dados ecotoxicológicos disponíveis, que pudessem subsidiar tal avaliação. Os compostos desconsiderados, em ordem decrescente da frequência de ocorrência foram: cafeína (CAF), estriol (E3), 4-n-octilfenol (OP), loratadina (LRT), losartana (LST), progesterona (PRG), testosterona (TES), cefalexina (CEF), levonorgestrel (LEV), nimesulida (NIM), aciclovir (ACV) e dexametasona (DXM).

Devido ao seu impacto aos organismos aquáticos e aos possíveis danos que representam à saúde humana, os desreguladores endócrinos (DEs) despertaram o interesse da comunidade científica, sendo alvo de diversas pesquisas, o que se reflete nos resultados apresentados, onde a maior parte dos estudos levantados investigou a presença destes compostos no ambiente aquático.

De acordo com Ghiselli e Jardim (2007), as concentrações de fármacos e desreguladores endócrinos detectadas no Brasil costumam ser superiores às

relatadas em países desenvolvidos como EUA, Espanha, Alemanha e Canadá. Os autores atribuem este fato à estrutura sanitária menos consolidada no país, à elevada densidade populacional nas regiões estudadas e, ainda, à amostragem em períodos de estiagem.

Os compostos selecionados para a etapa de avaliação de riscos e suas respectivas concentrações reportadas nos trabalhos levantados são apresentadas nos Quadros 2 e 3, indicadas de acordo com o corpo hídrico ou a bacia hidrográfica, conforme informados nos estudos.

A alta frequência de ocorrência e as maiores concentrações de BPA (44%) e NP (18%) em relação aos fármacos, chegando a valores de 13.016 ng.L⁻¹ e 1.918 ng.L⁻¹, respectivamente (Quadro 1), podem estar relacionadas ao despejo de esgotos domésticos, à contaminação por efluentes industriais e drenagem urbana (LIMA *et al.*, 2017). MOREIRA *et al.* (2011) reportaram evidências de que o escoamento da drenagem pluvial em áreas agrícolas pode ser responsável pela contaminação por NP no Rio das Velhas, uma vez que seus precursores, os alquilfenóis polietoxilados (APEO), são usados na aplicação de pesticidas.

Além desses, vale destacar os hormônios E2 (24%) e EE2 (24%), que são predominantemente oriundos de esgoto sanitário e também foram identificados em diversos estudos, com concentrações variando de 2,89 ng.L⁻¹ a 6.806 ng.L⁻¹ e 1,83 ng.L⁻¹ a 4390 ng.L⁻¹, respectivamente (Quadro 1). No entanto, estes compostos têm sido detectados com menor frequência e geralmente em baixas concentrações, como reportado por Moreira *et al.* (2009, 2011) em investigações conduzidas em Minas Gerais, onde predominou-se a presença de BPA e NP em todas as amostras analisadas, o que foi associado à poluição causada pelo escoamento agrícola e pela descarga de esgoto doméstico, respectivamente.

Quadro 2 - Identificação de compostos em águas superficiais no Estado de São Paulo (ng.L⁻¹).

Localidade	Paulínia	Campinas	Campinas	Indaiatuba	Guarulhos	Campinas	Atibaia	Cerquillo	Barueri	Campinas	Campinas	Campinas	Atibaia	Cerquillo	Barueri	Rio Preto	Guarulhos	Atibaia	Campinas	Campinas	Cerquillo	Barueri	São Carlos	RMSp ^a	São Paulo (estado)		
Corpo hídrico	Rio Atibaia	Ribeirão Anhumas	Rio Capivari	Rio Jundiá	Tanque Grande ^b	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Atibaia	Ribeirão Anhumas	Bacia do Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Preto	Tanque Grande	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Capivari	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Monjolinho	Córrego Água Quente	Represa Guarapiranga	Diversos
Composto	Ref. 1				Ref. 2				Ref. 3		Ref. 4	Ref. 5				Ref. 6				Ref. 7		Ref. 8	Ref. 9				
Estrona (E1)								2,6						2,6										9,87	0,1	<11	77
17-β-estradiol (E2)		2510	38	51							6806													3,55	2,89	<29	57
17-α-etinilestradiol (EE2)	6	300		310							4390													<0,16	<0,16	<58	68
Bisfenol A (BPA)	380	1760	5	370	8,1	47	28	28	38		13016		2,76	3,53	11,4											345	1300
4-n-nonilfenol (NP)													1,24														59
Acetaminofeno ou Paracetamol (PAR)		840									13440													3672	13,496		
Ácido acetilsalicílico (AAS)		4150									20960																
Amoxicilina (AMX)										17	nd																
Atenolol (ATN)																								979,6	5149		
Carbamazepina (CMZ)																								104,5	127,4		
Ciprofloxacino (CIP)										2,5	119																
Diclofenaco (DCF)											115														111,6	233,1	<14
Ibuprofeno (IBU)																									219,4	508	
Naproxeno (NPX)																									54,4	390,2	
Norfloxacino (NOR)										2,2	51																
Propranolol (PRO)																									22,5	43,9	
Sulfametoxazol (SMX)										1,4	106																
Triclosan (TCS)																0,7	8,2	10,1	17,5	26	21	35		60,1	86,9	<21	7,2
Trimetoprima (TMP)										6,9	484																

^a Região Metropolitana de São Paulo; ^b Reservatório.

1. SODRÉ *et al.* (2007); 2. BERGAMASCO *et al.* (2011); 3. LOCATELLI *et al.* (2011); 4. MONTAGNER e JARDIM (2011); 5. JARDIM *et al.* (2012); 6. MONTAGNER *et al.* (2014b); 7. CAMPANHA *et al.* (2015); 8. LOPEZ-DOVAL *et al.* (2017); 9. MARTINI *et al.* (2021).

Quadro 3 - Identificação de compostos em águas superficiais nos demais estados (ng.L⁻¹).

Localidade	Resende (RJ)	Vargem Alegre (RJ)	Barra do Piraí (RJ)	Três Rios (RJ)	Além Paraíba (RJ)	Itaocara (RJ)	Cambuci (RJ)	Campos (RJ)		Belo Horizonte (MG)	MG ^a	MG ^b	Manaus (AM)	Santa Maria (RS)	Mato Grosso do Sul	MG ^c	Belém (PA)	Londrina (PR)					
Corpo hídrico	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio da Velhas	Res. Vargem das Flores	Res. Morro Redondo	Rio da Velhas	Rio Doce	Igarapé do 40	Igarapé Mindu	Rio Negro	Santa Maria receptor	Rio Brilhante	Rio Dourados	Rio Paraopeba	Res. Bolonha	Rio Tibagi	
Composto (ng.L ⁻¹)	Ref. 1								Ref. 2			Ref. 3	Ref. 4	Ref. 5			Ref. 6	Ref. 7		Ref. 8	Ref. 9	Ref. 10	
Estrona (E1)												3,19									978,4	42,6	
17-β-estradiol (E2)									40	25	10	62,6									65,3		
17-α-etinilestradiol (EE2)									20	54	35	63,8	1,83								91,7	113,9	
4-n-nonilfenol (NP)									1100	1918	900	1435,3	58,59								103,2	42,9	
Bisfenol A (BPA)												168,3	75,34					29,5	15,3		1587,8	155,2	18,65
Acetaminofeno ou Paracetamol (PCT)													23,47								204,8	3,7	
Acido acetilsalicílico (AAS)													210,89										
Acido Clofibrato (ACL)	20						30																
Amitriptilina (AMI)														22	20								
Bezafibrato (BEZ)													12,16										1365,00
Carbamazepina (CMZ)														652	145	18	485						
Cimetidina (CIM)													13,93										
Citalopram (CIT)														48	59	79							
Diazepam (DZP)																	586,60						
Diclofenaco (DCF)	20	60	60	50	40	30	20						5,35	528	390	785					561		
Genfibrozila (GEN)													6,10								229,1	23,50	
Ibuprofeno (IBU)													6,61								1683,9	9,10	
Metoprolol (MET)														5	28								
Naproxeno (NPX)	30	50			30	20		20					9,04								938,4	351,80	43,65
Propranolol (PROP)														26	nd								
Ranitidina (RAN)													15,81										
Sertralina (SER)														146	164								
Sulfametoxazol (SMX)													9,91										
Trimetoprima (TMP)													322,98										

^a Bacia hidrográfica (MG): Ouro Preto, Itabirito e Nova Lima - MG; ^b Bacia hidrográfica (MG) - 24 pontos; ^c Bacia hidrográfica.

1. STUMPF *et al.* (1999); 2. MOREIRA *et al.* (2009); 3. MOREIRA *et al.* (2011); 4. RODRIGUES *et al.* (2014); 5. THOMAS *et al.* (2014); 6. ALMEIDA *et al.* (2015); 7. SPOSITO *et al.* (2018); 8. CORREA *et al.* (2021); 9. TEIXEIRA *et al.* (2021); 10. FAZOLO *et al.* (2021).

Em estudos conduzidos por Bergamasco *et al.* (2011) e Jardim *et al.* (2012) correlacionou-se a presença de desreguladores endócrinos e o Índice de Qualidade da Água Bruta para Fins de Abastecimento Público (IAP) em cursos d'água que passam por grandes cidades do Estado de São Paulo, como o Rio Atibaia em Campinas e Atibaia, o Rio Sorocaba em Cerquilha e o Rio Cotia em Barueri e, também, o Reservatório Tanque Grande, que abastece a região. No trabalho de Jardim *et al.* (2012), as substâncias pesquisadas foram E1, E3, E2, EE2, BPA, OP e NP, e os resultados globais, sugeriram uma frequência de detecção destes compostos em 31% das amostras analisadas. Quando considerados apenas os resultados dos quatro estrogênios primários, E1, E2, E3 e EE2, foi observada uma frequência de detecção em 14% das amostras (JARDIM *et al.*, 2012). Os produtos químicos mais comumente detectados foram BPA e E1 (60%), seguidos por E3 (40%), OP (40%) e NP (20%), enquanto E2 e EE2 não foram encontrados em nenhuma das amostras (JARDIM *et al.*, 2012). O BPA foi medido em três amostras, sendo a maior concentração de 11,4 ngL⁻¹ no rio Cotia, onde também foi detectado E3 a 7,7 ngL⁻¹, sendo este o rio com o pior IAP. Nenhum dos sete DEs foi encontrado na amostra do Reservatório Tanque Grande, classificado como de excelente qualidade pelo IAP (JARDIM *et al.*, 2012).

Bergamasco *et al.* (2011) reportaram que a maioria das amostras de água bruta (18 de 20) incluiu pelo menos um DE e 16 delas deram positivo para atividade estrogênica, sendo que apenas o BPA foi detectado em quantidades de 2,8 ngL⁻¹ a 5,3 ngL⁻¹ nos dois casos em que não houve atividade estrogênica, o que foi atribuído à baixa potência estrogênica do BPA, que é várias ordens de magnitude inferior ao E2. Assim como apontado por Jardim *et al.* (2012), no estudo de Bergamasco *et al.* (2011) o rio Cotia apresentou as maiores quantidades de E3 (3,8-27,6 ngL⁻¹), BPA (11-38 ngL⁻¹) e atividade estrogênica (0,35-8,7 ngL⁻¹), indicando baixa qualidade da água para atividade estrogênica em comparação com os outros locais. Por sua vez, o reservatório Tanque Grande apresentou apenas uma amostra com atividade estrogênica e duas amostras com BPA (BERGAMASCO *et al.*, 2011).

Abordando os anti-inflamatórios, segundo grupo mais identificado nos corpos hídricos brasileiros, correspondendo a 16,3% (Figura 5), o diclofenaco foi o composto mais presente, inclusive ocupando segundo lugar quando considerados todos os fármacos e DEs, sendo superado apenas pelo BPA, além da cafeína. As

concentrações de DCF variaram de 5,35 ng.L⁻¹ a 785 ng.L⁻¹ (Quadro 1), e os maiores valores foram reportados no Rio Negro e dois de seus tributários na região de Manaus - AM (THOMAS *et al.*, 2014). Destaca-se que o DFC está entre as 20 apresentações farmacológicas mais comercializadas no Brasil no ano de 2019 (Tabela 2).

O naproxeno foi o segundo anti-inflamatório mais detectado, variando de 9,04 ng.L⁻¹ a 938,4 ng.L⁻¹ (Quadro 1). Sua maior concentração foi encontrada no córrego Água Quente, sendo este uma das principais fontes de poluentes emergentes no Rio Monjolinho em São Carlos – SP (CAMPANHA *et al.*, 2015).

Apesar de ser um dos medicamentos mais consumidos no país, o ibuprofeno foi o anti-inflamatório menos pesquisado e detectado, tendo sua maior concentração (1683,9 ng.L⁻¹) sido apresentada no Rio Paraopeba (MG) (CORRÊA *et al.*, 2021).

A nimesulida, que figura como o quinto medicamento mais comercializado, é um dos compostos menos pesquisados no Brasil, tendo sido reportada em apenas uma amostra na concentração de 12,0 ng.L⁻¹ no córrego Arroio do Carvão em Morro Redondo – RS (CALDAS *et al.*, 2013).

Locatelli *et al.* (2011) investigaram a presença de antibióticos em águas da bacia do Rio Atibaia, no estado de São Paulo. Devido ao seu uso generalizado no Brasil, amoxicilina (AMX), ampicilina (AMP), cefalexina (CEF), ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR), sulfametoxazol (SMX), tetraciclina (TET) e trimetoprima (TMP) foram escolhidos como compostos-alvo. Durante a estação chuvosa, observou-se uma frequência de detecção de 55%, porém, para amostras colhidas durante a estação seca, observou-se maior proporção (88%). Os valores amostrais no Rio Atibaia variaram de 29 ng.L⁻¹ para CEF a 0,5 ng.L⁻¹ para NOR. No entanto, em um córrego afetado pelo esgoto, foram descobertas quantidades de até 2422 ng.L⁻¹ de CEF.

No trabalho de Locatelli *et al.* (2011) Todos os antibióticos foram encontrados nas amostras pelo menos uma vez. A AMP não pôde ser quantificada em nenhuma amostra, apesar de ter sido detectada com frequência (67% das amostras). Sete antibióticos foram identificados em 50% das amostras estudadas, sendo CEF, TMP, AMX e CIP os compostos mais detectados (78%), seguidos por NOR (67%), AMP (67%) e SMX (55%). No Brasil, três dos antibióticos mais comumente encontrados (AMX, AMP e CEF) têm o maior padrão de uso, enquanto TMP tem uma das maiores

taxas de detecção e é apenas o nono antibiótico mais usado (LOCATELLI *et al.*, 2011). Os autores atribuem esse contraste entre o consumo e a detecção às possíveis alterações ou degradação resultantes de processos metabólicos, fotolíticos e outros processos de atenuação biótica e/ou abiótica (LOCATELLI *et al.*, 2011).

As concentrações de antibióticos nas águas dos rios brasileiros variaram na faixa de nanogramas por litro. No entanto, amostras colhidas no Riacho Anhumas mostraram concentrações de AMX na faixa de micrograma por litro durante a estação chuvosa ($1,28 \mu\text{gL}^{-1}$) e valores para CEF na faixa de micrograma por litro durante o inverno seco ($2,42 \mu\text{gL}^{-1}$), o que é resultado direto da má qualidade da água neste corpo d'água, causada principalmente por descargas de esgoto bruto da área densamente povoada (LOCATELLI *et al.*, 2011).

A água captada da cidade de Campinas tem os valores mais elevados de concentrações de antibióticos no Rio Atibaia, apresentando durante a estação seca as maiores concentrações de cinco dos oito antibióticos. A CEF apresentou a maior concentração, de 29 ngL^{-1} neste ponto amostral, seguida por AMX (17 ngL^{-1}), TMP ($6,9 \text{ ngL}^{-1}$), CIP ($2,5 \text{ ngL}^{-1}$) e NOR ($2,2 \text{ ngL}^{-1}$). Destaca-se que a região a montante deste ponto de amostragem está sujeita a uma variedade de impactos, incluindo água contaminada do Riacho Pinheiros. Esses achados preliminares para os rios brasileiros revelam que as concentrações de antibióticos em amostras de água do rio podem ser influenciadas por fatores sazonais e antropogênicos (LOCATELLI *et al.*, 2011).

Rodrigues *et al.* (2014b) associaram a identificação de maiores concentrações de produtos farmacêuticos como bezafibrato, diclofenaco, ibuprofeno, ranitidina e sulfametoxazol, aos seus prováveis usos mais frequentes no período seco, devido à maior incidência de doenças respiratórias.

A presença do triclosan (TCS) foi largamente investigada nos corpos hídricos do Estado de São Paulo (Quadro 2), não tendo sido reportada nos demais estados (Quadro 3). Embora corresponda a cerca de 5% do total de concentrações reportadas, estas foram relativamente baixas, quando comparadas aos demais fármacos, variando de $0,7$ a $86,9 \text{ ngL}^{-1}$.

Montagner *et al.* (2014a) examinaram a presença de TCS e cafeína ao longo de um ano em seis rios do estado de São Paulo: Atibaia, Capivari, Sorocaba, Cotia, Tanque Grande e Rio Preto. Nesse estudo, 32 das 71 (43%) amostras examinadas

apresentaram concentrações de TCS acima do limite de quantificação, variando de 2,2 a 66 ngL⁻¹, o que equivale a uma incidência de 86% das amostras acima da menor PNEC sugerida pela literatura. Não foi identificada ligação entre TCS e a cafeína, o que pode ser devido a diferenças nos hábitos de consumo entre as populações locais (MONTAGNER *et al.*, 2014a). Em seis dos sete locais, as duas PNECs mais baixas (1,4 e 4,7 ngL⁻¹, respectivamente) foram superados. Como resultado, concluiu-se que o TCS deve ser considerado contaminante prioritário e incluído nas normas brasileiras de água para melhorar a preservação da vida aquática (MONTAGNER *et al.*, 2014b).

O paracetamol (PAR), juntamente com o ácido acetilsalicílico (AAS), são analgésicos comercializados sem prescrição médica e, talvez por isto, seus usos sejam amplamente difundidos no Brasil, o que reflete nas elevadas concentrações relatadas nas pesquisas, 13.440 ngL⁻¹ de PAR e 20.960 ngL⁻¹ de AAS (Quadro 1). Sodré *et al.* (2007) estudaram a presença de fármacos de DE em amostras de seis diferentes estações amostrais da bacia do Rio Atibaia, na Região Metropolitana de Campinas, tendo sido observada a existência de paracetamol e ácido acetilsalicílico em pelo menos uma amostra cada. Campanha *et al.* (2015) também relataram a identificação de PAR em águas superficiais no Rio Monjolinho em São Carlos, sendo cafeína, paracetamol e atenolol foram os produtos químicos mais comumente encontrados em quantidades mais altas (concentrações máximas 129,6 ngL⁻¹, 30,4 ngL⁻¹ e 8199 ngL⁻¹, respectivamente).

Em relação aos demais grupos de compostos detectados em menor frequência (menor que 5%), destaca-se a presença de carbamazepina e diazepam, que foi investigada por ALMEIDA *et al.* (2015), no esgoto do Hospital Universitário (HUSM) da Universidade Federal de Santa Maria, RS-Brasil, bem como no corpo receptor destes efluentes. Foram detectadas as seguintes concentrações médias no “efluente da emergência”, “efluente geral” e “curso d'água”: 433,0±4,7, 349,0±5,0 e 485,0± 5,6 ngL⁻¹, para CBM e, 550,0±4,3, 441,0±7,9 e 586,6±9,3 ngL⁻¹ para DZP, respectivamente. A excreção humana é uma fonte importante desde compostos no ambiente, pois a maioria desses medicamentos passa essencialmente inalterada pelo corpo humano (ALMEIDA *et al.*, 2015).

5.2. Classificação de Risco Preliminar e Cálculo da PNEC

O procedimento de avaliação de risco ambiental dos produtos farmacêuticos e desreguladores endócrinos abordado neste estudo foi baseado em princípios já aplicados para produtos químicos em geral, desenvolvidos para fins regulatórios na União Europeia, como proposto pelo Documento de Orientação Técnica sobre Avaliação de Riscos (TGD) e a Diretiva 93/67/CEE sobre Avaliação de Riscos para Novas Substâncias Notificadas. Trata-se de um procedimento hierárquico, passo-a-passo, que começa com estimativas aproximadas e progride para métodos refinados mais elaborados, se um risco potencial não puder ser excluído. A avaliação é concluída quando o produto/composto pode ser considerado como não susceptível de representar um risco ambiental ou quando o risco foi identificado e suficientemente caracterizado.

No Quadro 4 são apresentadas as PNECs para os compostos estudados, calculadas conforme metodologia proposta pelo TGD, bem como, a classificação de risco preliminar dos compostos individuais, com base nos dados de ecotoxicidade aguda (CE50) e no log Kow, de acordo com o Anexo VI da Diretiva 67/548/CEE de classificação e rotulagem. As PNECs foram calculadas dividindo-se o menor valor de CE50 (risco agudo) e CENO (risco crônico), considerando os três níveis tróficos (algas, crustáceos e peixes), quando disponíveis, pelos fatores de avaliação adequados para cada caso. Os dados completos podem ser visualizados nos Apêndices A e B.

Quadro 4 - Classificação de risco preliminar e concentrações sem efeitos previstos calculadas – PNECs.

Grupo	Composto	Classificação de risco preliminar	Efeito	Organismo-teste		PNEC ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Desreguladores endócrinos	E1	R53*	Agudo	nd	nd	nd
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	0,00036
	E2	R51 e 53	Agudo	Peixe	<i>Danio rerio</i>	2,14
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	0,00048
	EE2	R51 e 53	Agudo	Peixe	<i>Danio rerio</i>	1,7
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	0,00002
	BPA	R51 e 53	Agudo	Peixe	<i>Danio rerio</i>	2,62
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	10
	NP	R50 e 53	Agudo	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	0,13
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	0,2
Antibióticos	AMX	NT	Agudo	Peixe	<i>Danio rerio</i>	132,4
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	137
	CIP	R51	Agudo	Peixe	<i>Pimephales promelas</i>	2
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	78
	NOR	R52	Agudo	Alga	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	16,6
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	50
	SMX	R50	Agudo	Alga	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	0,81
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	2
	TMP	NT	Agudo	Peixe	<i>Oryzias latipes</i>	100
			Crônico	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	312
Anti-histamínico	CIM	NT	Agudo	Peixe	<i>Oryzias latipes</i>	100
			Crônico	nd	nd	nd
	RAN	R51	Agudo	Crustáceo	<i>Dafnídeo</i>	5
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	3,1
Beta-bloqueadores (anti-hipertensivos)	ATN	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	33,4
			Crônico	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	320
	MET	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	45,3
			Crônico	Peixe	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	0,02
PRO	R50 E R53	Agudo	Alga	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0,66	
		Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,9	
Antisséptico	TCS	R50 E R53	Agudo	Alga	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	0,0045
			Crônico	Alga	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	0,069
Controladores lipídicos	BEZ	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	75,79
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,23
	ACL	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	72
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,064
	GEN	R50 e 53	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,53
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7,8
Analgésicos	PAR	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	30,1
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	100
	AAS	R52	Agudo	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	88,1
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	10
Anticonvulsivos	CMZ	R50	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,078
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	2,5
	DZP	R50	Agudo	Alga	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	0,607
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	5,46
Anti-inflamatórios	DCF	R50 e 53	Agudo	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,023
			Crônico	Alga	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	1
	IBU	R50 e 53	Agudo	Peixe	<i>Pimephales promelas</i>	0,68
			Crônico	Alga	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	1
	NPX	R53	Agudo	Crustáceo	<i>Daphnia magna</i>	174
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	10

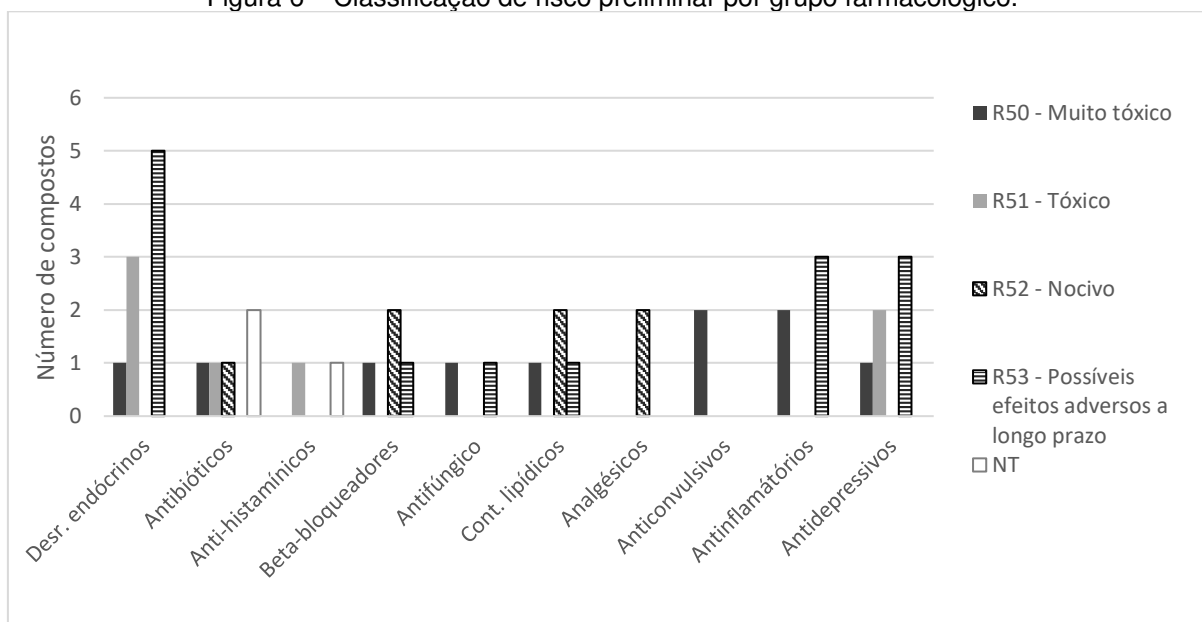
Continuação Quadro 4.

Grupo	Composto	Classificação de risco preliminar	Efeito	Organismo-teste		PNEC ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Antidepressivos	AMI	R51 e 53	Agudo	Peixe	<i>Danio rerio</i>	1,4
			Crônico	Peixe	<i>Danio rerio</i>	0,00001
	CIT	R51 e 53	Agudo	Alga	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1,6
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	40
	SER	R50 E R53	Agudo	Alga	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0,049
			Crônico	Crustáceo	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	0,45

* Não possui dados de toxicidade aguda disponíveis para os organismos teste estudados.
R50 – “Muito tóxico para organismos aquáticos”
R50 e R53 – “Muito tóxico para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R51 – “Tóxico para organismos aquáticos”
R51 e 53 - "Tóxico para organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos de longo prazo no ambiente aquático"
R52 – “Nocivo para os organismos aquáticos”
R52 e 53 – “Nocivo para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R53 - "Pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático"
NT - Não tóxico

Para a classificação de risco preliminar analisou-se a menor concentração de efeito agudo CE50 e o log Kow, conforme Tabela 3, e os resultados foram agrupados conforme grupo farmacológico (Figura 6).

Figura 6 – Classificação de risco preliminar por grupo farmacológico.



Fonte: Autor.

Dentre os compostos presentes nas águas superficiais brasileiras, destacam-se aqueles classificados como R50 e R53, pois além de serem considerados muito

tóxicos para os organismos aquáticos, devido aos baixos valores das concentrações de efeito, também apresentam maiores valores de log Kow, indicando sua propensão à bioacumulação, o que pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático.

Os anti-inflamatórios, o segundo grupo mais identificado nos cursos d'água, tem como representantes o DCF, IBU e NPX, sendo os dois primeiros classificados como R50 e R53 - "Muito tóxico para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático". Ressalta-se que ambos figuram entre os 20 medicamentos mais comercializados no país (ANVISA, 2021) e que o DCF foi o fármaco mais detectado nas águas superficiais brasileiras nos estudos levantados.

O TCS, antisséptico com propriedades antimicrobianas e antifúngicas, estava presente em cerca de 7% dos corpos hídricos avaliados, apesar de encontrado em baixas concentrações, representa possível risco aos organismos aquáticos, uma vez que é classificado como "muito tóxico e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático".

Os anticonvulsivos CMZ e DZP também foram considerados muito tóxicos para organismos aquáticos, entretanto, não apresentam tendência à bioacumulação, não causando efeitos de longo prazo.

No que diz respeito ao grupo dos desreguladores endócrinos, o mais identificado nas águas superficiais brasileiras e que possui representantes dentre os medicamentos mais comercializados no país, verificou-se que, de maneira geral, foram classificados como tóxicos ou muito tóxicos aos organismos e em sua totalidade podem causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático. Cabe ressaltar que a ausência de dados de ecotoxicidade aguda para a estrona não permitiu sua classificação quanto ao potencial tóxico. Em relação ao EE2, Carlsson *et al.* (2006) também o definiu como tóxico para o ambiente aquático e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático (R51 e R53).

Considerando os compostos estudados, os DEs se mostraram a classe potencialmente mais tóxica aos organismos aquáticos. Fato este que corrobora os resultados de Sanderson *et al.* (2004), que ao avaliar quatro classes de fármacos (antibióticos, antineoplásicos, cardiovasculares e hormônios sexuais), concluiu que os hormônios foram de longe a classe mais tóxica e, em sua maioria, se mostraram

muito tóxicos tanto para algas quanto para dafnídeos e extremamente tóxicos em relação aos peixes.

Os antidepressivos AMI, CIT e SER apresentaram comportamento semelhante aos DE, sendo a eles atribuídas as classificações de tóxicos ou muito tóxicos aos organismos e potencialmente causadores de efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático. Destaca-se que os medicamentos que agem no sistema nervoso central foram os mais comercializados no Brasil em 2019 (Tabela 1), desta forma, é possível que sua presença no ambiente aquático e difusão pelo território do país, seja mais representativa do que o reportado nos estudos escassos (Quadro 1).

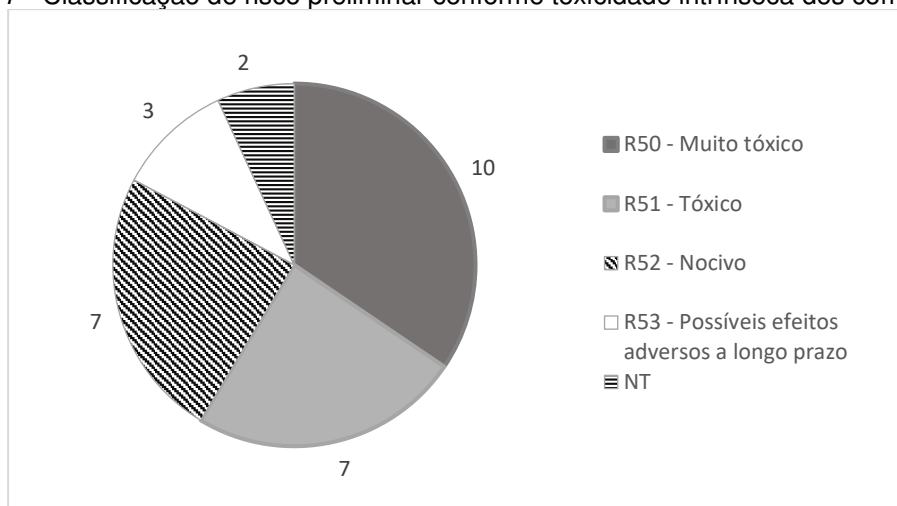
Considerando o grupo dos antibióticos, embora sua presença no ambiente seja uma ameaça devido à resistência bacteriana, em relação aos compostos detectados, observa-se uma variedade de comportamentos, variando de não tóxicos a muito tóxicos, sendo SMX (R50) e CIP (R51) os mais tóxicos. No entanto, de acordo com a classificação proposta, considerando os organismos-alvo dos testes ecotoxicológicos utilizados como base, os antibióticos estudados não representam um risco a longo prazo. Comportamento semelhante foi reportado por Sanderson *et al.* (2004), havendo grande variação nos níveis de toxicidade dos antibióticos em relação aos diferentes organismos-alvo, por exemplo: 20% dos antibióticos estudados foram previstos como muito tóxicos para algas, 16% extremamente tóxicos, 44% como muito tóxicos para dafnídeos e cerca de 33% de todos os antibióticos foram previstos como muito tóxicos para os peixes.

Embora a classe terapêutica dos medicamentos cardiovasculares, a qual contempla os betabloqueadores, seja considerada uma das mais tóxicas (SANDERSON *et al.*, 2004), havendo estimativas de que aproximadamente 25% dos compostos sejam muito tóxicos para todas as espécies de teste (CARLSSON *et al.*, 2006), no presente estudo, apenas o PRO foi classificado como R50 e R53, enquanto ATN e MET foram considerados apenas nocivos ao ambiente aquático (R52).

Abordando de forma mais generalista, a Figura 7 apresenta a classificação dos compostos estudados de acordo com a toxicidade intrínseca associada. Observa-se que, 17 dos 29 produtos estudados (58,6%) são considerados pelo menos tóxicos ou muito tóxicos, 7 são nocivos aos organismos aquáticos e 2 compostos, apesar de não representar perigo a estes, podem causar efeitos adversos. Somente 3 compostos

não se mostraram potencialmente tóxicos: os antibióticos AMX e TMP, e o anti-histamínico CIM.

Figura 7 - Classificação de risco preliminar conforme toxicidade intrínseca dos compostos.



Fonte: Autor.

A metodologia do TGD para avaliação de riscos recomenda a priorização de dados relacionados a efeitos crônicos, uma vez que as avaliações de risco ambiental baseadas em testes de ecotoxicidade aguda não refletem adequadamente o potencial de efeitos crônicos após a exposição a longo prazo a níveis sub-letais (CARLSSON *et al.*, 2006). Entretanto, as concentrações sem efeitos previstos (PNEC), apresentadas no Quadro 3 foram calculadas individualmente, para ambos os efeitos, considerando que as relações agudas e crônicas de diversos produtos farmacêuticos revelam que o potencial para causar efeitos ecotóxicos crônicos não está correlacionada com o potencial para causar efeitos agudos (FERRARI *et al.*, 2003, 2004).

Os valores de PNEC apresentam diferentes ordens de grandeza, mesmo quando considerados compostos pertencentes a uma mesma classe. Isso se deve, aos diferentes níveis de toxicidade dos compostos individuais em relação aos organismos dos três níveis tróficos, bem como aos fatores de avaliação adotados que variaram de 10 a 100 para efeitos crônicos e 1000 no caso dos efeitos agudos.

Comparando-se os valores das PNECs, o composto que apresentou uma ACR mais próximo a 1,0 foi a AMX, com o valor 0,97, com ambas PNECs derivadas de testes com o peixe *Danio rerio*.

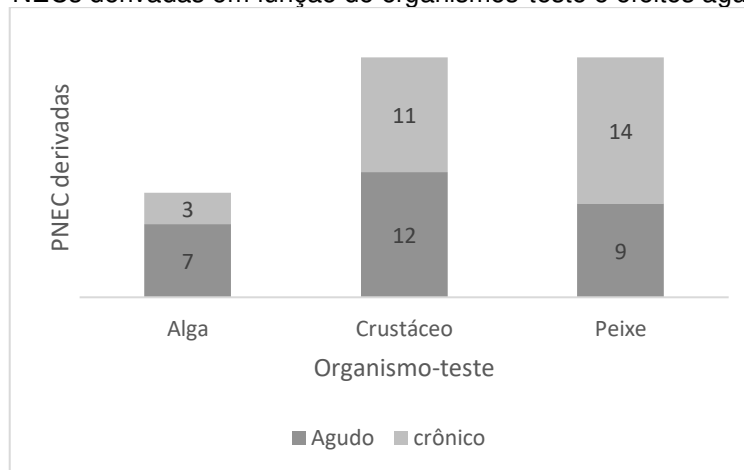
Para a maioria dos compostos estudados (62%), as PNECs derivadas de dados agudos foram inferiores às PNECs derivadas de dados crônicos, indicando que as primeiras são mais protetivas. Dentre as exceções, destacam-se os estrogênios esteroides, que apresentam PNEC crônicas muito inferiores aos demais compostos, da ordem de nanogramas por litro. De maneira geral, o organismo mais sensível aos DEs estudados foi a espécie *D. rerio*, o que já era esperado, visto os efeitos oriundos da atividade estrogênica sobre peixes, amplamente reportados na literatura. A exposição de organismos aquáticos com receptores de estrogênio, como os peixes, pode potencialmente resultar em efeitos semelhantes aos observados em humanos expostos ao EE2, cujo objetivo é impedir a função reprodutiva normal, suprimindo a ovulação através de um receptor de estrogênio mediado (CALDWELL *et al.*, 2008). Evidências mostraram que um fator de avaliação de 1000 para dados agudos pode não ser suficientemente protetor, quando organismos aquáticos com receptores de estrogênio são expostos a compostos farmacêuticos com atividade hormonal (CALDWELL *et al.*, 2008)

Apesar de estarem presentes em concentrações muito baixas no ambiente, destaca-se que os fármacos são selecionados por sua capacidade de afetar vias biológicas específicas em níveis baixos. O risco é uma função de perigo e probabilidade de exposição. Para avaliar com precisão o risco de medicamentos no ambiente, sua toxicidade inerente deve ser conhecida. Nos Estados Unidos e na União Europeia, estudos de avaliação de risco ambiental são necessários para a aprovação da maioria dos novos medicamentos caso as estimativas calculadas sugiram que, no pior caso, as concentrações no ambiente aquático tenham potencial de exceder a concentração ambiental esperada (CEE) de 0,1 mg/L nos Estados Unidos ou a concentração ambiental prevista (PEC) de 0,01 mg/L na União Europeia (VESTEL *et al.*, 2016). Nestes casos, presume-se que se a PEC em águas superficiais estiver abaixo de 0,01 mg/L, o medicamento dificilmente representará um risco para o meio ambiente após seu uso prescrito em pacientes (certas exceções se aplicam, como hormônios) (VESTEL *et al.*, 2016).

Para testar se essa suposição é razoável, as concentrações sem efeitos previstas (PNECs) agudas e crônicas derivadas do conjunto de dados foram comparadas com o limite de ação da União Europeia (mais restritiva). Se esse limite for protetor, as PNECs devem estar acima do limite de ação. No que diz respeito as PNECs, 21 dos 56 valores calculados (37,5%) excedem o limite de ação da União Europeia (0,01mg/L), ou seja, a maior parte dos compostos (62,5%) apresentaram PNECs inferiores, reforçando a necessidade de avaliação dos riscos associados a estes compostos. É importante destacar que uma PNEC baixa não se equipara, necessariamente, a um alto risco, o risco também é uma função da exposição ao composto.

Verifica-se a partir dos dados que os organismos-teste mais susceptíveis aos efeitos adversos da presença de fármacos e DEs estudados nas águas superficiais são os crustáceos, de forma similar para efeitos agudos e crônicos, e os peixes, que são afetados principalmente por efeitos crônicos (Figura 8). Por sua vez, os organismos menos afetados são as algas, sendo os efeitos agudos mais representativos.

Figura 8 – PNECs derivadas em função de organismos-teste e efeitos agudo e crônico.



Fonte: Autor.

5.3. Avaliação de Risco de Águas Superficiais Brasileiras

Para a avaliação de risco ambiental dos corpos hídricos brasileiros, foi aplicado o modelo de adição de concentração. Este modelo baseia-se no fato de que quando as substâncias estão em mistura as concentrações de seus efeitos se acumulam e cada substância age na toxicidade da mistura proporcional à sua concentração (SUTER, 2006). Teoricamente, o modelo de adição só pode ser usado para substâncias com o mesmo local de ação, mas a maioria dos estudos o utiliza para todas as substâncias capazes de dar a mesma resposta toxicológica (CLEUVERS, 2003). Este modelo é o mais utilizado na ecotoxicologia da mistura, uma vez que, a aditividade de concentração pode ser verificada para 70 a 80% das misturas, enquanto os efeitos antagônicos e sinérgicos correspondem a cerca de 10 a 15% das misturas, cada (ROSS E WARNE, 1997).

Os coeficientes e índices de risco (HQ e HI) calculados para cada corpo hídrico levantado na literatura, considerando os compostos de interesse agindo individualmente para a mistura, são apresentados nos Quadros 5 a 8, divididos entre corpos hídricos localizados no estado de São Paulo e outros estados brasileiros, bem como, coeficientes de risco calculados a partir de PNEC derivadas de efeitos agudos e crônicos.

Quadro 5 – Avaliação de risco agudo em corpos hídricos no Estado de São Paulo.

Local	Paulínia	Campinas	Campinas	Indaiatuba	Guarulhos	Campinas	Atibaia	Cerquilha	Barueri	Campinas	Campinas	Atibaia	Cerquilha	Barueri	Rio Preto	Guarulhos	Atibaia	Campinas	Campinas	Cerquilha	Barueri	São Carlos	RMSP ^a	São Paulo (estado)			
Corpo hídrico	Rio Atibaia	Ribeirão Anhumas	Rio Capivari	Rio Jundiá	Tanque Grande ^b	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Atibaia	Ribeirão Anhumas	Bacia do Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Preto	Tanque Grande**	Rio Atibaia	Rio Atibaia	Rio Capivari	Rio Sorocaba	Rio Cotia	Rio Monjolinho	Córrego Água Quente	Represa Guarapiranga	Diversos
Composto	Ref. 1				Ref. 2					Ref. 3		Ref. 4	Ref. 5				Ref. 6					Ref. 7		Ref. 8	Ref. 9		
E2		1,17	0,02	0,02								3,18											0,00	0,00	0,01	0,03	
EE2	0,00	0,18		0,18								2,58											0,00	0,00	0,03	0,04	
BPA	0,14	0,67	0,00	0,14	0,00	0,02	0,01	0,01	0,01			4,96	0,00	0,00	0,00										0,13	0,50	
NP													0,01													0,45	
PAR		0,03										0,45											0,12	0,00			
AAS		0,05										0,24															
AMX										0,00																	
ATN																							0,03	0,15			
CMZ																							1,34	1,64			
CIP										0,00	0,06																
DCF												5,07											4,92	10,27	0,62		
IBU																							0,32	0,75			
NPX																							0,00	0,00			
NOR										0,00	0,00																
PRO																							0,03	0,07			
SMX										0,00	0,13																
TCS																0,16	1,84	2,26	3,92	5,83	4,71	7,85	13,48	19,48	4,71	1,61	
TMP										0,00	0,00																
HI agudo total	0,15	2,10	0,02	0,35	0,00	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	0,20	16,47	0,01	0,00	0,00	0,00	0,16	1,84	2,26	3,92	5,83	4,71	7,85	20,25	32,36	5,50	
HI agudo sem DE	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	5,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	1,84	2,26	3,92	5,83	4,71	7,85	20,24	32,36	5,33	

Legenda: Alto risco Risco médio Risco baixo Risco Insignificante

^a Região Metropolitana de São Paulo; ^b Reservatório.

1. SODRÉ *et al.* (2007); 2. BERGAMASCO *et al.* (2011); 3. LOCATELLI *et al.* (2011); 4. MONTAGNER e JARDIM (2011); 5. JARDIM *et al.* (2012); 6. MONTAGNER *et al.* (2014b); 7. CAMPANHA *et al.* (2015); 8. LOPEZ-DOVAL *et al.* (2017); 9. MARTINI *et al.* (2021).

Quadro 7 – Avaliação de risco agudo em corpos hídricos nos demais estados brasileiros.

Local	Resende-RJ	Vargem Alegre (RJ)	Barra do Piraí (RJ)	Três Rios (RJ)	Além Paraíba (RJ)	Itaocara (RJ)	Cambuci (RJ)	Campos (RJ)		Belo Horizonte (MG)		MG ^b		Manaus (AM)	Santa Maria (RS)	Mato Grosso do Sul	MG ^d	Belém-PA	Londrina-PR				
Corpo hídrico	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio da Velhas	Vargem das Flores ^c	Morro Redondo ^c	Rio da Velhas MG ^a	Rio Doce	Igarapé do 40	Igarapé Mindu	Rio Negro	corpo receptor	Rio Brilhante	Rio Dourados	Rio Paraopeba	Reservatório Bolonha	Rio Tibagi	
Composto	Ref. 1								Ref. 2			Ref. 3	Ref. 4	Ref. 5			Ref. 6	Ref. 7		Ref. 8	Ref. 9	Ref. 10	
E2									0,02	0,01	0,00	0,03									0,03		
EE2									0,01	0,03	0,02	0,04	0,00								0,05	0,07	
NP									8,46	14,75	6,92	11,04	0,45								0,79	0,33	
BPA												0,06	0,03					0,01	0,01		0,61	0,06	0,01
PAR													0,00								0,01	0,00	
AAS													0,00										
ACL	0,00						0,00																
AMI														0,02	0,01							0,01	
BEZ													0,00										
CMZ														8,39	1,87	0,23	6,24						
CIM													0,00										
CIT														0,03	0,04	0,05							
DZP																	0,97						
DCF	0,88	2,64	2,64	2,20	1,76	1,32	0,88						0,24	23,26	17,18	34,58					24,71		
GEN													0,01								0,43	0,04	
IBU													0,01								2,48	0,01	
MET														0,00	0,00								
NPX	0,00	0,00			0,00	0,00		0,00					0,00								0,01	0,00	0,00
PRO														0,04									
RAN													0,00										
SER														2,98	3,35								
SMX													0,01										
TMP													0,00										
HI agudo total	0,88	2,64	2,64	2,20	1,76	1,32	0,88	0,00	8,49	14,80	6,95	11,17	0,76	34,71	22,44	34,86	7,21	0,01	0,01	29,11	0,53	0,01	
HI agudo sem DE	0,88	2,64	2,64	2,20	1,76	1,32	0,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	34,71	22,44	34,86	7,21	0,00	0,00	27,63	0,07	0,00	

Legenda: Alto risco Risco médio Risco baixo Risco insignificante

^a Bacia hidrográfica (MG): Ouro Preto, Itabirito e Nova Lima-MG; ^b Bacia hidrográfica (MG) - (24 pontos); ^c Reservatório; ^d Bacia hidrográfica.

1. STUMPF *et al.* (1999); 2. MOREIRA *et al.* (2009); 3. MOREIRA *et al.* (2011); 4. RODRIGUES *et al.* (2014); 5. THOMAS *et al.* (2014); 6. ALMEIDA *et al.* (2015); 7. SPOSITO *et al.* (2018); 8. CORREA *et al.* (2021); 9. TEIXEIRA *et al.* (2021); 10. FAZOLO *et al.* (2021).

Quadro 8 – Avaliação de risco crônico em corpos hídricos nos demais estados brasileiros.

Local	Resende (RJ)	Vargem Alegre (RJ)	Barra do Piraí (RJ)	Três Rios (RJ)	Além Paraíba (RJ)	Itaocara (RJ)	Cambuci (RJ)	Campos (RJ)	Belo Horizonte (MG)	MG ^a	MG ^b	Manaus (AM)	Santa Maria (RS)	Mato Grosso do Sul	MG ^d	Belém-PA	Londrina-PR							
Corpo hídrico	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio Paraíba do Sul	Rio da Velhas	Vargem das Flores ^c	Morro Redondo ^c	Rio da Velhas	Rio Doce	Igarapé do 40	Igarapé Mindu	Rio Negro	corpo receptor	Rio Brilhante	Rio Dourados	Rio Paraopeba	Reservatório Bolonha	Rio Tibagi		
Composto	Ref. 1								Ref. 2			Ref. 3	Ref. 4		Ref. 5		Ref. 6		Ref. 7	Ref. 8	Ref. 9	Ref. 10		
E1												8,99										2756,06	120,00	
E2									83,33	52,08	20,83	130,42										136,04		
EE2									1000	2700	1750	3190	91,50									4585,00	5695,00	
NP									5,50	9,59	4,50	7,18	0,29									0,52	0,21	
BPA												0,02	0,01					0,00	0,00			0,16	0,02	0,00
PAR													0,00									0,00	0,00	
AAS													0,02											
ACL	0,31						0,47																	
AMI														0,02	0,02									
BEZ													0,00										0,01	
CMZ														0,26	0,06	0,01	0,19							
CIT														0,00	0,00	0,00								
DZP																	0,11							
DCF	0,02	0,06	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02						0,01	0,53	0,39	0,79					0,56			
GEN													0,00									0,03	0,00	
IBU													0,01									1,68	0,01	
MET														0,25	1,40									
NPX	0,00	0,01			0,00	0,00		0,00					0,00									0,09	0,04	0,00
PRO														0,03										
RAN													0,01											
SER														0,32	0,36									
SMX													0,00											
TMP													0,00											
HI crônico total	0,34	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,49	0,00	1089	2762	1775	3337	91,85	1,42	2,23	0,79	0,30	0,00	0,00	0,00	7480,14	5815,29	0,01	
HI crônico sem DE	0,34	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	1,42	2,23	0,79	0,30	0,00	0,00	0,00	2,37	0,06	0,00	

Legenda: Alto risco Risco médio Risco baixo Risco insignificante

^a Bacia hidrográfica (MG): Ouro Preto, Itabirito e Nova Lima-MG; ^b Bacia hidrográfica (MG) - (24 pontos); ^c Reservatório; ^d Bacia hidrográfica.

1. STUMPF *et al.* (1999); 2. MOREIRA *et al.* (2009); 3. MOREIRA *et al.* (2011); 4. RODRIGUES *et al.* (2014); 5. THOMAS *et al.* (2014); 6. ALMEIDA *et al.* (2015); 7. SPOSITO *et al.* (2018); 8. CORREA *et al.* (2021); 9. TEIXEIRA *et al.* (2021); 10. FAZOLO *et al.* (2021).

5.3.1. Avaliação de risco dos compostos individuais

Ao avaliar os quocientes de risco (HQ) atribuídos aos compostos individualmente, observa-se grande variabilidade, que ocorre pois o valor calculado é dinâmico, uma vez que está atrelado à concentração ambiental prevista ou medida (PEC ou MEC) e estas podem sofrer variação pelo padrão de consumo e grau de tratamento de esgotos, entre outros fatores, como a utilização do princípio ativo em diversos produtos comercializados, o que não é levado em consideração em estudos conduzidos por fabricantes (CARLSSON *et al.*, 2006). Com o intuito de avaliar o risco associado à presença de cada produto estudado, calculou-se a mediana dos HQ observados (Quadro 9).

Corroborando o constatado na avaliação do risco das misturas e seus efeitos crônicos associados, os DEs são os compostos que mais representam risco aos organismos aquáticos, com exceção do BPA, que não representou risco crônico na maior parte das concentrações medidas no ambiente. Destacam-se os hormônios E1, E2 e EE2, que apresentaram os maiores coeficientes de risco crônico, sendo estes bastante elevados quando comparados aos demais. Esta variação se deve principalmente às relativamente altas concentrações medidas no ambiente (MEC) em relação à PNEC derivada de efeitos crônicos, que foram os menores valores dentre todos os compostos avaliados.

Em relação ao risco agudo associado aos DEs, em geral, este foi avaliado como “baixo”, exceto para NP, classificado como “risco médio”. Cabe salientar que, de acordo com Vestel *et al.* (2016), não é aconselhável a aplicação de PNEC derivadas de respostas de efeitos agudos na avaliação de riscos de compostos estrogênicos e, ainda, que a resposta ecotoxicológica mais sensível para organismos aquáticos com um receptor de estrogênio exposto ao EE2 pode resultar em uma relação PNEC aguda/crônica muito alta (potencialmente superior a 1 milhão) (CALDWELL *et al.*, 2008). Em relação à classificação preliminar de risco, na qual os DEs foram majoritariamente classificados como tóxicos (R51) ou muito tóxicos (R50) aos organismos aquáticos, verifica-se que os HQs associados ao NP (R50) caracterizam “risco médio” para efeitos agudo e crônico.

Quadro 9 - Coeficientes de risco médios de cada composto.

Grupo	Composto	Class. de risco preliminar	Agudo				Crônico			
			Mediana	Desvio padrão	Min	Max	Mediana	Desvio padrão	Min	Max
Desreguladores endócrinos	E1	R53*	-	-	-	-	27,80	852,36	0,28	216,90
	E2	R51 e 53	0,02	0,87	0,00	3,18	83,33	3893	6,02	14179
	EE2	R51 e 53	0,03	0,63	0,00	2,58	2900	53960	8,00	219500
	BPA	R51 e 53	0,02	1,03	0,00	4,96	0,00	0,27	0,00	1,30
	NP	R50 e 53	0,79	5,30	0,01	14,75	0,52	3,44	0,01	9,59
Antibióticos	AMX	NT	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
	CIP	R51	0,03	0,03	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
	NOR	R52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	SMX	R50	0,01	0,06	0,00	0,13	0,00	0,02	0,00	0,05
	TMP	NT	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Anti-histamínicos	CIM	NT	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
	RAN	R51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01
Beta-bloqueadores	ATN	R52	0,09	0,06	0,03	0,15	0,01	0,01	0,00	0,02
	MET	R52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,83	0,58	0,25	1,40
	PRO	R50 e R53	0,04	0,01	0,03	0,07	0,03	0,01	0,03	0,05
Antisséptico	TCS	R50 e R53	4,71	5,51	0,16	19,48	0,30	0,36	0,01	1,26
Controladores lipídicos	BEZ	R52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
	ACL	R52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39	0,08	0,31	0,47
	GEN	R50 e 53	0,04	0,19	0,01	0,43	0,00	0,01	0,00	0,03
Analgésicos	PAR	R52	0,01	0,15	0,00	0,45	0,00	0,05	0,00	0,13
	AAS	R52	0,05	0,10	0,00	0,24	0,42	0,90	0,02	2,10
Anticonvulsivos	CMZ	R50	1,75	2,96	0,23	8,39	0,05	0,09	0,01	0,26
	DZP	R50	0,97	0,00	0,97	0,97	0,11	0,00	0,11	0,11
Anti-inflamatórios	DCF	R50 e 53	2,64	10,35	0,24	34,58	0,23	2,77	0,01	10,27
	IBU	R50 e 53	0,32	0,92	0,01	2,48	0,22	0,63	0,01	1,68
	NPX	R53	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00	0,09
Antidepressivos	AMI	R51 e 53	0,02	0,00	0,01	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02
	CIT	R51 e 53	0,04	0,01	0,03	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
	SER	R50 e R53	3,16	0,18	2,98	3,35	0,34	0,02	0,32	0,36

Legenda:

	Risco Alto		Risco Baixo
	Risco Médio		Risco Insignificante

R50 – “Muito tóxico para organismos aquáticos”
R50 e R53 – “Muito tóxico para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R51 – “Tóxico para organismos aquáticos”
R51 e 53 - “Tóxico para organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos de longo prazo no ambiente aquático”
R52 – “Nocivo para os organismos aquáticos”
R52 e 53 – “Nocivo para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R53 - “Pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
NT - Não tóxico

Os riscos associados aos antibióticos foram caracterizados como “baixo” ou “insignificante”. Apesar de classificados como tóxicos (R51) ou muito tóxicos (R50), respectivamente, CIP e SMX apresentaram HQ agudo e crônico inferiores a 0,05, sendo o risco associado baixo ou insignificante para a maior parte das concentrações reportadas. Este resultado diz respeito apenas a risco ambiental em relação aos organismos-teste, e não reflete em potenciais efeitos associados aos genes de resistência a antibióticos.

Conforme previsto anteriormente, AMX e TMP, classificadas como “não tóxicos”, não apresentaram risco ao ambiente, assim como o anti-histamínico CIM. Outro representante deste grupo, a RAN, também teve seu risco associado considerado “insignificante”, apesar de ser classificada como tóxica (R51) e possuir PNEC relativamente elevada, este fato se é devido a MEC reportada para RAN que foi de apenas 15,81 ng.L⁻¹.

Dentre os beta-bloqueadores, apenas o risco crônico relacionado ao MET foi classificado como “médio”, enquanto aos demais, ATN e PRO, atribuiu-se “baixo” ou “insignificante”.

De maneira geral, os compostos farmacêuticos classificados como R50 e R51, cujos coeficientes de risco calculados foram inferiores a 0,1, caracterizando risco baixo ou insignificante, estavam presentes no ambiente em concentrações bastante reduzidas, variando de 1,40 ng.L⁻¹ a 119 ng.L⁻¹, e PNEC relativamente mais elevadas que de outros compostos, ou seja, mais protetivas.

Os grupos farmacológicos considerados de maior risco associado, foram os anti-inflamatórios, seguido dos anticonvulsivos. Considerando os fármacos individualmente, tem-se em ordem decrescente de risco: o DCF, TCS, CMZ, SER, IBU e DZP; todos classificados como R50 (muito tóxicos aos organismos aquáticos).

5.3.2. Avaliação de risco da mistura

Nos Quadros 5 e 6 são mostrados os resultados da caracterização do risco para os corpos hídricos localizados no Estado de São Paulo. Como mencionado anteriormente, este estado se destacou por concentrar a maior parte dos estudos de investigação da presença de compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos

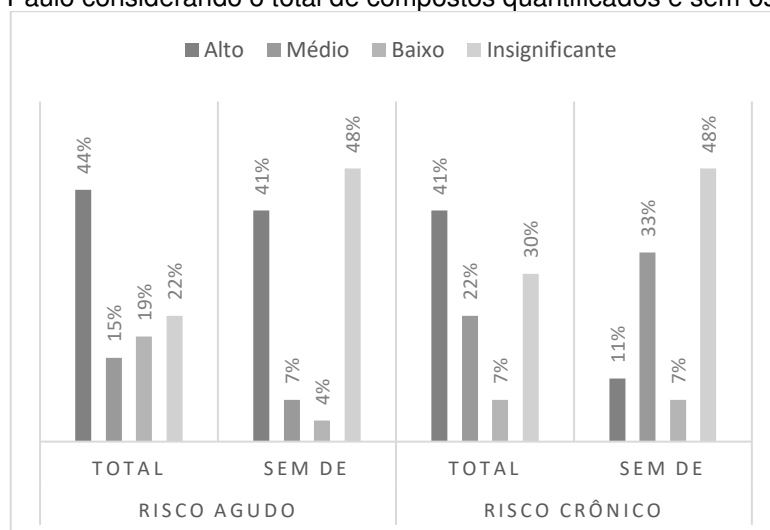
em águas doces brasileiras. As bacias hidrográficas mais estudadas foram as dos rios Sorocaba e Piracicaba, abordadas em 6 trabalhos dos 9 levantados, ambos os rios são tributários do Rio Tietê. Dentro da bacia do Rio Piracicaba, destaca-se a sub-bacia do Rio Atibaia, nas imediações da cidade de Campinas-SP, sendo esta a bacia mais monitorada no estado, para os compostos de interesse. Dentre os 27 corpos hídricos avaliados no estado, 11 pertencem a sub-bacia do Rio Atibaia (aproximadamente 41%).

Observa-se que no Estado de São Paulo, quando considerado o “HI agudo” para toda a mistura, tem-se que 44% dos cursos d’água apresentam “risco alto”, 15% “risco médio” e 19% “risco baixo” (Figura 9). Quando a contribuição dos DEs é desconsiderada, estes percentuais são reduzidos a 41%, 7% e 4%, respectivamente, enquanto, a quantidade de cursos d’água que não estão em risco ou nos quais este é insignificante sobe de 22% para 48%. Isto indica a participação relevante dos DEs ao conferir maior coeficiente de risco agudo à mistura.

Comportamento semelhante pode ser verificado, também, ao analisar os HIs crônicos calculados para os corpos hídricos de São Paulo (Figura 9), onde ao negligenciar a ação dos DEs, há variação do número de corpos hídricos expostos a “risco alto”, de 41% para 11%, “risco médio” de 22% para 33%, e de 30% para 48% no caso do “risco insignificante”. No caso do risco ambiental crônico, é possível inferir que os DEs são os compostos que representam maior risco ambiental às águas estudadas no estado. Dados crônicos de CENO (e PNEC) revelaram que as espécies mais sensíveis aos fármacos com atividade estrogênica são os peixes. Desta forma o uso de testes de toxicidade crônica, que incluem respostas reprodutivas adequadas, deve geralmente ser priorizado para este tipo de fármaco (VESTEL *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que estes produtos foram os mais identificados no ambiente aquático em geral, logo, é natural que sejam determinantes na caracterização do risco ambiental. Não obstante, observa-se que, no Estado de São Paulo, DCF e TCS são os fármacos mais relevantes na caracterização do risco ambiental agudo e crônico, seguidos do AAS e CMZ.

Figura 9 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais do Estado de São Paulo considerando o total de compostos quantificados e sem os DEs.



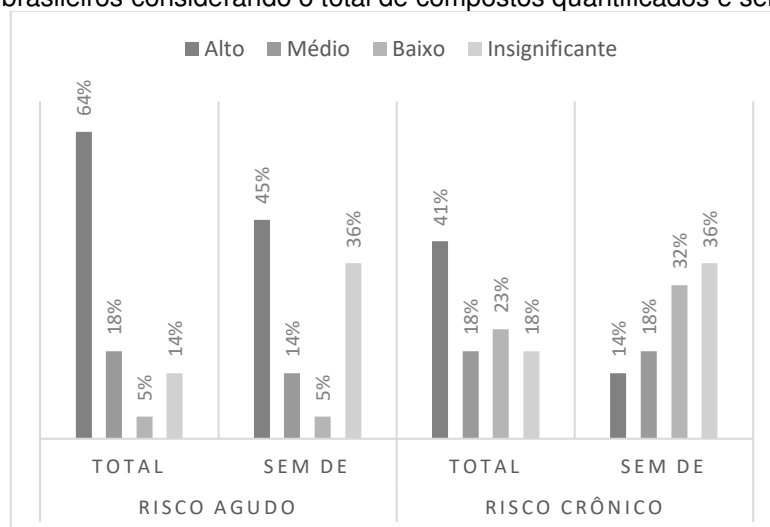
Fonte: Autor.

Na Figura 10, são sintetizados os resultados apresentados nos Quadros 7 e 8 referentes a caracterização do risco ambiental para os cursos d'água distribuídos em outros estados brasileiros (exceto São Paulo). Comparativamente, os corpos hídricos dos demais estados se mostraram mais susceptíveis ao “risco agudo alto”, correspondendo a 64% dos cursos d'água avaliados, quando considerados todos os compostos identificados, e 45% com a exclusão dos DEs. Entretanto, no que diz respeito ao “risco crônico alto”, observam-se valores aproximados aos encontrados em São Paulo, 41% e 14% quando avaliada a totalidade dos compostos e sem a presença de DEs, respectivamente. De maneira análoga aos resultados obtidos para o Estado de São Paulo, nos demais estados, constata-se que os riscos associados aos efeitos agudos e crônicos são influenciados pela presença dos DEs na água. Ao desconsiderar estes compostos, é possível verificar que o percentual de corpos hídricos expostos ao “risco insignificante” aumenta de 14% (agudo) e 18% (crônico) para 36%.

Os compostos farmacêuticos também se mostraram expressivos na composição dos coeficientes de risco HI, agudo e crônico nos demais estados, sobressaindo CMZ, DCF, SER e IBU, no caso de risco agudo. Para o risco crônico, os compostos com o maior HQ foram IBU e MET, embora CMZ, DCF e SER tenham desempenhado papel relevante atribuindo “risco médio”. Cabe ressaltar que, conforme observado na caracterização de risco dos compostos individuais

apresentada anteriormente, também foi constatado o potencial do DCF em oferecer risco ao ambiente.

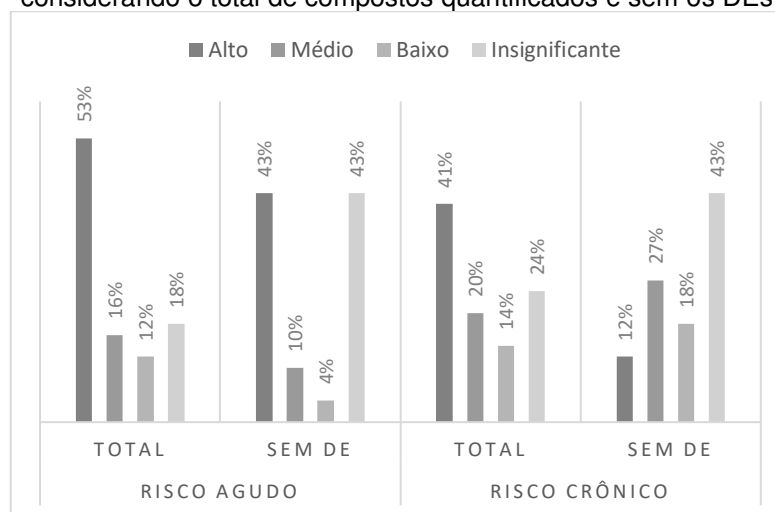
Figura 10 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais dos demais estados brasileiros considerando o total de compostos quantificados e sem os DEs.



Fonte: Autor.

Considerando que os dados analisados segregados em dois grupos, “São Paulo” e “Outros estados”, apresentaram comportamento semelhante quando contabilizada a presença de DEs ou não, já era esperado que o mesmo fosse observado ao se abordar o território nacional em sua totalidade, como mostrado na Figura 11. Comparando as diferenças entre os percentuais de corpos hídricos expostos aos diferentes níveis de risco, agudo e crônico, constata-se que os compostos desreguladores endócrinos selecionados são responsáveis por um incremento nos níveis de risco ambiental de aproximadamente 22% nos cursos d’água.

Figura 11 – Caracterização de risco ambiental agudo e crônico em águas superficiais brasileiras considerando o total de compostos quantificados e sem os DEs.



Fonte: Autor.

Conforme caracterização de risco apresentada e considerando que as metodologias propostas pela USEPA e Comissão Europeia recomendam a priorização do emprego de PNECs derivadas de respostas de toxicidade obtidas em testes crônicos, os corpos hídricos potencialmente sujeitos a risco ambiental ($HI > 1,0$) são elencados na Tabela 5. Verifica-se que 19 dos 50 (38%) corpos hídricos estudados foram classificados como “risco alto”.

No que tange ao cálculo dos coeficientes de risco, neste estudo foram considerados apenas os compostos farmacêuticos e desreguladores endócrinos de interesse, conforme disponibilidade de dados de ecotoxicidade na literatura. Desta forma, é importante frisar que, na grande maioria dos trabalhos levantados, também foram detectados diversos outros produtos, tais como pesticidas e metais, capazes de causar danos ao ambiente aquático, e, portanto, contribuir para o aumento do risco ambiental. Logo, o fato de não ter sido caracterizado o risco associado aos compostos de interesse, para determinados corpos hídricos, não implica necessariamente na ausência deste no ambiente natural.

Tabela 5 – Corpos hídricos potencialmente em risco (apresentaram HI crônico > 1).

Localidade	Corpo Hídrico	Referência
Paulínia - SP	Rio Atibaia	Sodré <i>et al.</i> (2007)
Campinas - SP	Ribeirão Anhumas	
Campinas - SP	Rio Capivari	
Indaiatuba - SP	Rio Jundiaí	
Cerquilha - SP	Rio Sorocaba	Bergamasco <i>et al.</i> (2011)
Campinas- SP	Bacia do Rio Atibaia	Montagner e Jardim (2011)
Cerquilha - SP	Rio Sorocaba	Jardim <i>et al.</i> (2012)
São Carlos - SP	Rio Monjolinho	Campanha <i>et al.</i> (2014)
	Córrego Água Quente	
RMSP	Represa Guarapiranga	Lopez-Doval <i>et al.</i> (2017)
Belo Horizonte (MG)	Rio da Velhas	Moreira <i>et al.</i> (2009)
	Vargem das Flores (reservatório)	
	Morro Redondo (reservatório)	
MG	Rio da Velhas	Moreira <i>et al.</i> (2011)
MG	Rio Doce	Rodrigues <i>et al.</i> (2014)
Manaus (AM)	Igarapé do 40	Thomas <i>et al.</i> (2014)
	Igarapé Mindu	
MG	Rio Paraopeba	Correa <i>et al.</i> (2021)
Belém (PA)	Reservatório Bolonha	Teixeira <i>et al.</i> (2021)

Fonte: Autor.

6. CONCLUSÃO

A presença de micropoluentes de preocupação emergente, tais como desreguladores endócrinos e compostos farmacêuticos, nas águas superficiais do Brasil, é pouco investigada, apesar de o país ser um dos maiores mercados de produtos farmacêuticos do mundo. Grande parte dos estudos de monitoramento destes compostos se concentram no Estado de São Paulo, enquanto os demais estados apresentam ações pontuais. A ausência de regulamentação específica, no que diz respeito aos níveis aceitáveis destes compostos no ambiente aquático, contribui para que sejam negligenciados.

O grupo contendo alguns dos desreguladores endócrinos foi o mais detectado nos cursos hídricos (39,8%), em segundo lugar tem-se os anti-inflamatórios (16,3%), seguido do estimulante cafeína (8,7%) dos antibióticos (6,6%), antissépticos (tendo o TCS como único representante) e analgésicos (5,1%), anti-hipertensivos (4,6%) e os demais grupos em percentuais menos representativos.

o BPA foi o composto mais frequente nas águas superficiais brasileiras, estando presente em 44% dos trechos dos corpos hídricos, seguido da CAF, detectada em 34%, do DCF (30%), E2 e EE2 (24%), NPX (22%), TCS (20%) e NP (18%) (Quadro 1).

Ao avaliar a toxicidade intrínseca dos compostos, verificou-se que 17 dos 29 produtos estudados (58,6%) são considerados pelo menos tóxicos ou muito tóxicos, 7 são nocivos aos organismos aquáticos e 2 compostos, apesar de não representar perigo a esses, podem causar efeitos adversos. Somente 3 compostos não se mostraram potencialmente tóxicos: os antibióticos AMX e TMP e o anti-histamínico CIM. Os DEs se mostraram a classe potencialmente mais tóxica aos organismos aquáticos.

Para a maioria dos compostos estudados (62%), as PNECs derivadas de dados agudos foram inferiores aos PNECs derivados de dados crônicos, indicando que as primeiras são mais protetivas. Dentre as exceções, destacam-se os estrogênios esteroides, que apresentam PNECs crônicas muito inferiores aos demais compostos, devido à grande sensibilidade dos peixes aos efeitos crônicos causados pela atividade estrogênica.

Os organismos-teste mais susceptíveis aos efeitos adversos (agudos e crônicos) da presença dos fármacos e DEs nas águas superficiais são os crustáceos e os peixes.

A classificação preliminar de risco se mostrou um bom indicador do risco intrínseco de cada composto.

Os grupos farmacológicos considerados de maior risco associado, foram os anti-inflamatórios, seguido dos anticonvulsivos. Considerando os fármacos individualmente, tem-se em ordem decrescente de risco: o DCF, TCS, CMZ, SER, IBU e DZP; todos classificados como R50 (muito tóxicos aos organismos aquáticos). Além de ter sido o fármaco mais detectado nas águas superficiais brasileiras, foi observado na caracterização de risco da mistura que o DCF foi o fármaco com o maior potencial em oferecer risco ao ambiente aquático.

Os compostos desreguladores endócrinos se mostraram determinantes na caracterização do risco ambiental e foram responsáveis por um incremento nos níveis de risco de aproximadamente 22% nos cursos d'água, sendo os hormônios EE2 e E2 consideravelmente mais tóxicos que BPA e NP.

Constatou-se que 38% corpos hídricos estudados foram classificados como "risco alto" ($HI > 1,0$).

O fato de não ter sido caracterizado o risco associado aos compostos de interesse para determinados corpos hídricos não implica necessariamente na ausência deste no ambiente aquático natural, visto que este consiste em uma mistura complexa, onde encontra-se uma vasta gama de compostos, tais como pesticidas e metais.

7. REFERÊNCIAS

ADEEL, M. *et al.* Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. **Environment International**, v. 99, p. 107–119, 2017.

AHERNE, G.W., HARDCASTLE, A., NIELD, A.H., Cytotoxic drugs and the aquatic environment: estimation of bleomycin in river and water samples, **J. Pharm.Pharmacol.** 42, 741–742. 1990.

ALMEIDA, C. A. A. *et al.* Determination of the psychoactive drugs carbamazepine and diazepam in hospital effluent and identification of their metabolites. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 21, p. 17192–17201, 2015.

ANDREOZZI, R. *et al.* Antibiotics in the environment: Occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. **Environmental Science and Technology**, v. 38, n. 24, p. 6832–6838, 2004.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico**: Edição Comemorativa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. 2021.

AQUINO, S. F. DE; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. DE L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: Revisão da literatura. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187–204, 2013.

ARCADIS SCHWEIZ LTD, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. **Sulfamethoxazole – Reproduction test with *Daphnia magna***. ACH study no. A21-00758. 2021.

AZEVEDO, T. DOS S. **Remoção de desreguladores endócrinos em água de abastecimento**. Orientadora: Ann Honor Mounteer. Coorientadora: Renata de Oliveira Pereira. 91 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil. Universidade Federal de Viçosa, 2019.

BASTOS, R. V. **Estudo da degradação do antibiótico sulfametoxazol em solução aquosa por fotólise**. Orientador: Antônio Carlos Silva Costa Teixeira. 98 f. Dissertação (Mestrado). Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. 2012.

BEREKETOGLU, C.; PRADHAN, A.; OLSSON, P. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause male-biased sex differentiation in zebrafish. **Aquatic Toxicology**, v. 223, n. September 2019, 2020.

BERGAMASCO, A. M. *et al.* Bioluminescent yeast estrogen assay (BLYES) as a sensitive tool to monitor surface and drinking water for estrogenicity. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 13, n. 11, p. 3288–3293, 2011.

BHAGAT, J. *et al.* A comprehensive review on environmental toxicity of azole compounds to fish. **Chemosphere**, v. 262, p. 128335, 2021.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e conseqüências. **Quimica Nova**, v. 30, n. 3, p. 651–666, 2007.

BRANDT, E. M. F. **Avaliação Da Remoção De Fármacos E Desreguladores Endócrinos Em Sistemas Simplificados De Tratamento De Esgoto (Reatores Uasb Seguidos De Pós-Tratamento)**. Orientador: Carlos Augusto de Lemos Chernicharo. Co-orientador: Sérgio Francisco de Aquino. 143 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal De Minas Gerais Programa De Pós-Graduação Em Saneamento, Meio Ambiente E Recursos Hídricos. Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

BRENNAN S.J., BROUGHAM CA, ROCHE JJ, FOGARTY AM. Multi-generational effects of four selected environmental oestrogens on *Daphnia magna*. **Chemosphere**. v. 64, n.1, p. 49-55. Jun 2006.

BRUN, G. L. *et al.* Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 25, n. 8, p. 2163–2176, 2006.

CALDAS, S. S. *et al.* Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: Method development and survey. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 8, p. 5855–5863, 2013.

CALDWELL, D. J. *et al.* Derivation of an aquatic predicted no-effect concentration for the synthetic hormone, 17 α -ethinyl estradiol. **Environmental Science and Technology**, v. 42, n. 19, p. 7046-54. out. 2008.

CAMPANHA, M. B. *et al.* A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936–7947, 2015.

CAPDEVIELLE, M. *et al.* Consideration of Exposure and Species Sensitivity of Triclosan in the Freshwater Environment. **Integr. Environ. Assess. Manag.** V. 4, n.1, p.15-23. Jan. 2008.

CARLSSON, C. *et al.* Are pharmaceuticals potent environmental pollutants?. Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. **Science of the Total Environment**, v. 364, n. 1–3, p. 67–87, 2006.

CASTRO, F. J. DE *et al.* Ecotoxicological assessment of four pharmaceuticals compounds through acute toxicity tests. **Mundo da Saude**, v. 38, n. 1, p. 51–55, 2014.

CHAPMAN, P. M. Whole effluent toxicity testing-usefulness, level of protection, and risk assessment: Annual Review. **Environmental Toxicology and Chemistry**. v. 19, n. 1, p. 3–13, 2000.

CHOW, W. S.; CHAN, W. K. L.; CHAN, K. M. Toxicity assessment and vitellogenin expression in zebrafish (*Danio rerio*) embryos and larvae acutely exposed to bisphenol A, endosulfan, heptachlor, methoxychlor and tetrabromobisphenol A. **Journal of Applied Toxicology**, v. 33, n. 7, p.670-678, 2013.

CHEN, M. Y.; IKE, M.; FUJITA, M. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. **Environmental Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 80–86, 2002.

CHRISTENSEN, A. M. *et al.* Probabilistic environmental risk characterization of pharmaceuticals in sewage treatment plant discharges. **Chemosphere**, v. 77, n. 3, p. 351–358, 2009.

CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. **Toxicology Letters**, v. 142, n. 3, p. 185–194, 2003.

CLEUVERS, M. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. **Chemosphere**, v. 59, n. 2, p. 199–205, 2005.

CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 59, n. 3, p. 309–315, 2004.

CLUBBS R.L., BROOKS B.W. Daphnia magna responses to a vertebrate estrogen receptor agonist and an antagonist: a multigenerational study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. V. 6, n.3, p. 385-98, Jul.2007.

CONSTANTINO, V. M. *et al.* Storage and disposal of pharmaceuticals at home: A systematic review. **Ciencia e Saude Coletiva**. Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva, fev. 2020.

CORRÊA, J. M. M. *et al.* Occurrence of contaminants of emerging concern in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil: seasonal changes and risk assessment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 23, p. 30242–30254, 1 jun. 2021.

CUNHA, D. L. DA *et al.* Ocorrência e remoção de estrogênios por processos de tratamento biológico de esgotos. **Revista Ambiente e Agua**, v. 12, n. 2, p. 249–262, 2017.

GONZÁLEZ-NARANJO, V.; BOLTES, K. Toxicity of ibuprofen and perfluorooctanoic acid for risk assessment of mixtures in aquatic and terrestrial environments. **International Journal of Environmental Science and Technology**, v. 11, n. 6, p. 1743–1750, 2014.

D'ASCENZO, G. *et al.* Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. **Science of the Total Environment**, v. 302, n. 1–3, p. 199–209, 2003.

DE LIGUORO, M. *et al.* Sublethal effects of trimethoprim on four freshwater organisms. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 82, p. 114–121, ago. 2012.

DHILLON, G.S.; KAUR, S., PULICHARLA, R. *et al.*, Triclosan: Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. V. 12, p. 5657-5684. 2015.

DZIALOWSKI, E.M., TURNER, P.K., BROOKS, B.W. Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in Daphnia magna, **Arch. Env-iron. Contam. Toxicol.** 50, 503–510.2006.

ERLER, C.; NOVAK, J. Bisphenol a exposure: Human risk and health policy. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 25, n. 5, p. 400–407, 2010.

ESCHER *et al.* In vitro assessment of modes of toxic action of pharmaceuticals in aquatic life. **Environ Sci Technol.** V. 39, p. 3090-3100, 2005.

EUROPEAN COMMISSION. **Technical Guidance Document On Risk Assessment For Existing Substances.** Part 2. 2003.

EWG. **Environmental Working Group.** Skin Deep Database. (<http://www.ewg.org>). 2009.

FAZOLO, A. *et al.* Assessment of Conventional Full-Scale Treatment for the Removal of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals Present in the Tibagi River (Paraná State, Brazil). **Frontiers in Environmental Science**, v. 9, 2 set. 2021.

FERRARI, B. *et al.* Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 55, n. 3, p. 359–370, 2003.

FERRARI, B., MONS, R., VOLLAT, B., FRAYSSE, B., PAXÉUS, N., LO GIUDICE, R., POLLIO, A., GARRIC, J. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? **Environ Toxicol Chem.** V. 23, n. 5, p.1344–1354. 2004.

FERRARI, BENO. *et al.* Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? **Environmental Toxicology and Chemistry.** v. 23, n.5, p.1344-54. Mai. 2004

FLAHERTY, C. M.; DODSON, S. I. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. **Chemosphere**, v. 61, n. 2, p. 200–207, 2005.

FLIPPIN, J. L.; HUGGETT, D.; FORAN, C. M. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. **Aquatic Toxicology**, v. 81, n. 1, p. 73–78, 2007.

FRAYSSE, B.; GARRIC, J. Prediction and experimental validation of acute toxicity of β -blockers in *ceriodaphnia dubia*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 24, n. 10, p. 2470, 2005.

FREITAS, J. A. B. *et al.* Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. **Revista Intertox de Toxicologia Risco Ambiental e Sociedade** · v. 10, n. 3, p. 134-154, Out. 2017.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova.** V.30, n. 3, Jun. 2007.

GOTHWAL, R.; SHASHIDHAR, T. Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. **Clean - Soil, Air, Water**, v. 43, n. 4, p. 479–489, 2015.

GRAFF, L.P., ISNARD, P., CELLIER, J., BASTIDE, CAMBON J.P., NARBONNE J.F., BUDZINSKI, H., VASSEUR, P. Toxicity of chemicals to microalgae in river and in standard waters. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 22, n. 6, p. 1368-1379. Jun. 2003.

GUÉRIT, I. *et al.* Environmental risk assessment: A critical approach of the European TGD in an in situ application. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 71, n. 1, p. 291–300, 2008.

HAGGARD, D.E., NOYES, P.D., WATERS, K.M., TANGUAY, R.L. Transcriptomic and phenotypic profiling in developing zebrafish exposed to thyroid hormone receptor agonists. **Reproductive toxicology**. V. 77, p. 80-93. 2018.

HALLING-SØRENSEN, B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 731–739, 2000.

HAN, G. H.; HUR, H. G.; KIM, S. D. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 25, n. 1, p. 265–271, 2006.

HECKMANN, L. H. *et al.* Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. **Toxicology Letters**, v. 172, n. 3, p. 137–145, 2007.

HENRIQUES, J. F. *et al.* Effects of the lipid regulator drug gemfibrozil: A toxicological and behavioral perspective. **Aquatic Toxicology**, v. 170, p. 355–364, 2016.

HENRY, T. B. *et al.* Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *ceriodaphnia dubia*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 23, n. 9, p. 2229, 2004.

HENSCHER, K.P., WENZEL, A., DIEDRICH, M., FLIEDNER, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals, **Regul. Toxicol. Pharm.** 25, 220–225. 1997.

HOLBECH, H., KINNBERG, K., PETERSEN, G.I., JACKSON, P., HYLLAND, K., NORRGREN, L., AND BJERREGAARD, P. Detection of endocrine disrupters: Evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT). Comparative biochemistry and physiology. **Toxicology & pharmacology: CBP**. V. 144, n.1, p. 57-66. 2006.

IQVIA . **The Global Use of Medicines 2022: Outlook to 2026**. IQVIA Institute for Human Science. Parsippany, NJ. United States. 66p. 2022. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>> .

ISIDORI, M. *et al.* Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. **Science of the Total Environment**, v. 348, n. 1–3, p. 93–101, 2005.

ISIDORI, M., NARDELLI, A., PASCARELLA, L., RUBINO, M., PARRELLA, A. Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organism. **Environ.Int.** 33, 635–641. 2007.

JARDIM, W. F. *et al.* An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. **Separation and Purification Technology**, v. 84, p. 3–8, 2012.

JONES, O. A. H.; VOULVOULIS, N.; LESTER, J. N. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. **Water Research**, v. 36, n. 20, p. 5013–5022, 2002.

KAZA, M.; NAŁĘCZ-JAWECKI, G.; SAWICKI, J. The toxicity of selected pharmaceuticals to the aquatic plant *Lemna minor*. **Fresenius Environmental Bulletin**, v. 16, n. 5, p. 524–531, 2007.

KEITER S, *et al.* Long-term effects of a binary mixture of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and bisphenol A (BPA) in zebrafish (*Danio rerio*). **Aquat Toxicol.** V. 15; p. 118-119. Ago. 2012.

KIM, Y. *et al.* Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. **Environment International**, v. 33, n. 3, p. 370–375, 2007.

KOPF W. Wirkung endokriner SToffe in Biotests mit Wasserorganismen. Vortrag bei der 50. Factagung des BAy. LA für Wasserwirtschaft: **Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser (abstract) in German** p. 82-100, 1995.

KUMAR, A.; PAL, D. Antibiotic resistance and wastewater: Correlation, impact and critical human health challenges. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, n. 1, p. 52–58, 2018.

KUSK, K.O., CHRISTENSEN A.M., NYHOLM N. Algal growth inhibition test results of 425 organic chemical substances. **Chemosphere.** V. 204, p. 405-412. Ago. 2018.

KUSTER, M. *et al.* Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). **Journal of Hydrology**, v. 358, n. 1–2, p. 112–123, 2008.

LAMEIRA, V. (2012) **Study of ecotoxicological effects of paracetamol and dipyron sodium drugs to aquatic organisms** (In Portuguese). Orientador: Maria Beatriz Bohrer Morel. Tese (Doutorado), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo, 2012.

LE PAGE, G. *et al.* Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. **Environment International**, v. 109, n. September, p. 155–169, 2017.

LILIUS, H.; ISOMAA, B.; HOLMSTRÖM, T. A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes and *Daphnia magna*. **Aquatic Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 47–60, 1994.

LIMA, D. R. S. *et al.* Fármacos e desreguladores endócrinos em águas Brasileiras: Ocorrência e técnicas de remoção. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 22, n. 6, p. 1043–1054, 2017.

LIN, L.L., JANZ, D.M. Effects of binary mixtures of xenoestrogens on gonadal development and reproduction in zebrafish. **Aquatic Toxicology**, V. 80, n. 4, p. 382-395, 2006.

LINDBERG, R. H. *et al.* Behavior of fluoroquinolones and trimethoprim during mechanical, chemical, and active sludge treatment of sewage water and digestion of sludge. **Environmental Science and Technology**, v. 40, n. 3, p. 1042–1048, 2006.

LOCATELLI, M. A. F.; SODRÉ, F. F.; JARDIM, W. F. Determination of antibiotics in brazilian surface waters using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 60, n. 3, p. 385–393, 2011a.

LÓPEZ-DOVAL, J. C. *et al.* Nutrients, emerging pollutants and pesticides in a tropical urban reservoir: Spatial distributions and risk assessment. **Science of the Total Environment**, v. 575, p. 1307–1324, 2017.

LORES, M.; *et al.* Confirmation of the formation of dichlorodibenzo-p-dioxin in the photodegradation of triclosan by photo-SPME. Short Communication. **Anal. Bioanal. Chem.**, 381, p.1294-1298, 2005.

LÜTZHØFT, H.H.; HALLING-SØRENSEN, B.; JØRGENSEN, S.E. Algal toxicity of antibacterial agents applied in danish fish farming. **Arch. Environ. Contam. Toxicol.**36, 1–6. 1999.

MARTINI, G. DE A. *et al.* Emerging contaminant occurrence and toxic effects on zebrafish embryos to assess the adverse effects caused by mixtures of substances in the environment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 16, p. 20313–20329, 2021.

MINGUEZ, L. *et al.* Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action? **Chemosphere**, v. 108, p. 314–319, 2014.

MONTAGNER, C. C. *et al.* Caffeine as an indicator of estrogenic activity in source water. **Environmental Sciences: Processes and Impacts**, v. 16, n. 8, p. 1866–1869, 2014a.

MONTAGNER, C. C. *et al.* Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of São Paulo, Brazil-the need for regulatory actions. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, n. 3, p. 1850–1858, 2014b.

MOREIRA, D. S. *et al.* Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. **Environmental Technology**, v. 30, n. 10, p. 1041–1049, 2009.

MOREIRA, M. *et al.* Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESI-LC-IT-TOF/MS). **Environmental Technology**, v. 32, n. 12, p. 1409–1417, 2011.

MU, X. *et al.* Covert signal disruption: Anti-ecdysteroidal activity of bisphenol A involves cross talk between signaling pathways. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 24, n. 1, p. 146–152, 2005.

NASH, J. P. *et al.* Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of the Pharmaceutical Ethynylestradiol Causes Reproductive Failure in Fish. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 17, p. 1725–1733, dez. 2004.

NCBI. PubChem, 2022. Open Chemistry Database. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>.

NIMESULIDA É TÓXICA PARA O FÍGADO E JÁ FOI PROIBIDA EM VÁRIOS PAÍSES. Veja, [online], 11 de setembro 2018. Disponível em: < <https://veja.abril.com.br/saude/nimesulida-e-toxica-para-o-figado-e-ja-foi-proibida-em-varios-paises/> > .

NORTON, S. B. *et al.* A framework for ecological risk assessment at the EPA. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 11, n. 12, p. 1663–1672, 1992.

NOTOX B.V., on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. **Fresh Water Algal Growth Inhibition Test with Sulfamethoxazole.** NOTOX study no. 180045. 1996.

NOTOX B.V., on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. **Acute Toxicity Study in Daphnia magna with Sulfamethoxazole.** NOTOX study no. 179966. 1996.

OEHLMANN, J. *et al.* Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (mollusca: gastropoda) in the laboratory. Part II: Triphenyltin as a xeno-androgen. **Ecotoxicology**, v. 9, n. 6, p. 383–397, 2000.

OGGIER, D. M. *et al.* Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in zebrafish danio rerio. **Environmental Science and Technology**, v. 44, n. 19, p. 7685–7691, 2010.

OLIVEIRA, R. *et al.* Effects of oxytetracycline and amoxicillin on development and biomarkers activities of zebrafish (Danio rerio). **Environ. Toxicol. Pharmacol.** 2013,36, 903–912.

ORVOS, D. R. *et al.* Aquatic toxicity of triclosan. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 21, n. 7, p. 1338–1349, 2002.

OVERTURF, M. D. *et al.* Early life-stage toxicity of eight pharmaceuticals to the fathead minnow, pimephales promelas. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 62, n. 3, p. 455–464, 2012.

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

PERRODIN, Y. *et al.* Ecological risk assessment of urban and industrial systems: A review. **Science of the Total Environment**, 15 nov. 2011.

PERRON, M.C., JUNEAU, P. Effect of endocrine disruptors on photosystem II energy fluxes of green algae and cyanobacteria. **Environmental Research**. V. 11, n. 4, p. 520-529. Maio 2011.

POSTHUMA, L.; SUTER II, G. W.; T, T. P. **Species Sensitivity Distributions in Ecotoxicology**. 1 ed. CRC Press. 2001.

QUADRA, G. R. *et al.* Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 2, p. 1200–1218, 2017.

QUEIRÓS, J.; MAGALHÃES, Â.; MEDINA, J. L. Desruptores endócrinos: sinais do tempo. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 1, p. 31–36, 2006.

RICHARDSON, M.L., BOWRON, J.M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, **J. Pharm. Pharmacol.** V. 37, p. 1–12. 1985.

RODRIGUES, K. L. T. *et al.* Chemometric approach to optimize the operational parameters of ESI for the determination of contaminants of emerging concern in aqueous matrices by LC-IT-TOF-HRMS. **Microchemical Journal**, v. 117, p. 242–249, 2014.

SANDERSON, H. *et al.* Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. **Toxicology Letters**, v. 144, n. 3, p. 383–395, 15 out. 2003.

SANDERSON, H. *et al.* Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: Antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. **Toxicology**, v. 203, n. 1–3, p. 27–40, 2004.

SANTOS, L. H. M. L. M. *et al.* Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1–3, p. 45–95, 2010.

SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - SCMED. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019/20**. p. 84, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmec/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>

SILVA, N. C. **EFEITOS ASSOCIADOS A MICROPOLUENTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE EM CORPO HÍDRICO DE UM MUNICÍPIO DE MÉDIO PORTE**. Orientador: Ann Honor Mounteer. Coorientadora: Déborah Neide de Magalhães. 120 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil. Universidade Federal de Viçosa, 2018.

SODRÉ, F. F. *et al.* Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 2, n. 2, p. 187–196, 2007.

STENGEL D, ZINDLER F, BRAUNBECK T. An optimized method to assess ototoxic effects in the lateral line of zebrafish (*Danio rerio*) embryos. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.** V. 193, p.18-29. Mar. 2017.

STUMPF, M. *et al.* Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1–2, p. 135–141, 1999.

TEIXEIRA, L. C. G. M. *et al.* Occurrence and removal of drugs and endocrine disruptors in the Bolonha Water Treatment Plant in Belém/PA (Brazil). **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 193, n. 5, maio 2021.

THOMAS, K. V. *et al.* Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **Journal of the American Water Resources Association**, v. 50, n. 2, p. 302–308, 2014.

TRIEBSKORN, R., CASPER, H., SCHEIL, V., SCHWAIGER, J. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). **Anal. Bioanal. Chem.** V. 387, p. 1405–1416. 2007.

USEPA (1998) **Guidelines for Ecological Risk Assessment**. Report No. EPA/630/R-95/002F, USEPA, Washington DC.

VAISHNAVI, P. R. *et al.* Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug use pattern using World Health Organization indicators: A cross-sectional study in a tertiary care teaching hospital of Chhattisgarh.” **Indian journal of pharmacology**. vol. 49, n. 6, p. 445-450. 2017.

VAN DEN BELT. Effects of 17-alpha-ethinyl estradiol in a partial life cycle test with zebra fish *Danio rerio*: effects on growth, gonads and female reproductive success. **Sci Total Environ.** V. 309, p. 127-137. 2003.

VAN DEN BRANDHOF, E. J.; MONTFORTS, M. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 73, n. 8, p. 1862–1866, 2010.

VESTEL, J. *et al.* Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 5, p. 1201–1212. Maio 2016.

VILLA, S.; FINIZIO, A.; VIGHI, M. Pesticide Risk Assessment In A Lagoon Ecosystem. Part I: Exposure Assessment. **Environmental Toxicology And Chemistry**. v. 22, n. 4, p. 928-35. Abr. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Essential medicines and health products**. Geneva: WHO; 2017. [acessado 2017 Ago 14]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/>

YAN, Z., LU, G., YE, Q., LIU, J. Long-term effects of antibiotics, norfloxacin, and sulfamethoxazole, in a partial life-cycle study with zebrafish (*Danio rerio*): effects on growth, development, and reproduction. **Environ Sci Pollut Res Int.** v. 23, n. 18, p. 18222–8. 2016.

YANG, M. *et al.* Growth inhibition and coordinated physiological regulation of zebrafish (*Danio rerio*) embryos upon sublethal exposure to antidepressant amitriptyline. **Aquatic Toxicology**, v. 151, p. 68–76, 2014.

ZAGATTO, P. A.; BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia Aquática Princípios e Aplicações**. São Carlos: RiMa, 2^a ed., 486 p. 2008.

ZHANG, Y.; GEISSEN, S. U.; GAL, C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. **Chemosphere**, v. 73, n. 8, p. 1151–1161, 2008.

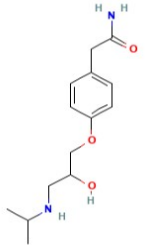
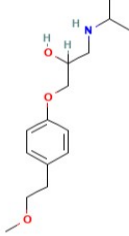
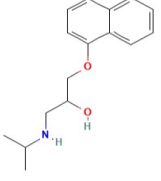
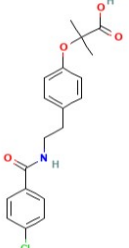
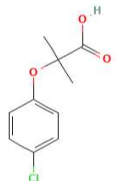
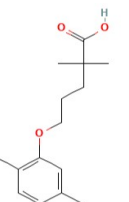
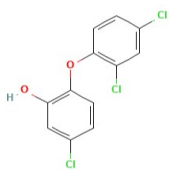
ZHANG, X.; GONG, Z. Fluorescent Transgenic Zebrafish Tag(nkx2.2a:mEGFP) Provides a Highly Sensitive Monitoring Tool for Neurotoxins. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 2013.

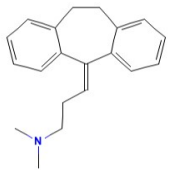
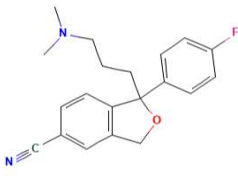
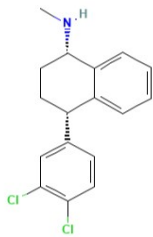
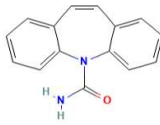
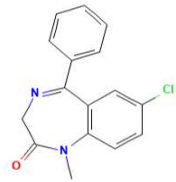
ZUCCATO, E., *et al.* Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control, **Environ. Sci. Pollut. Res.** V. 13, p. 15–21. 2006.

APÊNDICE A – INFORMAÇÕES QUÍMICAS DOS COMPOSTOS ESTUDADOS.

GRUPO	COMPOSTO	CAS	FÓRMULA MOLECULAR	NOME IUPAC	ESTRUTURA	Peso molecular (g mol ⁻¹)	Log Kow
DESREGULADORES ENDÓCRINOS	17- α -etinilestradiol (EE2)	57-63-6	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	17 – etinil -13 -metil – 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17 – decalhydro – 6H-cyclopent a [a]phenanthrene – 3, 17 - diol		296,4	4,2
	17- β -estradiol (E2)	50-28-2	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	(8R,9S,13S,14S,17S)-13-methyl-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol		272,4	4
	4-n-nonilfenol (NP)	104-40-5	C ₁₅ H ₂₄ O	4-nonylphenol		220,35	5,76
	Bisfenol A (BPA)	80-05-7	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	4-[2-(4-hydroxyphenyl)propan-2-yl]phenol		228,29	3,32
	Estrona (E1)	53-16-7	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	3-hydroxyestra- 1,3,5(10)- tirene – 3, 17-diol		270,4	3,13
ANTINFLAMATÓRIOS	Diclofenaco (DCF)	15307-86-5	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂	2-[2-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid		296,14	4,51
	Ibuprofeno (IBU)	15687-27-1	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	α - Metil4-(2-metilformil)- acido benzoacetico		206,28	3,97
	Naproxeno (NPX)	22204-53-1	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid		230,26	3,18

GRUPO	COMPOSTO	CAS	FÓRMULA MOLECULAR	NOME IUPAC	ESTRUTURA	Peso molecular (g mol ⁻¹)	Log Kow
ANTIBIÓTICOS	Amoxicilina (AMX)	26787-78-0	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	2S,5R,6R)- 6-(((2R)-2-amino- 2-(4-hydroxyphenyl)- acetyl)amino)- 3,3- dimethyl- 7-oxo- 4-thia- 1 azabicyclo[3.2.0]heptane- 2- carboxylic acid)		365,4	0,87
	Ciprofloxacino (CIP)	85721-33-1	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid		331,33	
	Norfloxacino (NOR)	70458-96-7	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid		319,331	0,46
	Sulfametoxazol (SMX)	723-46-6	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	4-amino-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzenesulfonamide		253,279	0,89
	Trimetoprima (TMP)	738-70-5	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine		290,32	0,91
ANTI-ALÉRGICO	Cimetidina (CIM)	51481-61-9	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ S	1-cyano-2-methyl-3-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylsulfanyl]ethyl]guanidine		252,34	0,4
	Ranitidine (RAN)	82530-72-1	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	(E)-1-N'-[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl)methylsulfanyl]ethyl]-1-N-methyl-2-nitroethene-1,1-diamine		314,404	1,93
ANALGÉSICOS	Acetaminofeno ou Paracetamol (PAR)	103-90-2	C ₈ H ₉ NO ₂	N-(4-hydroxyphenyl)acetamide		151,16	0,46
	Ácido acetilsalicílico (AAS)	50-78-2	C ₉ H ₉ NO ₄	6-acetyl-6-hydroxycyclohexa-2,4-diene-1-carboxylic acid		180,16	1,19

GRUPO	COMPOSTO	CAS	FÓRMULA MOLECULAR	NOME IUPAC	ESTRUTURA	Peso molecular (g mol ⁻¹)	Log Kow
BETA BLOQUEADORES	Atenolol (ATN)	29122-68-7	C14H22N2O3	2-[4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]acetamide		266,34	0,16
	Metoprolol (MET)	51384-51-1	C15H25NO3	1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol		267,364	1,88
	Propranolol (PRO)	525-66-6	C16H21NO2	1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol		259,34	3,48
CONTROLADORES LIPÍDICOS	Bezafibrato (BEZ)	41859-67-0	C19H20ClNO4	2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]ethyl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid		361,82	1,59
	Ácido Clofibrato (ACF)	882-09-7	C10H11ClO3	2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoic acid		214,64	2,57
	Gemfibrozil (GEN)	25812-30-0	C15H22O3	5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid		250,333	4,77
ANTIFÚNGICO	Triclosan (TCS)	3380-34-5	C12H7Cl3O2	5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol		289,54	4,76

GRUPO	COMPOSTO	CAS	FÓRMULA MOLECULAR	NOME IUPAC	ESTRUTURA	Peso molecular (g mol ⁻¹)	Log Kow
ANTIDEPRESSIVOS	Amitriptyline (AMI)	50-48-6	C20H23N	<i>N,N</i> -dimethyl-3-(2-tricyclo[9.4.0.03,8]pentadeca-1(15),3,5,7,11,13-hexaenyldene)propan-1-amine		277,4	4,92
	Citalopram (CIT)	59729-33-8	C20H21FN2O	1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-3 <i>H</i> -2-benzofuran-5-carbonitrile		324,4	3,74
	Sertraline (SER)	79617-96-2	C17H17Cl2N	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(3,4-dichlorophenyl)- <i>N</i> -methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine		306,2	5,51
ANTICONVULSIVOS	Carbamazepina (CMZ)	298-46-4	C15H12N2O	benzo[b][1]benzazepine-11-carboxamide		236,269	2,45
	Diazepam (DZP)	439-14-5	C16H13ClN2O	7-chloro-1-methyl-5-phenyl-3 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one		284,7	2,82

Fonte: PubChem (NCBI, 2022)

APÊNDICE B - DADOS ECOTOXICOLÓGICOS, CÁLCULO DA PNEC E CLASSIFICAÇÃO PRELIMINAR DE RISCO.									
Grupo	Composto	Taxon	Espécie	Endpoint	Concentração (mg.L ⁻¹)	Fonte	Fator de Avaliação	PNEC (mg.L ⁻¹)	Classificação preliminar
DESREGULADORES ENDÓCRINOS	17- α -etinilestradiol (EE2)	Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50	12,4	Escher <i>et al.</i> (2005)	1000	0,0124	R51 e 53
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 24h	6,4	Kopf (1995)	1000	0,0064	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	LC50	1,7	Schäfers <i>et al.</i> (2006)	1000	0,0017	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC	0,5	Clubbs e Brooks (2007)	50	0,01	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,000001	Van den Belt <i>et al.</i> (2003)	50	0,00000002	
	17- β -estradiol (E2)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 48h	9,6	Kusk, Christensen e Nyholm (2018)	1000	0,0096	R51 e 53
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	2,87	Brennan <i>et al.</i> (2006)	1000	0,00287	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	EC50 4,75d	2,14	Haggard <i>et al.</i> (2018)	1000	0,00214	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	4	Perron e Juneau (2011)	10	0,4	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC	0,6	Brennan <i>et al.</i> (2006)	10	0,06	
	4-n-nonilfenol (NP)	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,0000048	Nash <i>et al.</i> (2004)	10	0,00000048	R50 e 53
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 72h	0,53	Graff <i>et al.</i> (2003)	1000	0,00053	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	0,13	Brennan <i>et al.</i> (2006)	1000	0,00013	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	EC50 4d	0,28	Stengel <i>et al.</i> (2017)	1000	0,00028	
	Bisfenol A (BPA)	Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	0,025	Baer e Owens (1999)	50	0,0005	R51 e 53
		Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC 240d	0,01	Lin e Janz (2006)	50	0,0002	
		Alga	<i>R. subcapitat</i>	EC50 3d	7,72	Debenest <i>et al.</i> (2010)	1000	0,00772	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50	10,2	Alexander <i>et al.</i> (1985c) apud EU (2010)	1000	0,0051	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	EC50 4d	5,246	Chow, Chan e Chan (2013)	1000	0,002623	
	Estrona (E1)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	0,2	Keiter <i>et al.</i> (2012)	10	0,01	R53*
Crustáceo		<i>D. magna</i>	NOEC 21d	0,8	Brennan <i>et al.</i> (2006)	10	0,04		
Alga		<i>R. subcapitata</i>	NOEC	2,61	Debenest <i>et al.</i> (2010)	10	0,1305		
Peixe		<i>D. rerio</i>	NOEC 316d	0,2	Keiter <i>et al.</i> (2012)	10	0,01		
Alga		<i>D. rerio</i>	NOEC 40d	0,0000355	Holbech <i>et al.</i> (2006)	100	3,55E-07		
ANTIBIÓTICOS	Amoxicilina (AMX)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 72h	213	Lee <i>et al.</i> (2021)	1000	0,213	NT
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 (48h)	>1000	Lee <i>et al.</i> (2021)	1000	1	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	EC50 48h	132,4	Oliveira <i>et al.</i> (2013)	1000	0,1324	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC 7d	250	Lützhøft <i>et al.</i> (1999)	10	25	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	27,2	Lee <i>et al.</i> (2021)	10	2,72	
		Peixe	<i>O. latipes</i>	NOEC 30d	1,37	Oliveira <i>et al.</i> (2013)	10	0,137	
	Ciprofloxacino (CIP)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC 50	2,97	Halling-Sorensen <i>et al.</i> (2000)	1000	0,00297	R51
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50	65,3	Martins <i>et al.</i> 2012 apud Le Page <i>et al.</i> (2017)	1000	0,0653	
		Peixe	<i>P. promelas</i>	LC50	>2	Robinson <i>et al.</i> (2005) apud Le Page <i>et al.</i> (2017)	1000	0,002	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	<5	Yang <i>et al.</i> (2008) apud Le Page <i>et al.</i> (2017)	10	0,5	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC	5,19	Martins <i>et al.</i> 2012 apud Le Page <i>et al.</i> (2017)	10	0,519	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	<0,78	Załęska-Radziwiłł <i>et al.</i> (2011) apud Le Page <i>et al.</i> (2017)	10	0,078	
	Norfloxacino (NOR)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50	16,6	Eguchi <i>et al.</i> (2004)	1000	0,0166	R52
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	LC50	73	Kergaravat <i>et al.</i> (2021)	1000	0,073	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	4,01	Eguchi <i>et al.</i> (2004)	50	0,0802	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC	2,5	Kergaravat <i>et al.</i> (2021)	50	0,05	
	Sulfametoxazol (SMX)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 72h	0,81	Notox (1996a)	1000	0,00081	R50
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	75	Notox (1996b)	1000	0,075	
		Peixe	<i>O. latipes</i>	EC50 96h	562,5	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,5625	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC 96h	0,09	Ferrari <i>et al.</i> (2004)	10	0,009	
Crustáceo		<i>D. magna</i>	NOEC 21d	0,625	Arcadis Schweiz LTD (2021)	10	0,0625		
Peixe		<i>D. rerio</i>	NOEC 150d	0,02	Yan <i>et al.</i> (2016)	10	0,002		
Trimetoprima (TMP)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC 50	110	Halling-Sorensen <i>et al.</i> (2000)	1000	0,11	NT	
	Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	123	Halling-Sorensen <i>et al.</i> (2000)	1000	0,123		
	Peixe	<i>O. latipes</i>	EC50 96h	> 100	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,10		
	Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	25,5	Eguchi <i>et al.</i> (2004)	10	2,55		
	Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC	3,12	De Liguoro <i>et al.</i> (2012)	10	0,312		
CONTROLADORES LIPÍDICOS	Bezafibrato (BEZ)	Peixe	<i>P. reticulata</i>	NOEC	25	De Liguoro <i>et al.</i> (2012)	10	2,5	R52
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC 7 d	0,023	Isidori <i>et al.</i> (2007)	100	0,0002	
	Ácido Clofibrato (ACF)	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	EC50 48 h	75,79	Isidori <i>et al.</i> (2007)	1000	0,0758	R52
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50 72h	115	Cleuvers (2003)	1000	0,1150	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	72	Cleuvers (2003)	1000	0,0720	
		Peixe	peixe	LC50 96h	308	ECOSAR	1000	0,3080	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC 96h	0,075	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0075	
	Genfibrozila (GEN)	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC 7d	0,00064	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0001	R50 e R53
		Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC 10d	0,0007	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0001	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 72h	15,19	Isidori <i>et al.</i> (2007)	1000	0,0152	
Crustáceo		<i>C. dubia</i>	EC50 7d	0,53	Isidori <i>et al.</i> (2007)	1000	0,0005		
Peixe		<i>D. rerio</i>	LC50 96h	11,01	Henriques <i>et al.</i> (2015)	1000	0,0110		
Alga		<i>R. subcapitata</i>	NOEC 72h	3,125	Isidori <i>et al.</i> (2007)	10	0,3125		
	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC 7d	0,078	Isidori <i>et al.</i> (2007)	10	0,0078		
	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC 120h	6	Henriques <i>et al.</i> (2015)	10	0,6000		

Grupo	Composto	Taxon	Espécie	Endpoint	Concentração (mg.L ⁻¹)	Fonte	Fator de Avaliação	PNEC (mg.L ⁻¹)	Classificação preliminar
BETA BLOQUEADORES	Atenolol (ATN)	Alga	<i>P.subcapitata</i>	EC50	110	Yamamoto <i>et al.</i> (2007)	1000	0,1100	R52
		Crustáceo	<i>C. dudia</i>	EC50 48h	33,4	Frayssé e Garric (2005)	1000	0,0334	
		Peixe	<i>O. latipes</i>	LC50 96h	1800	Yamamoto <i>et al.</i> (2007)	1000	1,8000	
		Alga	<i>Lemna gibba</i>	NOEC 7d	320	Cleuvers (2005)	10	32,0	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	8,87	Küster <i>et al.</i> (2010)	10	0,8870	
		Peixe	<i>P. promelas</i>	NOEC 32d	3,2	Brixham Environmental Laboratory (2006)	10	0,32	
	Metoprolol (MET)	Alga	<i>P.subcapitata</i>	EC50	58,3	Brixham Environmental Laboratory (2003)	1000	0,0583	R52
		Crustáceo	<i>C. dudia</i>	EC50 48h	45,3	Frayssé e Garric (2005)	1000	0,0453	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	LC50 96h	167	Toxicon (1992)	1000	0,1670	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 9d	6,15	Dzialowski, Turner e Brooks (2006)	50	0,1230	
		Peixe	<i>O. mykiss</i>	LOEC 21d	0,001	Triebkorn <i>et al.</i> (2007)	50	0,00002	
	Propranolol (PRO)	Alga	<i>P.subcapitata</i>	EC50 96h	0,66	Aherne, Hardcastle e Nield (1990) apud Santos <i>et al.</i> (2010)	1000	0,0007	R50 E R53
		Crustáceo	Dafnídeo	LC50 48h	2,58	ECOSAR	1000	0,0026	
		Peixe	Peixe	LC50 96h	20,2	ECOSAR	1000	0,0202	
		Alga	<i>P.subcapitata</i>	NOEC 96h	0,10	Aherne, Hardcastle e Nield (1990) apud Santos <i>et al.</i> (2010)	10	0,0100	
Crustáceo		<i>C. dudia</i>	NOEC 7d	0,0090	Richardson e Bowron (1985) apud Santos <i>et al.</i> (2010)	10	0,0009		
ANTI-ALÉRGICO	Cimetidina (CIM)	Bactéria	<i>V. fischeri</i>	EC50	375,9	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,376	NT
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	379,7	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,380	
Peixe		<i>O. latipes</i>	EC50 96h	100	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,1		
Ranitidina (RAN)	Crustáceo	Dafnídeo	LC50 48h	5	ECOSAR	1000	0,005	R51	
	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC	0,31	Isidori <i>et al.</i> (2009)	100	0,0031		
ANTIFÚNGICO	Triclosan (TCS)	Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50 96h	0,00446	Orvos <i>et al.</i> (2002)	1000	0,000004	R50 e R53
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	LC50 24h	0,13	Orvos <i>et al.</i> (2002)	1000	0,00013	
		Peixe	<i>P. promelas</i>	LC50 96h	0,26	Orvos <i>et al.</i> (2002)	1000	0,00026	
		Alga	<i>S. subspicatus</i>	NOEC 96h	0,00069	Orvos <i>et al.</i> (2002)	10	0,00007	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC	0,006	Orvos <i>et al.</i> (2002)	10	0,00060	
		Peixe	<i>O. mykiss</i>	NOEC	0,0341	Orvos <i>et al.</i> (2002)	10	0,00341	
ANALGÉSICOS	Acetaminofeno ou Paracetamol (PAR)	Alga	<i>S. subspicatus</i>	EC50 72h	134	Santos <i>et al.</i> 2010 (83)	1000	0,1340	R52
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	30,1	Kim <i>et al.</i> (2007)	1000	0,0301	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	LC50 48h	378	Henschel <i>et al.</i> (1997) apud Santos <i>et al.</i> (2010)	1000	0,3780	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	5,72	Kim <i>et al.</i> (2012)	50	0,1144	
	Ácido acetilsalicílico (AAS)	Peixe	<i>D. rerio (zebra Peixe)</i>	NOEC 96h	5	Zhang <i>et al.</i> (2013)	50	0,1000	R52
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50	106,7	Cleuvers (2004)	1000	0,1067	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	88,1	Cleuvers (2004)	1000	0,0881	
		Peixe	<i>O. latipes</i>	EC50 48h	160	Kim <i>et al.</i> (2008)	1000	0,1600	
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	NOEC	32	Cleuvers (2004)	10	3,2000	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC	75	Cleuvers (2005)	10	7,5000	
ANTICONSULSIVOS	Carbamazepina (CMZ)	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,1	Bereketoglu <i>et al.</i> (2020)	10	0,0100	R50
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50	74	Cleuvers (2003)	1000	0,0740	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	EC50	0,0777	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	1000	0,0001	
		Peixe	<i>P. promelas</i>	LC50	0,862	Overturf <i>et al.</i> (2012)	1000	0,0009	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	0,1	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0100	
	Diazepam (DZP)	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC	0,025	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0025	R50
		Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,025	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0025	
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50 72h	0,607	BMG Engineering (2005)	1000	0,0006	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 24h	4,3	Lilius <i>et al.</i> (1995)	1000	0,0043	
		Peixe	<i>O. mykiss</i>	LC50 96h	84	F. Hoffmann-La Roche Ltd (1981)	1000	0,0840	
Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	0,91	RCC Ltda (2006)	50	0,0182	R50		
Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,273	RCC Ltda (2006)	50	0,0055			

Grupo	Composto	Taxon	Espécie	Endpoint	Concentração (mg.L ⁻¹)	Fonte	Fator de Avaliação	PNEC (mg.L ⁻¹)	Classificação preliminar
ANTIINFLAMATÓRIOS	Diclofenaco (DCF)	Alga	<i>D. Subspicatus</i>	EC50	72	Cleuvers (2003)	1000	0,07200	R50 e R53
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	EC50	0,022704	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	1000	0,00002	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	EC50	5,3	Brandhof e Montforts (2010)	1000	0,0053	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	0,01	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0010	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	NOEC	1	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,1000	
	Ibuprofeno (IBU)	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,4	Ferrari <i>et al.</i> (2003)	10	0,0400	R50 e R53
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	EC50	232,64	Gonzalez-Naranjo e Boltes (2013)	1000	0,2326	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	LC50 48h	132,6	Han <i>et al.</i> (2006)	1000	0,1326	
		Peixe	<i>P. promelas</i>	LC50	0,68	Overturf <i>et al.</i> (2012)	1000	0,0007	
		Alga	<i>R. subcapitata</i>	NOEC	0,01	Brun <i>et al.</i> (2006)	10	0,0010	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	NOEC 21d	20	Han <i>et al.</i> (2006)	10	2,0000	
	Naproxeno (NPX)	Peixe	<i>F. minnow</i>	NOEC	0,68	Overturf <i>et al.</i> (2012)	10	0,0680	R53
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	EC50 72h	625,5	Cleuvers (2004)	1000	0,6255	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 24h	174	Cleuvers (2004)	1000	0,1740	
		Alga	<i>D. subspicatus</i>	NOEC	100	Cleuvers (2004)	10	10,0000	
Crustáceo		<i>D. magna</i>	NOEC	32	Cleuvers (2004)	10	3,2000		
ANTIDEPRESSIVOS	Amitriptilina (AMI)	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC 6d	0,1	Bereketoglu, Pradhan e Olsson (2020)	10	0,0100	R51 e R53
		Bactéria	<i>L. minor</i>	EC50 7d	1,69	Kaza <i>et al.</i> (2007)	1000	0,00169	
		Crustáceo	<i>D. magna</i>	EC50 48h	4,82	Minguez <i>et al.</i> (2014)	1000	0,00482	
		Peixe	<i>D. rerio</i>	LC50 120h	1,4	Yang <i>et al.</i> (2014)	1000	0,0014	
	Citalopram (CIT)	Peixe	<i>D. rerio</i>	NOEC	0,1	Yang <i>et al.</i> (2014)	100	0,001	R51 e R53
		Alga	<i>P. subcaptata</i>	EC50 48h	1,6	Christensen <i>et al.</i> (2007)	1000	0,0016	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	EC50 48h	3,9	HENRY <i>et al.</i> (2004)	1000	0,0039	
	Sertraline (SER)	Crustáceo	<i>C. dubia</i>	LOEC	4	HENRY <i>et al.</i> (2004)	100	0,04	R50 e R53
		Alga	<i>P. subcaptata</i>	EC50 48h	0,049	Christensen <i>et al.</i> (2007)	1000	0,000049	
		Crustáceo	<i>C. dubia</i>	EC50 48h	0,12	HENRY <i>et al.</i> (2004)	1000	0,00012	
Crustáceo		<i>C. dubia</i>	LOEC	0,045	HENRY <i>et al.</i> (2004)	100	0,00045		

Classificação de risco preliminar para o ambiente aquático
R50 – “Muito tóxico para organismos aquáticos”
R50 e R53 – “Muito tóxico para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R51 – “Tóxico para organismos aquáticos”
R51 e 53 - “Tóxico para organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos de longo prazo no ambiente aquático”
R52 – “Nocivo para os organismos aquáticos”
R52 e 53 – “Nocivo para os organismos aquáticos e pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
R53 - “Pode causar efeitos adversos a longo prazo no ambiente aquático”
NT - Não tóxico