

## **AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL RELACIONADO À OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS EM ÁGUAS**

### **Roberta Arlêu Teixeira<sup>(1)</sup>**

Engenheira Sanitarista e Ambiental e Mestre em Tecnologias Sustentáveis pelo Instituto Federal do Espírito Santo. Mestre em Engenharia Civil pela Universidade Federal do Espírito Santo. Doutoranda em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental pelo Instituto de Pesquisas Hidráulicas (IPH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

### **Fabiane Bernardi de Souza**

Engenheira Ambiental e Mestranda em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental pelo Instituto de Pesquisas Hidráulicas (IPH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

### **Viviana Parada Reina**

Engenheira Ambiental e Sanitarista pela Universidad de La Salle (Colômbia). Mestranda em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental pelo Instituto de Pesquisas Hidráulicas (IPH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

### **Éder Cláudio Lima**

Químico pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Mestre em Química pela Universidade de São Paulo. Doutor em Química pela Universidade Federal de São Carlos. Professor do departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### **Antônio Domingues Benetti**

Engenheiro Civil e Mestre em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental pelo Instituto de Pesquisas Hidráulicas (IPH) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutor em Engenharia Ambiental pela Universidade de Cornell (Nova York/Estados Unidos). Professor do Instituto de Pesquisas Hidráulicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Endereço<sup>(1)</sup>:** Av. Bento Gonçalves, 9500 - Agronomia - Porto Alegre - RS - CEP: 90040-060 - Brasil - e-mail: [roberta.arleu@ufrgs.br](mailto:roberta.arleu@ufrgs.br)

## **RESUMO**

Os fármacos junto aos produtos de cuidado pessoal representam 70% dos Contaminantes de Preocupação Emergente (CPEs) presentes nas matrizes aquáticas em todo mundo. Apesar da ampla distribuição e da grande quantidade consumida de fármacos pela população, o conhecimento acerca dos impactos ambientais e à saúde humana, advindos da presença destes compostos em águas superficiais ainda é pouco difundido, o que contribui para a falta de regulação sobre eles. Desta forma, neste trabalho foi realizada uma avaliação do risco ambiental e à saúde da população ocasionado pelas concentrações de fármacos encontradas em águas superficiais em todo mundo. Como resultado, percebeu-se que os fármacos encontrados em maior concentração em água superficial são os antibióticos (Amoxicilina, Azitromicina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Clindamicina, Oxitetraciclina e Tetraciclina), com concentrações que representam risco de aumentar a resistência de bactérias. Para as outras classes de fármacos, o Naproxeno (anti-inflamatório), o Metoprolol e o Propranolol (beta-bloqueadores), a Cafeína (estimulante), a Carbamazepina e a Fluoxetina (medicamentos psiquiátricos) apresentaram concentrações com risco para peixes. Apenas os antibióticos Ciprofloxacina e Oxitetraciclina foram encontrados em concentrações que apresentam risco à saúde humana, no entanto, evidencia-se a falta de estudos que avaliam as concentrações sem efeito previsto das classes de fármacos considerando a água potável. Por fim, ressalta-se a importância de trabalhos que mapeiem a concentração de fármacos em águas brasileiras e de se estabelecer um padrão de lançamento destes compostos nos efluentes bem como de seu monitoramento em águas superficiais e na água para consumo humano, visando evitar os possíveis impactos ambientais e à saúde humana.

**PALAVRAS-CHAVE:** Água superficial, Análise de risco, Fármacos, Risco Ambiental.

## **INTRODUÇÃO**

Dentre os Contaminantes de Preocupação Emergente (CPE), os fármacos representam um grande desafio para a gestão ambiental e de saúde, pelo alto consumo destes produtos pela população, sendo amplamente

distribuídos pelo mundo, pelo alto percentual de excreção dos fármacos e metabólitos após consumo, que estarão presentes em efluentes sanitários, hospitalares, de clínicas veterinárias, além de efluentes de indústrias farmacêuticas, pelos baixos percentuais de tratamento destes efluentes e de remoção destes compostos em estações de tratamento convencionais, além da limitação de conhecimento sobre os efeitos de muitos fármacos no meio ambiente e na saúde humana, o que contribui para a falta de regulação acerca dos mesmos (KÜMMERER, 2008).

Em todo mundo, o consumo de fármacos vem aumentando devido a diversos fatores, como crescimento da população mundial, ampliação do acesso a estes produtos e desenvolvimento de novas formulações, mas também pelo aumento da dependência por parte da população e das doses utilizadas destes insumos (DER BEEK et al., 2016). Só no ano de 2020, foram consumidas 4,5 trilhões de doses de fármacos no mundo, valor 25% superior ao verificado em 2015. Até 2030, segundo a OECD (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico) é esperado um aumento de quase 50% do valor de 2020 (OECD, 2020).

Apesar de muitos efeitos oriundos da liberação constante de fármacos no ambiente ainda serem desconhecidos, tem-se relatos de estudos na literatura sobre impactos devido o fortalecimento da resistência microbiana à antibióticos (BAGHAT et al., 2020), às perturbações no sistema endócrino de espécies (uma vez que muitos fármacos são considerados disruptores endócrinos), como feminização/masculinização de espécies (HUGHES et al., 2012) e diminuição das taxas de reprodução (FOCAZIO et al., 2008), a efeitos crônicos tóxicos em organismos vivos (FICK et al., 2009).

Todos estes efeitos, aliados à frequente detecção destes compostos nas águas superficiais e de abastecimento em todo mundo acendem um alerta para a necessidade de legislações mais restritivas com relação aos limites de concentração de fármacos em efluentes e na água de consumo humano. No entanto, ainda não se tem uma definição sobre esta questão em nenhuma legislação no mundo, existindo apenas algumas iniciativas para observação destas substâncias e dos seus possíveis efeitos na saúde da população e no meio ambiente, “watch lists”, como a decisão de execução 2018/840 da União Europeia (EU, 2018).

Desta forma, tendo em vista a falta de regulação sobre a concentração de fármacos em águas e efluentes, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão acerca das concentrações de fármacos encontradas em águas superficiais em todo o mundo, de forma a avaliar possíveis riscos para o meio ambiente e para a saúde da população, considerando a metodologia de avaliação de risco proposta pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2018) e pela Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA, 2011).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca bibliográfica no Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), na base Science Direct, com a utilização dos descritores definidos a partir da Base Compendex, Engineering Village: “drug products”; “pharmaceuticals”; “water”; “potable water”; “drinking water”, no seguinte formato: (DRUG PRODUCTS OR PHARMACEUTICALS) AND (WATER OR POTABLE WATER OR DRINKING WATER). Foram selecionados 24 artigos que apresentavam concentrações de fármacos em água com a descrição da metodologia utilizada para detecção e quantificação e LD/LQ, de forma a se ter um apanhado das concentrações de fármacos encontradas em águas no mundo.

A avaliação de risco dos fármacos presentes em águas superficiais foi realizada utilizando a metodologia proposta pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2018) e pela Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA, 2011) que avalia o risco potencial de um produto químico/fármaco no ambiente em relação às espécies aquáticas, microrganismos no solo e até para o consumo humano, por meio do cálculo do QR (quociente de risco), sendo este, a razão entre a maior concentração ambiental mensurada do produto químico/fármaco no ambiente (maximum measured environmental concentration, MEC ou PEC) e sua concentração predita na qual não ocorrem efeitos (predicted no-effect concentration, PNEC) (Equação 1).

$$QR = \frac{MEC}{PNEC} \quad \text{Equação 1.}$$

Os valores de máxima concentração de fármacos encontrados em águas superficiais ( $\text{ng.L}^{-1}$ ) (MEC) foram retirados dos artigos selecionados a partir da revisão bibliográfica. Já os valores da concentração predita na

qual não ocorrem efeitos (PNEC) foram retirados do banco de dados da ECHA (2021) e de outros trabalhos que fizeram avaliação ecotoxicológica e avaliação de risco. Os PNEC derivados utilizados foram:

- PNEC em humanos (água potável) (PATEL et al.; 2019)
- PNEC em peixes (água superficial) (PATEL et al., 2019; ECHA, 2011)
- PNEC resistência bacteriana (ECHA, 2011)

A partir do cálculo do QR, fez-se a avaliação dos resultados obtidos considerando o exposto por EMEA (2018) e ECHA (2011):

- QR < 0,1: risco baixo/não existe risco ao meio ambiente e saúde humana;
- QR entre 0,1 e 1: risco médio /há um possível risco, porém, não há certeza quanto à dimensão desse risco, sendo necessárias mais avaliações;
- QR > 1: risco alto/existe risco e medidas para preveni-lo devem ser estabelecidas.

## RESULTADOS

Os valores de MEC, PNEC e QR obtidos nos estudos avaliados são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1: Faixa de concentração encontrada para diferentes fármacos em águas superficiais de todo mundo e valores para a Concentração Prevista Sem Efeito (PNEC) (continua)**

Fármaco	Faixa de concentração encontrada (µg.L <sup>-1</sup> )	PNEC em água potável (µg.L <sup>-1</sup> )	QR água potável	PNEC organismos águas superficiais (µg.L <sup>-1</sup> )	QR peixes	Resistência bacteriana (µg.L <sup>-1</sup> )	QR resistência bacteriana
Antibióticos							
Amoxicilina	0,060 - 200,00 <sup>1,9,10,11,12</sup>	-	-	-	-	0,250	800,000
Azitromicina	0,188 - 1,547 <sup>1,5,8,10,11,12,18</sup>	-	-	-	-	0,250	6,188
Clorotetraciclina	0,142 - 2,80 <sup>2,10,13,24</sup>	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacina	163,674 - 6.500,000 <sup>1,4,9,10</sup>	23,000	282,609	1.100,000	5,909	0,064	101.562,500
Claritromicina	0,017 - 0,26 <sup>1,10,13,15,20</sup>	-	-	-	-	0,064	4,026
Clindamicina	0,021 - 181,10 <sup>1,10,15,20</sup>	-	-	-	-	1,000	181,100
Enrofloxacina	5,754 - 30,00 <sup>1,4,9,10,20,24</sup>	-	-	-	-	0,064	468,750
Eritromicina	0,051 - 90,00 <sup>1,9,10,12,20</sup>	580,000	0,155	28.000,000	0,003	-	-
Norfloxacina	11,412 - 520,00 <sup>1,4,9,10,24</sup>	2.800,000	0,186	130.000,000	0,004	-	-
Oxitetraciclina	74,758 - 4.200,00 <sup>1,10,16</sup>	440,000	9,545	21.000,000	0,200	0,500	8.400,000
Sulfametazol	0,083 - 11,92 <sup>1,9,10,11,12,20</sup>	1.900,000	0,006	920.000,000	-	16,000	0,745
Tetraciclina	0,042 - 4,20 <sup>1,10,14,20,24</sup>	440,000	0,010	20.000,000	-	1,000	4,200
Trimetropina	0,053 - 4,00 <sup>1,4,10,11,12,20</sup>	61,000	0,066	3.000,000	0,001	0,500	8,000

**Tabela 2: Faixa de concentração encontrada para diferentes fármacos em águas superficiais de todo mundo e valores para a Concentração Prevista Sem Efeito (PNEC) (fim)**

Fármaco	Faixa de concentração encontrada ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	PNEC em água potável ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	QR água potável	PNEC organismos águas superficiais ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	QR peixes	Resistência bacteriana ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )	QR resistência bacteriana
<b>Analgésicos</b>							
Codeína	0,050 - 1,000 <sup>10,20</sup>	29,000	-	1.400,000	0,001	-	-
Morfina	0,065 - 0,108 <sup>6,10,22</sup>	-	-	-	-	-	-
Paracetamol	0,148 - 230,000 <sup>3,9,10,11,12</sup>	5.000,000	0,046	240.000,000	0,001	-	-
Tramadol	0,802 - 7,731 <sup>10,11,12,20</sup>	-	-	-	-	-	-
<b>Anti-inflamatórios</b>							
Ácido acetilsalicílico	0,663 - 90,000 <sup>3,10,12,23</sup>	-	-	200,00	0,450	-	-
Cetoprofeno	0,097 - 2,710 <sup>9,10,12,19</sup>	-	-	-	-	-	-
Diclofenaco	0,137 - 18,740 <sup>3,9,10,12,20,23</sup>	-	-	-	-	-	-
Ibuprofeno	0,504 - 303,000 <sup>3,9,10,12,23</sup>	1.600,000	0,189	78.000,000	0,004	-	-
Naproxeno	0,098 - 19,600 <sup>3,9,10,11,12,15</sup>	-	-	6,600	30,625	-	-
<b>Beta-bloqueadores</b>							
Atenolol	0,091 - 0,859 <sup>10,11,12,15,20</sup>	5,000	0,172	1.480,000	0,001	-	-
Enalapril	0,317 - 1,5 <sup>10,11,12,15,20</sup>	1.000,000	-	50.000,000	-	-	-
Metoprolol	0,105 - 8,041 <sup>10,11,12,15,20</sup>	-	-	7,300	1,102	-	-
Propranolol	0,188 - 0,590 <sup>10,11,12,15</sup>	-	-	0,230	2,565	-	-
<b>Hormônio</b>							
Etinilestradiol	0,001 - 5,900 <sup>3</sup>	-	-	35,000	0,169	-	-
<b>Estimulante</b>							
Caféina	0,003 - 23,080 <sup>14,17,21</sup>	-	-	87,000	0,265	-	-
<b>Medicamentos psiquiátricos</b>							
Carbamazepina	0,026 - 8,050 <sup>3,20</sup>	-	-	0,420	19,167	-	-
Diazepam	0,009 - 0,034 <sup>10,15,20</sup>	-	-	27,300	-	-	-
Fluoxetina	0,018 - 0,596 <sup>10,15,20</sup>	-	-	0,050	1,192	-	-

Fonte: Bhagat et al. (2020)<sup>1</sup>; Bartelt-Hunt et al. (2009)<sup>2</sup>; Der Beek et al. (2016)<sup>3</sup>; Fick et al. (2009)<sup>4</sup>; Focazio et al. (2008)<sup>5</sup>; González-Marino et al. (2010)<sup>6</sup>; Gros; Petrovic; Barcelo (2007)<sup>7</sup>; Grujic; Vasiljevic; Lausevic (2009)<sup>8</sup>; He et al. (2018)<sup>9</sup>; Hughes; Kay; Brown (2013)<sup>10</sup>; Kasprzyk-Hordern; Dinsdale; Guwy (2007)<sup>11</sup>; Kasprzyk-Hordern; Dinsdale; Guwy (2008)<sup>12</sup>; Kolpin et al. (2004)<sup>13</sup>; Korekar; Kumar; Ugale (2020)<sup>14</sup>; Kostich et al. (2010)<sup>15</sup>; Li et al. (2008)<sup>16</sup>; Mizukawa et al. (2019)<sup>17</sup>; Nakada et al. (2007)<sup>18</sup>; Pais e Nascimento (2018)<sup>19</sup>; Patel et al. (2019)<sup>20</sup>; Togola e Budzinski (2008)<sup>21</sup>; Vazquez-Roig et al. (2008)<sup>22</sup>; Waiser et al. (2011)<sup>23</sup>; Watkinson et al. (2009)<sup>24</sup>.

OBS.: Os valores PNEC para água potável foram calculados considerando a dose máxima diária (ADI) dos fármacos avaliados ( $\mu\text{g/kg/d}$ ) para crianças. Os valores marcados em cinza estão acima de 1 e são considerados de alto risco.

Pela Tabela 1 pode-se perceber que existe uma ampla faixa de concentração encontrada para fármacos em amostras de águas, sendo que muitas vezes os fármacos são encontrados em concentrações com valores inferiores a PNEC para organismos aquáticos, como citado. No entanto, é importante ressaltar a enorme variedade de fármacos que é detectada no meio ambiente, e a possibilidade de efeitos cumulativos (e até sinérgicos) das suas concentrações, associados ao grande potencial de interação bioquímica devido à própria natureza destes compostos, é motivo de grande preocupação (DER BEEK et al., 2016).

Ainda é possível encontrar concentrações de fármacos em águas que são superiores aos valores estabelecidos para a PNEC, o que acende um alerta para os impactos que estas podem estar causando no meio ambiente. A partir dos resultados mostrados na Tabela 1 pode-se perceber que a maioria dos antibióticos avaliados (Amoxicilina, Azitromicina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Clindamicina, Oxitetraciclina e Tetraciclina) é encontrada em concentrações superiores a PNEC derivada para resistência bacteriana em águas, o que indica um alto risco com relação ao aumento da resistência bacteriana a antibióticos. No entanto, avaliando a PNEC relativa ao consumo humano de água, apenas a Ciprofloxacina e a Oxitetraciclina apresentaram alto risco, sendo importante observar que a concentração da Ciprofloxacina encontrada em águas chega a ser 282 vezes superior ao valor da PNEC, o que acende um alerta para localidades que estejam consumindo água com alta concentração deste antibiótico, uma vez que este não é monitorado nos padrões de qualidade de água de consumo no mundo.

Com relação aos analgésicos, nenhum apresentou risco ao consumo humano e peixes (Tabela 1). Apesar da alta concentração de paracetamol encontrada em águas, esta foi inferior a PNEC derivada para os fatores avaliados, principalmente devido às altas dosagens deste composto toleradas por organismos vivos. Na classe de anti-inflamatórios, o Naproxeno apresentou alto risco para peixes, (PNEC peixes), ressaltando-se que esta foi a única PNEC avaliada para este composto, devido a falta de dados presentes na literatura.

Dentre os beta-bloqueadores, o Metoprolol e o Propranolol apresentaram alto risco, e em relação a peixes, indicando possíveis efeitos aos organismos aquáticos expostos às concentrações verificadas neste estudo. O hormônio etinilestradiol e o estimulante cafeína apresentaram risco médio para o único PNEC encontrado, peixes/águas superficiais, sendo necessária uma avaliação mais criteriosa segundo a EMEA (2018). Já para os medicamentos psiquiátricos, a carbamazepina e a fluoxetina apresentaram risco alto, considerando a PNEC peixes/águas superficiais.

Tendo em vista que a remoção de fármacos é em média 30% em uma ETA, as concentrações encontradas para estes compostos, em todo mundo, são elevadas e apresentam um risco potencial à saúde da população (além do risco aos ecossistemas), sendo importante a implantação de tecnologias de tratamento avançado nas ETA e ETE, de fora a minimizar os possíveis impactos advindos.

## CONCLUSÕES

Os dados apresentados demonstram a importância da avaliação de risco de fármacos para o meio ambiente e para a saúde da população, além da lacuna existente na determinação das concentrações PNEC para os fármacos avaliados, considerando o consumo humano, organismos aquáticos e resistência bacteriana (no caso de antibióticos). Existe uma grande possibilidade de as concentrações de antibióticos presentes em águas estarem contribuindo para a resistência bacteriana nos ecossistemas, e para a saúde humana. Além de anti-inflamatórios e medicamentos psiquiátricos estarem presentes em concentrações acima da PNEC em águas, com risco de afetar organismos aquáticos. Por este risco, tecnologias avançadas de tratamento são importantes e devem ser consideradas em ETA e ETE, como adsorção por carvão ativado, filtração por membranas, dentre outras. Além disso, são necessários estudos que determinem os valores PNEC derivados para o consumo humano para que se consiga evoluir em uma normatização que leve em consideração concentrações limite de fármacos em águas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BHAGAT, C.; KUMAR, M.; TYAGI, V. K.; MOHAPATRA, P. K. Proclivities for prevalence and treatment of antibiotics in the ambient water: a review. Clean Water, v. 3, n. 42, 2020. 18 p.



2. BARTELT-HUNT, S. L.; SNOW, D. D.; DAMON, T.; SHOCKLEY, J.; HOAGLAND, K. THE occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska. *Environ. Pollut.*, v. 157, n. 3, p. 786–791, 2009.
3. DER BEEK, T. A.; WEBER, F.; BERGMANN, A.; HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A. KÜSTER, A. Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem*, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.
4. ECHA - EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química. 2011.
5. EMEA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. 2018.
6. EU - EUROPEAN UNION. PARLAMENTO EUROPEU. CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Diretiva (UE) 2020/2184 do PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de dezembro de 2020 relativa à qualidade da água destinada ao consumo humano (reformulação). *Jornal Oficial da União Europeia: Bruxelas, OJ, L 435/1*, p. 1-62, 23 dez. 2020. Disponível em: < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32020L2184> >. Acesso em 01 mar. 2021.
7. FICK, J.; SÖDERSTRÖM, H.; LINDBERG, R. H.; PHAN, C.; TYSKLIND, M.; LARSSON, D. G. J. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 28, n. 12, p. 2522–2527, 2009.
8. FOCAZIO, M. J.; KOLPIN, D. W.; BARNES, K. K.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; THURMAN, M. E. National reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States — II) Untreated drinking water sources. *Science of the Total Environment*, v. 402, p. 201-206, 2008.
9. GONZÁLEZ-MARINO et al. Determination of drugs of abuse in water by solid-phase extraction, derivatization and gas chromatography. *J. Chromatogr. A.*, v. 1217, n.11, p. 1748-60, 2010.
10. GROS, M.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro River basin (northeast Spain). *Environ. Toxicol. Chem.*, v. 26, n. 8, p. 1553-1562, 2007.
11. GRUJIC, S.; VASILJEVIC, T.; LAUSEVIC, M. Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography-ion trap-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v. 1216, n. 25, p. 4989–5000, 2009.
12. HE, K. et al. Biodegradation of pharmaceuticals and personal care products in the sequential combination of activated sludge treatment and soil aquifer treatment. *Environ. Technol.* p. 1-11, 2018.
13. HUGHES, S. R. et al. Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets. *Environmental Science and Technology*, v. 47, p. 661-677, 2012.
14. KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Res.*, v. 42, n. 13, p. 3498-3518, 2008.
15. KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.*, v. 43, n. 2, p. 363-380, 2009.
16. KOLPIN, D. W.; SKOPEC, M.; MEYER, M. T.; FURLONG, E. T.; ZAUGG, S. D. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Sci. Total Environ.*, v. 328, n. 1-3, p. 119-130, 2004.
17. KOREKAR, G.; KUMAR, A.; UGALE, C. Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, p.34715–34733, 2020.
18. KOSTICH, M. S.; BATT, A. L.; GLASSMEYER, S. T.; LAZORCHAK, J. M. Predicting variability of aquatic concentrations of human pharmaceuticals. *Sci. Total Environ.*, v. 408, n. 20, p. 4504–4510, 2010.
19. KÜMMERER, K. *Pharmaceuticals in the environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. 3 ed. Munich/Germany: Springer, 2008. p. 3-17.
20. LI, D.; YANG, M.; HU, J.; REN, L.; ZHANG, Y.; LI, K. Determination and fate ofxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. *Environ. Toxicol. Chem.*, v. 27, n. 1, p. 80–86, 2008.
21. MIZUKAWA, A.; FILIPPE, T. C.; PEIXOTO, L. O. M.; SCIPIONI, B.; LEONARDI, I. R.; AZEVEDO, J. C. R. Caffeine as a chemical tracer for contamination of urban rivers. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, v. 24, 2019. 10 p.

22. NAKADA, N.; KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; KONISHI, C.; HOUWA, I.; TANAKA, H. Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan. *Water Sci. Technol.*, v. 56, n. 12, p. 133–140, 2007.
23. OECD - ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *Health at a Glance 2020*. Paris: OECD Publishing, 2020. 237 p. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/state/glance\\_pt](https://ec.europa.eu/health/state/glance_pt)>. Acesso em 17 jun. 2020.
24. PAIS, M. C. N.; NASCIMENTO, E. S. Guideline values and human risk assessment for the presence of anti-inflammatory drugs remaining in drinking water after lab scale treatment. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 54, n.1, 2019. 10 p.
25. PATEL, M.; KUMAR, R.; KISHOR, K.; MLSNA, T.; PITTMAN JR, C. U.; MOHAN, D. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chem. Rev.*, v. 119, p. 3510–3673, 2019.
26. TOGOLA, A.; BUDZINSKI, H. Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 388, n. 3, p. 627–635, 2007.
27. VAZQUEZ-ROIG, P.; ANDREU, V.; BLASCO, C.; PICÓ, Y. Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Science of The Total Environment*, v. 440, p. 24-32, 2012.
28. WAISER, M. J.; HUMPHRIES, D.; TUMBER, V.; HOLM, J. Effluent-dominated streams. Part 2: Presence and possible effects of pharmaceuticals and personal care products in Wascana Creek, Saskatchewan, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* v. 30, n. 2, p. 508-519, 2011.
29. WATKINSON, A. J.; MURBY, E. J.; KOLPIN, D. W.; COSTANZO, S. D. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water. *Sci. Total Environ.*, v. 407, n. 8, p. 2711–2723, 2009.