



NOVA

NOVA SCHOOL OF
SCIENCE & TECHNOLOGY

**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS E ENGENHARIA DO
AMBIENTE**

MATILDE MOTA MANUEL

Licenciada em Ciências de Engenharia do Ambiente

Presença de compostos emergentes nas massas de
água superficiais e o seu impacte na vida aquática:
O caso luso-brasileiro

MESTRADO EM ENGENHARIA DO AMBIENTE – Perfil de Engenharia
Sanitária

Universidade NOVA de Lisboa
Novembro, 2021

Presença de compostos emergentes nas massas de água superficiais e o seu impacte na vida aquática: O caso luso-brasileiro

MATILDE MOTA MANUEL

Licenciada em Ciências de Engenharia do Ambiente

Orientador: Professor Doutor Marcelo Montañó,
Full Professor,
Escola de Engenharia de São Carlos USP,
São Paulo

Co-orientador: Professora Doutora Rita Maurício,
Associate Professor,
Nova School of Science and Technology,
Lisboa

Júri:

Presidente: Professor Doutor Tomás Ramos, FCT NOVA

Arguente: Professor Doutor Marcelo Zaiat, EESC-USP

Vogais: Professor Marcelo Montañó, EESC-USP

MESTRADO EM ENGENHARIA DO AMBIENTE – Perfil de Engenharia Sanitária

Universidade NOVA de Lisboa
Novembro, 2021

Presença de compostos emergentes nas massas de água superficiais e o seu impacte na vida aquática: O caso luso-brasileiro

Copyright © MATILDE MOTA MANUEL, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

[Página em branco]

*Dedico este trabalho à minha família,
à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão*

[Página em branco]

Agradecimentos

Este trabalho marca o fim de um percurso de 5 anos que certamente não teria sido possível nem tão gratificante sem a contribuição de um conjunto de pessoas importantes para mim, às quais expresso os meus mais sinceros agradecimentos.

Ao Professor Marcelo, orientador deste trabalho, agradeço a partilha de conhecimentos científicos e a competência para me guiar neste caminho. Ainda mais agradeço por ter aceitado o desafio de trabalhar comigo a meio mundo de distância.

À Professora Rita, minha coorientadora, por ter sido um enorme suporte neste desafio, por todas as palavras de encorajamento, disponibilidade para apoiar os meus desamparos e positividade transmitida em todos os momentos necessários.

Ao Professor Marcelo Zaiat e ao Professor Tomás, que possibilitaram esta partilha de contactos e foram a faísca que despultou este trabalho.

Ao Santander Universidades, pela atribuição da bolsa que proporcionou esta oportunidade de trabalhar com o Brasil e foi o impulso para esta colaboração acontecer. Ver o empenho e esforço dos alunos reconhecido é gratificante, que estas iniciativas continuem a ter espaço para acontecer.

Ao José, por ter tirado do seu tempo pessoal para analisar este trabalho e o ter feito com tanto cuidado e atenção. Por todos os momentos de partilha e conselhos transmitidos ao longo desta caminhada.

À Néné, à Magz e ao Pedro, que tantas vezes atenderam as minhas chamadas e me fizeram companhia num café. À Alexa e à Sofia que são a minha família do coração, por darem sentido a este percurso académico, foi mais fácil convosco.

Ao Cláudio, que sempre me deu a força necessária para continuar este caminho, obrigada por tantas vezes me mostrares a luz ao fundo do túnel e me confortares com um abraço, por me levares a passear e por permaneceres do meu lado. Tens o meu coração.

Ao meu irmão Renato, pela capacidade de me fazer rir com as maiores parvoíces e por tantas vezes cuidar de mim, mesmo sendo mais novo. Por te preocupares com o meu bem-estar, olhares por mim e teres sempre uma perspetiva diferente de olhar o mundo.

À minha Mãe, o grande amor e pilar da minha vida, que nunca desistiu de mim e sempre me deu liberdade para ser o que eu quisesse. Obrigada por sempre confiares em mim e me apoiares, és o meu exemplo de força e resiliência e a prova de que o amor existe. A ti devo-te tudo.

Ao meu Pai, que não terá a oportunidade de viver comigo este marcante momento da minha vida, mas que sei que me observa de algum lado. Por todos os momentos em que me iluminaste e me guiaste na direção certa. Fazes-me falta todos os dias.

Ao meu companheiro de quatro patas, o Timon, que me mostra que a vida é simples e a felicidade reside no dia a dia, no ato mais banal. Por me obrigares a levantar da cadeira para ir dar um passeio e aproveitar o dia lá fora.

Por fim, um obrigado à vida, por me ter dado a oportunidade de chegar até aqui e ter colocado no meu caminho as pessoas certas e tudo o que era necessário ao meu crescimento.

[Página em branco]

“Os adultos insistem em dizer: “devemos dar esperança aos jovens”. Mas eu não quero a vossa esperança (...) Eu quero que vocês ajam como se a nossa casa estivesse a arder, porque está.”

Greta Thunberg

[Página em branco]

Resumo

A água doce é um recurso cada vez mais escasso a nível mundial, ao qual milhares de pessoas não têm acesso. O estilo de vida atual e as práticas da população têm contribuído de forma muito significativa para a perda de qualidade do mesmo.

São constantemente desenvolvidas novas substâncias cujo ciclo de vida e efeitos no ambiente são muitas vezes desconhecidos, sendo por esse motivo, considerados contaminantes emergentes (CE). São exemplos destas substâncias os fármacos, as hormonas, os pesticidas e os produtos de cuidado pessoal. A presença destes no ambiente, e respetivos efeitos nos seres vivos, têm vindo a causar uma inquietação crescente na comunidade científica.

A maioria dos compostos são excretados pelo organismo (humano ou animal) entrando no ambiente após serem submetidos a processos de tratamento nas Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR), uma vez que estas apresentam baixas taxas de remoção para este tipo de contaminantes. Contudo, a sua entrada no ambiente pode dar-se através de outras vias, como a aplicação de estrume na agricultura, rejeição de águas residuais sem serem sujeitas a tratamento prévio ou escorrências.

A presente dissertação tem como objetivo avaliar a presença de CE nas massas de água superficiais do Brasil e de Portugal, através de dados presentes na literatura, fazendo uma comparação entre os dois países. Por outro lado, pretende-se avaliar o efeito que os compostos identificados podem representar para a vida aquática, tendo-se para tal recorrido a testes de ecotoxicidade e procedido ao cálculo do quociente de risco (QR) para cada substância.

O composto mais frequentemente detetado foi comum a ambos os países, correspondendo ao diclofenac, um anti-inflamatório de uso generalizado em todo o mundo. No total foram identificados 87 contaminantes diferentes, pertencentes a 28 classes terapêuticas para o Brasil e, 126 micropoluentes pertencentes a 22 classes terapêuticas, para Portugal. A concentração mais elevada detetada no Brasil correspondeu ao metilparabeno (1 192 390 ng/L) e, em Portugal, ao bisfenol-A (10 700 ng/L). Relativamente às toxicidades aquáticas de cada substância, 12 compostos identificados no presente estudo apresentaram um valor de QR superior a 1, o que indica que são passíveis de representar um risco para a vida aquática.

Esta revisão apresenta evidências claras de que a presença de CE (fármacos e não fármacos) nas massas de água superficiais deve ser encarada como uma preocupação, devendo ser desenvolvidos esforços na área da investigação por forma a aumentar o conhecimento sobre este tópico. Ao mesmo tempo, devem ser desenvolvidos e aplicados métodos de remoção destes compostos nas águas residuais e aplicada legislação que limite a sua presença no ambiente.

Palavras-chave: compostos emergentes, massas de água superficiais, ensaios de toxicidade, vida aquática

[Página em branco]

Abstract

Freshwater is an increasingly scarce resource worldwide, to which thousands of people do not have access. The current lifestyle and the practices of the population have significantly contributed to its loss of quality.

New substances are constantly being developed whose life cycle and effects on the environment are often unknown and are therefore considered emerging contaminants (EC). Examples of these substances are drugs, hormones, pesticides, personal care products, etc. Their presence in the environment, and their effects on living beings, have been causing growing concern in the scientific community.

Most compounds are excreted by the body (human or animal) entering the environment after being subjected to treatment processes in Wastewater Treatment Plants (WWTP) since these have low removal rates for this type of contaminant. However, their entry into the environment can take place through other ways, such as the application of manure in agriculture, disposal of wastewater without being subjected to prior treatment or runoff.

This dissertation aims to evaluate the presence of EC in surface water bodies in Brazil and Portugal, using data from the literature, making a comparison between the two countries. On the other hand, it is intended to evaluate the effect that the identified compounds can represent for aquatic life, having resorted to ecotoxicity tests and proceeded to the calculation of the risk quotient (RQ) for each substance.

The most frequently detected compound was common to both countries, corresponding to diclofenac, an anti-inflammatory widely used throughout the world. In total, 87 different contaminants were identified, belonging to 28 therapeutic classes for Brazil and 126 micropollutants belonging to 22 therapeutic classes for Portugal. The highest concentration detected in Brazil corresponded to methylparaben (1 192 390 ng/L) and bisphenol-A (10 700 ng/L) in Portugal. Regarding the aquatic toxicities of each substance, 12 compounds identified in this study had a QR value greater than 1, which means that it is likely to represent a risk to aquatic life.

This review presents clear evidence that the presence of emerging compounds (pharmaceutical compounds and non-pharmaceutical compounds) in surface water bodies should be seen as a concern, and efforts should be made in the area of research to increase knowledge on this topic and. At the same time, methods for removing compounds from wastewater and applicable that limit their presence in the environment must be developed and collected.

Keywords: emerging compounds, surface waters, toxicity tests, aquatic life

[Página em branco]

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Problemática e relevância do tema.....	1
1.2. Objetivos gerais e específicos	2
2. Enquadramento teórico.....	3
2.1. Fontes de contaminação ambiental	3
2.2. Legislação brasileira e europeia relacionada com a ocorrência de CE no meio aquático	5
2.3. Potenciais efeitos na vida aquática.....	9
2.4. Estratégias necessárias para limitar a entrada de CE no meio aquático.....	12
2.5. Processos de remoção de CE nas águas residuais.....	16
3. Metodologia	21
4. Análise e discussão dos resultados: O caso luso-brasileiro	23
4.1. Analgésicos	34
4.2. Antibióticos	37
4.3. Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	42
4.4. Herbicidas	45
4.5. Inseticidas	49
4.6. Reguladores lipídicos	52
4.7. Outras classes.....	54
4.8. Concentrações reportadas e respectivas toxicidades aquáticas.....	56
5. Conclusões e limitações do estudo.....	59
Referências bibliográficas.....	61

Índice de figuras

Figura 2.1 - Fontes e percursos possíveis dos contaminantes emergentes até às massas de água superficiais.	4
Figura 2.2 - Estratégias a adotar com o objetivo de reduzir a disseminação de CE no meio aquático.	15
Figura 2.3 - Esquema de classificação dos processos de tratamento avançado para remoção de contaminantes emergentes.	17
Figura 4.1 – Evolução do número de publicações lançados ao longo dos anos, entre 2004 e 2021, no Brasil e em Portugal.	23
Figura 4.2 – Localização dos pontos de amostragem no Brasil e em Portugal dos estudos considerados.	24
Figura 4.3 - Classes terapêuticas reportadas em massas de água superficiais de Portugal, valores expressos em percentagem. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2010 e 2021.....	32
Figura 4.4 - Classes terapêuticas reportadas em massas de água superficiais do Brasil, valores expressos em percentagem. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2011 e 2021.....	32
Figura 4.5 - Concentrações máximas reportadas (escala logarítima das concentrações em ng/L) das 10 classes de compostos mais frequentemente detetadas em Portugal e das 10 classes de compostos mais frequentemente detetadas no Brasil. A média aritmética encontra-se representada pelo símbolo x. As linhas horizontais presentes nas caixas representam 25, 50 (mediana) e 75% dos valores e as barras de erro indicam 5 e 95%. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2010 e 2021.	33
Figura 4.6 - Concentrações máximas reportadas (escala logarítima das concentrações em ng/L) das classes mais frequentemente detetadas em ambos os países. A média aritmética encontra-se representada pelo símbolo x. As linhas horizontais presentes nas caixas representam 25, 50 (mediana) e 75% dos valores e as barras de erro indicam 5 e 95%. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2010 e 2021.....	33
Figura 4.7 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos analgésicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	36

Figura 4.8 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos antibióticos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	41
Figura 4.9 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos AINE e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	44
Figura 4.10 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de herbicidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	48
Figura 4.11 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de inseticidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	51
Figura 4.12 -Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos reguladores lipídicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	53

Índice de tabelas

Tabela 2.1 - CE e respectivas classes, incluídas nas WL UE 1, 2 e 3. Adaptado de: Decisão de Execução (UE) 2015/495, Decisão de Execução (UE) 2018/840, Decisão de Execução (UE) 2020/1161.....	7
Tabela 4.1 – Compostos detetados nos estudos identificados para o Brasil e para Portugal e respectivas concentrações (ng/L) e classes terapêuticas.	25
Tabela 4.2 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos analgésicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	35
Tabela 4.3 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos antibióticos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	40
Tabela 4.4 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos AINE e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	43
Tabela 4.5 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos herbicidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	47
Tabela 4.6 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de inseticidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.....	50
Tabela 4.7 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos reguladores lipídicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.	53
Tabela 4.8 - Endpoints de ecotoxicidade, concentração máxima reportada e QR para cada composto emergente com QR>1. EE – endpoint de ecotoxicidade; CE – concentração endpoint; CMR – concentração máxima reportada; QR – quociente de risco.....	56

Siglas e acrónimos

2,4D – Ácido Diclorofenoxiacético

AINE – Anti-inflamatório Não Esteroide

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CE – Compostos Emergentes

CMA – Concentração Máxima Admissível

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

DCPMU - 3-(3,4-diclorofenil)-3-metilureia (metabolito do diuron)

DCPU - 3,4-diclorofenilureia (metabolito do diuron)

DDD – Diclorodifenildicloroetano

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DEA – Deetilatrizona

DEA - Deetilatrizona (metabolito da atrizona)

DIA – Deisopropilatrizona

DIA – Deisopropilatrizona (metabolito da atrizona)

E1 – Estrona

E2 – 17-beta-estradiol

EE2 – 17-alfa-etinilestradiol

EMA - European Medicines Agency

ETA – Estação de Tratamento de Água

ETAR – Estação de Tratamento de Águas Residuais

EUA – Estados Unidos da América

INFARMED – Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P

LOEC – Lowest Observed Effect Concentration

NF - Nanofiltração

NOEC – No Observed Effect Concentration

ODS - Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

OI - Osmose Inversa

POA - Processos de Oxidação Avançada

QR - Quociente de Risco

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

UB – Umweltbundesamt

UE – União Europeia

UNESCO - Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

USEPA – United States Environmental Protection Agency

UT - Unidades Tóxicas

UV – Ultravioleta

WL – Watch List

1. Introdução

1.1. Problemática e relevância do tema

O valor da água é, tanto a nível económico como social e ambiental, imensurável, sendo este um recurso vital à existência de vida na Terra (Gorito et al., 2018). Contudo, devido ao aumento da população, às alterações climáticas, à urbanização e à sobre-exploração deste recurso, a escassez de água doce tornou-se um problema à escala mundial (Anjali & Shanthakumar, 2019).

Estima-se que mais de dois mil milhões de pessoas não tenham acesso a água potável e mais de quatro mil milhões vivam sem sistemas seguros de saneamento. Desta forma, assegurar a disponibilidade e uma gestão sustentável da água e dos sistemas de saneamento é uma prioridade, tendo sido incluída na Agenda do Desenvolvimento Sustentável 2030, mais especificamente no Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 6 “*clean water and sanitation*”. Este objetivo inclui 8 metas globais universalmente aplicáveis e atingíveis, sendo a terceira referente à melhoria da qualidade da água, do tratamento da água residual e da segurança da reutilização da mesma. Tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos, verificam-se problemas com a qualidade da água, incluindo a perda de massas de água de qualidade semelhante à inicialmente existente, alteração de elementos hidromorfológicos, propagação de espécies invasoras e o aumento de concentrações de poluentes emergentes (United Nations, 2018).

De acordo com a UNESCO - Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (2021), pode definir-se poluentes emergentes como: “qualquer químico sintético ou de origem natural ou qualquer organismo que geralmente não é monitorizado ou regulado, e com potencial conhecido ou suspeito de causar efeitos adversos ao nível da saúde humana e do ecossistema aquático.” Diversos químicos presentes em fármacos, produtos de cuidado pessoal, metais, tensoativos, aditivos industriais, solventes e produtos industriais e domésticos, incluem-se nesta categoria de contaminantes. Estes compostos são regularmente detetados em concentrações muito baixas no ambiente, na ordem das ng/L ou µg/L, incluindo-se na categoria dos micropoluentes.

Os fármacos, enquanto poluentes emergentes, levantam particular interesse pois persistem no ambiente, o que acarreta riscos associados, ao mesmo tempo que são inadequadamente descartados, tratados e consumidos amplamente em todo o mundo. Estes compostos são excretados, após metabolizados no organismo humano ou animal, na urina e nas fezes sob a forma inalterada ou de metabolitos, que posteriormente são encaminhados para as Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) (Leal, 2020). Pelo facto destas instalações terem sido inicialmente concebidas para remover macropoluentes, como nutrientes e microrganismos patogénicos, os micropoluentes não são completamente removidos com recurso aos tratamentos

químicos, físicos e biológicos adotados atualmente, o que leva a que estes compostos sejam detetados nas descargas das ETAR e, conseqüentemente, nos meios recetores, em concentrações muito baixas, inferiores a ng/L (Palli et al., 2019). Por outro lado, estes compostos são ainda detetados nas lamas (biossólidos) produzidas por estas mesmas instalações que, posteriormente, são utilizadas na agricultura, levando à contaminação dos solos (Ungureanu et al., 2020).

Para além das descargas das ETAR, existem ainda outras fontes de poluição de compostos emergentes (CE), podendo estas ser divididas em pontuais, como é o caso das descargas de indústrias e de hospitais, ou difusas, como por exemplo as escorrências da agricultura, aquicultura e pecuária (Pereira, 2013).

As moléculas presentes nos fármacos, mais frequentemente detetadas em efluentes tratados e no ambiente incluem: agentes de contraste de raio X, analgésicos, antibióticos, anticonvulsivos, anti-inflamatórios, contraceptivos, agentes antitumorais, β -bloqueadores, desinfetantes e hormonas (Ungureanu et al., 2020).

A exposição contínua a baixas concentrações de misturas de diferentes compostos pode ter impactes negativos nos organismos expostos, provocando efeitos agudos ou crónicos. Podem ainda verificar-se efeitos sinérgicos, devido às interações bioquímicas entre os diferentes CE, e observar-se fenómenos de genotoxicidade ou disrupção endócrina. Associa-se ainda a exposição contínua à causa do desenvolvimento de bactérias multirresistentes e genes de resistência a antibióticos (Viegas et al., 2020).

1.2. Objetivos gerais e específicos

Tendo em conta a problemática atual dos CE, o presente trabalho teve como objetivos gerais a análise e comparação de dados, presentes na literatura, de concentrações de CE reportadas nas massas de água superficiais do Brasil e de Portugal. Procurou-se ainda avaliar o risco que a presença destas substâncias, nas concentrações reportadas, pode representar para a vida aquática.

De uma forma específica, no presente trabalho pretendeu-se identificar as classes terapêuticas de CE mais frequentemente reportadas em ambos os países, comparar as concentrações reportadas para as mesmas e aferir a relação entre a sua presença e as atividades humanas praticadas. Com recurso a valores de *endpoint* obtidos em testes de toxicidade que constam da literatura, pretendeu-se identificar as substâncias que apresentam um quociente de risco superior a 1, ou seja, que representam risco moderado para a vida aquática e que a sua presença pode estar na causa de efeitos adversos.

2. Enquadramento teórico

2.1. Fontes de contaminação ambiental

Desde que começaram a ser efetuadas medições de contaminantes emergentes, estes compostos foram detetados, e encontram-se presentes, em diversas matrizes ambientais, tais como massas de água superficiais, lençóis freáticos, águas de consumo, descargas de ETAR e no solo.

A entrada destes compostos nos ecossistemas aquáticos pode dar-se através de várias vias, incluindo efluentes de ETAR, escoamentos da agricultura e pecuária, instalações de aquicultura e aplicações de lamas ou estrume (Khanzada et al., 2020). Na Figura 2.1 encontram-se representadas as possíveis fontes e caminhos dos CE até às massas de água superficiais. Pelo facto de as ETAR não terem sido concebidas para remover CE, não apresentam a capacidade de os eliminar por completo, o que explica a deteção dos mesmos nos seus efluentes. Atualmente, estes são descritos como a maior fonte de contaminação de massas de água superficiais (rios, lagos, estuários, aquíferos) (Sousa et al., 2020). A dificuldade de remoção destes compostos nos processos de tratamento prende-se com diversos fatores inerentes aos mesmos, entre eles as suas estruturas complexas, baixa volatilidade, diferente hidrofobicidade e concentrações muito reduzidas (Licona et al., 2018).

Nos efluentes das ETAR, de entre os CE detetados destacam-se os compostos farmacêuticos pertencentes a diversas classes terapêuticas: antibióticos de uso humano e veterinário, medicamentos de uso humano sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, hormonas e esteroides (Gogoi et al., 2018). A elevada produção e consumo, a nível mundial, de medicamentos de uso humano e veterinário e, posterior descarte em locais domésticos, representam as principais causas de libertação de fármacos no ambiente (Mezzelani et al, 2018). A maioria dos fármacos não são totalmente metabolizados pelos humanos e/ou animais, sendo excretados, de forma quase inalterada, do organismo, através das fezes e urina, tendo como destino final as águas residuais (Ungureanu et al, 2020).

Estes contaminantes acoplam-se também às lamas geradas nas ETAR, que são posteriormente aplicadas a campos agrícolas. Desta forma, contribuem para a contaminação do solo e, as escoamentos originadas, ao atingirem massas de água, promovem também a sua degradação. Tendo em conta que estes poluentes são lançados de forma contínua no meio e apresentam baixa capacidade de biodegradação, têm tendência a acumularem-se e a persistirem nos ambientes aquáticos (Sousa et al., 2020). Desta forma, é notória a importância de investigar tecnologias alternativas para a remoção deste tipo de compostos das águas residuais.

No que diz respeito a fármacos de uso veterinário, estes alcançam os ecossistemas aquáticos, maioritariamente, através da aplicação do estrume na agricultura e consequentes escoamentos,

ou sendo diretamente aplicados em aquacultura (Fent et al., 2006).

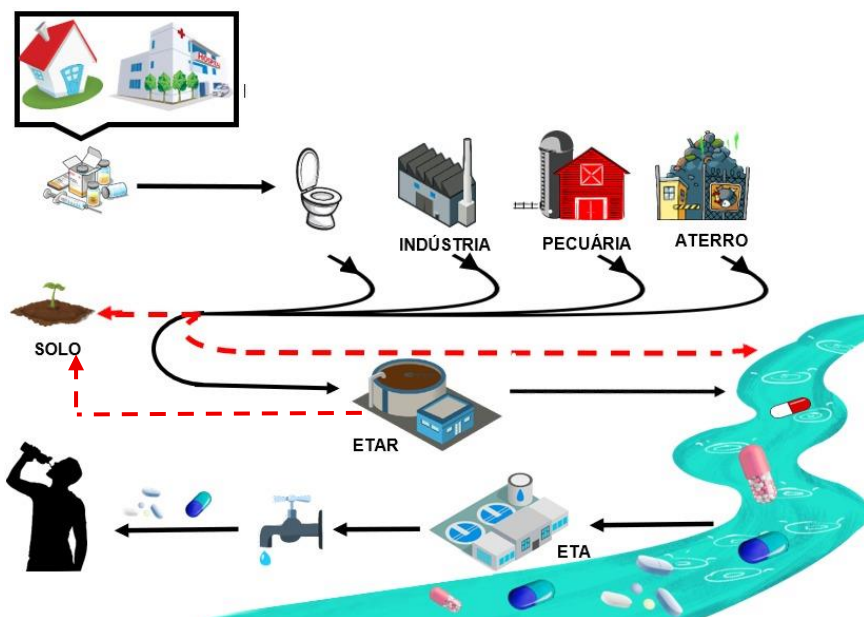


Figura 2.1 - Fontes e percursos possíveis dos contaminantes emergentes até às massas de água superficiais.

2.2. Legislação brasileira e europeia relacionada com a ocorrência de CE no meio aquático

No presente estudo considerou-se relevante analisar o estado da arte das normas legais no controlo dos poluentes emergentes nas massas de água superficiais da Europa e do Brasil, por forma a estabelecer um enquadramento legal.

No Brasil, as provisões legais referentes à qualidade ambiental da água são da responsabilidade do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Este órgão estabelece uma série de resoluções de carácter obrigatório, para a manutenção da qualidade dos recursos hídricos do país.

Atualmente, a legislação brasileira, tal como a maioria dos países no mundo, não estabelece limites para a concentração de contaminantes emergentes no ambiente. Contudo, de acordo com a Resolução nº 430/2011 de CONAMA, os efluentes lançados não devem causar ecotoxicidade para os organismos aquáticos do meio recetor (Reque et al., 2021). Outra disposição relevante é a Resolução nº 357/2005 de CONAMA que estabelece as concentrações máximas de alguns compostos permitidas nas massas de água superficiais, dependendo do uso a que se destinam, bem como estabelecem as condições e padrões de disposição de efluentes (Della – Flora et al., 2019). Estes valores de concentração foram estabelecidos sem terem sido considerados os potenciais efeitos de desregulação endócrina dos diferentes contaminantes, pelo que segundo Montagner et al. (2017), os valores poderiam ser cerca de 1 000 vezes inferiores aos atuais vigentes.

Relativamente aos agrotóxicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina os princípios ativos que são permitidos no Brasil. Os procedimentos e responsabilidades relativos ao controlo e vigilância da qualidade da água para consumo humano e o seu padrão de potabilidade são estabelecidos pela Portaria MS 2914/2011. Nesta, constam apenas 30 pesticidas dos milhares de compostos considerados emergentes. Para o mesmo uso da água, somando todos os limites de agrotóxicos permitidos, obtém-se um máximo permitido de 1 353 µg/L, o que corresponde a 2 706 vezes mais agrotóxicos permitidos comparativamente à legislação europeia, que apenas permite que este valor seja, no máximo, de 0,5 µg/L (Raszi, 2021).

Desta forma, observa-se que a legislação brasileira é deficitária nos seus critérios de qualidade da água, pois a maioria dos CE não são monitorizados. É possível aferir que as populações servidas por estas águas contaminadas estão em constante contacto com estes compostos sem qualquer conhecimento prévio.

Tendo em conta a estrutura geopolítica da União Europeia (UE), vários rios e lagos são partilhados entre diversos estados membros. Com o objetivo de recuperar o estado das massas de água europeias, os estados membros esforçaram-se por alcançar uma solução integrada. A

Diretiva 2000/60/CE, conhecida por Diretiva-Quadro da Água (DQA) visa proteger e recuperar a qualidade da água na Europa, assim como assegurar o seu uso sustentável. No anexo X da mesma diretiva consta uma lista de 33 substâncias identificadas como prioritárias. Posteriormente, a Diretiva 2013/39/UE veio estabelecer, para estas substâncias, normas de qualidade ambiental, nomeadamente a concentração máxima admissível, que corresponde à concentração que não deve ser excedida em qualquer monitorização em qualquer ponto de amostragem de um corpo de água superficial.

Atualmente, na UE, encontra-se em vigor uma lista de vigilância de substâncias ou Watch List (WL) que devem ser monitorizadas com o objetivo de, no futuro, servirem de suporte/apoio à seleção de substâncias prioritárias, devendo esta ser atualizada pela Comissão Europeia de dois em dois anos. Para que as substâncias constem na mesma, é necessário que tenham potencialidade de causar risco significativo para o meio aquático, ou por intermédio deste, mas que, por falta de dados de monitorização, não seja possível apurar o risco real que representam.

Em março de 2015 foi estabelecida a primeira lista de vigilância de substâncias, que compreendeu 10 substâncias ou grupos de substâncias, tendo sido acoplada a indicação das matrizes de monitorização, métodos de análise e limites de deteção máximos aceitáveis dos mesmos (Decisão de Execução (UE) 2015/495). Esta lista foi atualizada em junho de 2018 dando origem à segunda WL, tendo sido adicionado o inseticida metaflumizona e os antibióticos amoxicilina e ciprofloxacina, e retiradas cinco outras substâncias, o que resultou num total de 8 substâncias ou grupos de substâncias (Decisão de Execução (UE) 2018/840). A lista atualmente em vigor foi estabelecida pela Decisão de Execução (UE) 2020/1161 a 4 de agosto de 2020, constituindo a terceira WL e incluindo 18 substâncias ou grupos de substâncias a monitorizar. É de notar que, em 2019, cessou a obrigação de monitorizar continuamente o 17-alfa-Etinilestradiol (EE2), o 17-beta-Estradiol (E2), a estrona (E1), o grupo de antibióticos da família dos macrólidos, o metiocarbe e o grupo dos neonicotinóides, isto porque o período de monitorização contínuo de uma substância que conste da lista de vigilância, não pode exceder os 4 anos.

Na Tabela 2.1 encontram-se as substâncias que constituem as diferentes listas de vigilância.

Tabela 2.1 - CE e respectivas classes, incluídas nas WL UE 1, 2 e 3. Adaptado de: Decisão de Execução (UE) 2015/495, Decisão de Execução (UE) 2018/840, Decisão de Execução (UE) 2020/1161.

Classe terapêutica		Composto	WL 1 (2015)	WL 2 (2018)	WL 3 (2020)
Fármacos	Antidepressivos	Venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina	-	-	X
	Anti-inflamatórios	Diclofenac	X	-	-
	Antibióticos	Macrólidos	Azitromicina	X	-
			Claritromicina	X	
			Eritromicina	X	-
		Amoxicilina		X	X
		Ciprofloxacina		X	X
		Sulfametoxazol		-	X
		Trimetoprim		-	X
	Compostos azólicos (agentes fungistáticos)	Clotrimazol		-	X
		Fluconazol		-	X
		Imazalil		-	X
		Ipconazol		-	X
		Metconazol		-	X
		Miconazol		-	X
		Penconazol		-	X
		Procloraz		-	X
		Tebuconazol		-	X
		Tetraconazol		-	X
	Hormonas	17- α -etinilestradiol (EE2)		X	-
		17- β -estradiol (E2), Estrona (E1)		X	-
	Filtros solares orgânicos	4-metoxicinamato de 2-etil-hexilo		X	-
	Inseticidas	Metaflumizona		-	X
		Metiocarbe		X	-
		Neonicotinóides	Acetamipride	X	-
			Clotianidina	X	-
			Imidaclopride	X	-
			Tiametoxame	X	-
	Herbicidas	Oxadiazão		X	-
		Trialato		X	-
	Compostos industriais	2,6-di-tert-butil-4-metilfenol		X	-
	Fungicidas	Dimoxistrobina		-	X
		Famoxadona		-	X

É possível concluir que a remoção de fármacos das águas residuais não é requerida pela UE, contudo, a sua monitorização foi incluída nas WL anteriormente mencionadas. Alguns países da UE, fruto das recomendações apresentadas, introduziram compostos indicadores que devem ser monitorizados a nível nacional (Kosek et al., 2020).

Verifica-se que a legislação brasileira é significativamente mais incompleta em relação à legislação europeia relativamente à presença de contaminantes emergentes nas massas de água superficiais. Contudo, a legislação europeia também não apresenta limites máximos

definidos para estas substâncias na mesma matriz ambiental. Desta forma, depreende-se que devem ser feitos esforços para que ambas as legislações sejam revistas e reformuladas, uma vez que o impacto destas substâncias no ambiente e na saúde humana e animal, não é ainda totalmente conhecido.

Por fim, alerta-se para o facto de que a existência de legislação sobre um problema não indica que o mesmo esteja resolvido, mas sim o oposto. Com a existência de regulamentação, inicia-se um período de recolha de dados e resultados empíricos, de investigações aprofundadas e de documentação que é crucial para a melhoria e combate do problema em questão, neste caso, a presença de CE no meio aquático (Scheringer, 2017).

2.3. Potenciais efeitos na vida aquática

Os CE podem ser classificados de acordo com o grau de risco que representam para as espécies, através do cálculo do QR. Este é calculado através da divisão do valor de concentração detetado por um valor de referência sobre o qual se verificam efeitos sobre o organismo-teste, normalmente designado por *endpoint*, como é o caso do EC50 (USEPA, 2021).

Considera-se que o risco é insignificante quando o valor de QR é inferior a 0,1, não se esperando, desta forma, qualquer efeito adverso. Caso este valor esteja compreendido entre 0,1 e 1, o composto apresenta risco baixo, pelo que deve ser tido em conta o potencial de efeitos adversos. Pode ainda apresentar risco moderado, quando o valor de QR varia entre 1 e 10, havendo possibilidade de ocorrer algum efeito adverso e, por fim, pode representar risco alto quando o seu valor é superior a 10 (Mendoza et al., 2015).

Salienta-se que, o estudo dos efeitos da associação da toxicidade de duas ou mais substâncias é significativamente mais relevante do que a avaliação da toxicidade de cada composto de forma isolada, visto que estas substâncias estão presentes no ambiente em simultâneo, o que pode potenciar a sua resposta tóxica. Desta forma, pode ainda ser utilizado o método designado por Unidades Tóxicas (UT) que considera os efeitos tóxicos de misturas de fármacos. Contudo, a aplicação deste método nos estudos realizados é extremamente reduzida (Leal, 2020).

A exposição a CE, quer sejam antibióticos, disruptores endócrinos, representa diversos riscos para os organismos, entre eles: cancro, reações alérgicas, desenvolvimento de bactérias antibiótico-resistentes, neurotoxicidade, disrupções endócrinas e feminização de organismos aquáticos, como é o caso dos peixes (Ungureanu et al., 2020). O elevado risco ecológico destas substâncias tem provocado uma crescente preocupação em todo o mundo (Enachi et al., 2019).

Disruptores endócrinos

Os disruptores endócrinos podem levar a alterações do normal funcionamento do sistema endócrino, tanto de animais como de humanos. Estes contaminantes têm a capacidade de mimetizar as hormonas endógenas, o que significa que, através da ligação aos recetores estrogénicos, desenvolvem determinadas ações que o próprio organismo não estipula, interferindo com a homeostasia do mesmo (Arsand, 2019).

De entre os disruptores endócrinos, estrogénios como o 17- β -estradiol (E2) e o 17- α -etinilestradiol (EE2) são considerados particularmente problemáticos e apresentam elevados riscos associados. Enquanto que o E2 é um esteroide natural segregado por humanos e animais, o EE2 é um esteroide sintético, produzido a partir da hormona E2, e utilizado em contraceptivos orais e terapias de reposição hormonal. Diversos estudos reportaram o impacte destas duas hormonas na vida aquática, tendo-se observado efeitos como feminização de peixes macho, redução do tamanho testicular, redução da aptidão reprodutiva, diminuição do número de

espermatozoides, indução da produção de vitelogenina e alteração de outras características reprodutivas levando a mudanças comportamentais (Dias et al., 2021).

Estes compostos, por não serem completamente removidos nos tratamentos das ETAR, são descarregados diariamente nas massas de água, que podem funcionar como fontes de água para abastecimento de populações. Estes micropoluentes têm potencial para bioacumularem e representam um risco iminente tanto para animais como humanos, sendo ingeridos diretamente através do consumo de água ou indiretamente via alimentos contaminados (Vilela et al., 2018).

A análise de interações entre diversidade genética e disrupção endócrina em populações naturais é ainda escassa, pelo que se torna pertinente que sejam realizados estudos futuros para que sejam testadas diversas hipóteses relativas a esta problemática aplicada a todo o ambiente aquático (Ungureanu et al., 2020).

Antibióticos

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) 2020, a resistência a antibióticos é uma das maiores ameaças atuais à saúde global, segurança alimentar e ao desenvolvimento. Devido ao decréscimo da eficiência dos antibióticos, um número crescente de infeções como a pneumonia, tuberculose, gonorreia e salmonelose, têm-se tornado cada vez mais difíceis de tratar. Desta forma, as estadias dos utentes nos hospitais tornam-se mais longas, acrescem os custos médicos e aumenta a taxa de mortalidade.

Apesar dos antibióticos serem extremamente pouco metabolizados nos organismos humanos e animais e, excretados maioritariamente como ingrediente ativo, são também, em parte, excretados sobre a forma de metabolitos, visto que passam por variados processos no corpo por forma a atingirem o efeito desejado. Posteriormente, estes metabolitos entram no ambiente através das águas residuais ou do estrume produzido (Szymańska et al., 2019).

Geralmente, enquanto biomoléculas ativas, os antibióticos são utilizados para combater bactérias patogénicas. Contudo, quando alcançam o ambiente, os organismos não-alvo estarão inevitavelmente expostos aos metabolitos e resíduos destes compostos (Enachi et al., 2019).

A presença destes contaminantes emergentes é especialmente penosa para os produtores primários e os decompositores, que detêm uma posição imperativa na sustentabilidade do ecossistema. Desta forma, os antibióticos podem levar à disrupção de inúmeros processos ecossistémicos do ambiente aquático. Os potenciais efeitos toxicológicos destes compostos são de difícil previsão, especialmente em matrizes complexas. No entanto, diversos estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de avaliar a toxicidade aguda ou crónica dos antibióticos em diferentes níveis tróficos, tais como bactérias, algas, invertebrados e peixes (Enachi et al., 2019).

Por outro lado, a crescente procura por produtos de origem animal tem impulsionado uma

intensificação na pecuária, o que por sua vez levou ao aumento do uso de antibióticos veterinários (Szymańska et al., 2019). Tendo em conta que os dejetos de animais são frequentemente utilizados como fertilizante na agricultura, seja na forma de estrume ou água residual, estes podem funcionar como um reservatório de plasmídeos que contêm genes de resistência a antibióticos. O estrume tem sido reportado como um potenciador de bactérias antibiótico resistentes no solo e em vegetais, o que pode representar potenciais riscos tanto para a segurança alimentar como para a saúde humana (He et al., 2016).

Por fim, o conhecimento das consequências/impactes da presença de CE nos *habitats* naturais é ainda limitado, devendo ser aprofundada a investigação nesta área. Existem ainda evidências de que os sedimentos/solos servem como reservatórios de CE e respetivos produtos de transformação, podendo entrar de forma contínua no meio aquático mesmo após a sua utilização (Khan et al, 2020).

2.4. Estratégias necessárias para limitar a entrada de CE no meio aquático

Tendo em conta que a presença de CE no meio aquático pode representar uma ameaça à vida aquática, podendo estar na origem de diversas complicações ao nível da saúde dos organismos, é crucial prevenir e reduzir a sua entrada no ambiente por forma a minimizar os respetivos impactos.

Algumas das estratégias a aplicar para limitar a entrada de micropoluentes nas massas de água devem passar por:

- Diálogo *multistakeholder*;
- Aplicação dos princípios da precaução e do poluidor-pagador;
- Adoção de estratégias que contribuam para a consciencialização da população sobre a problemática;
- Mitigação na fonte, no utilizador e estratégias de fim de linha;
- Desenvolvimento e utilização de compostos amigos do ambiente.

O envolvimento de todas as partes interessadas (*stakeholders*) tanto a nível local, regional como nacional, deve ser encarada como a chave para a minimização de efeitos adversos significativos na saúde humana e no ambiente, visto ser um processo de implementação transparente e aberto, podendo englobar a participação pública na tomada de decisões. Os principais *stakeholders* nesta temática são, por norma, governos, organizações regionais de cooperação e integração económica, organizações intergovernamentais, organizações não governamentais e todos os indivíduos envolvidos na gestão de químicos, ao longo do seu ciclo de vida, de todos os setores relevantes (e.g. agricultura, ambiente, ciência, indústria e saúde). Os *stakeholders* individuais incluem consumidores, empregados, agricultores, investigadores, produtores, entre outros (UNEP, 2006).

Na Declaração do Rio sobre Ambiente e Desenvolvimento (1992), constam 27 princípios para o desenvolvimento sustentável, sendo que o princípio da precaução se encontra definido no princípio 15 como: “Para que o ambiente seja protegido, será aplicada pelos Estados, de acordo com as suas capacidades, medidas preventivas. Onde existam ameaças de riscos sérios ou irreversíveis não será utilizada a falta de certeza científica total como razão para o adiamento de medidas eficazes em termos de custo para evitar a degradação ambiental.” Desta forma, o princípio da precaução é identificado como uma ferramenta de gestão de risco a utilizar em situações em que se verificam incertezas e/ou insuficiente nível de conhecimento científico (Dolan et al., 2013). Na mesma lógica de pensamento, ao invés de os poluentes serem removidos

nas ETAR, ou seja, em fim de linha, devem ser removidos preferencialmente na fonte, recaindo a responsabilidade sobre os produtores, que detêm um papel importante na prevenção e redução da entrada de CE nas massas de água (Kosek et al., 2020).

De acordo com o princípio do poluidor pagador (PPP), os danos causados pela poluição devem ser suportados financeiramente pelos poluidores (i.e. internalizar externalidades), através da aplicação de taxas, licenças de emissão ou medidas de comando e controle. Estas últimas podem incluir proibições, restrições dos níveis de atividade ou instalação de dispositivos de prevenção e redução da poluição (Ribeiro et al., 2015). De acordo com Schmidtchen et al. (2021), apesar de este princípio ser eficiente na redução do nível de emissões na fonte, promove também uma versão simplista do problema, atribuindo a responsabilidade de reduzir os danos causados pela poluição exclusivamente ao poluidor, devendo ser articulado com outras medidas e/ou princípios.

Com o objetivo de contribuir para o aumento do conhecimento da população sobre a problemática dos CE no ambiente, os produtores devem acrescentar aos rótulos dos produtos e/ou aos seus websites, de forma transparente, informação atualizada sobre os riscos ambientais, permitindo que os consumidores tomem decisões conscientes e o mais ambientalmente corretas possível. Com o mesmo propósito, devem ser realizadas campanhas de sensibilização, educacionais e informativas, acerca da correta utilização e descarte de substâncias químicas que, nas massas de água, se comportam como micropoluentes (Hillenbrand & Tettenborn, 2017).

No que diz respeito ao caso específico dos medicamentos, o seu correto encaminhamento para destino final é fundamental para prevenir que os mesmos atinjam o ambiente e, ao mesmo tempo, impedir a exposição dos organismos aos mesmos, sendo o sistema de retorno de medicamentos fora do prazo de validade ou não utilizados pelo consumidor à farmácia, uma medida eficaz neste sentido. No entanto, realça-se que tal só é possível se os resíduos forem adequadamente eliminados e destruídos (i.e. incineração) (Rodrigues, 2013). Em Portugal existe, desde 1999, o Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) gerido pela VALORMED, que visa recolher e tratar de forma segura de resíduos de medicamentos, contribuindo não só para a preservação do ambiente como também para a proteção da saúde pública (VALORMED, 2021). No Brasil, há mais de 10 anos que a Eurofarma recolhe e encaminha para incineração embalagens primárias (que tiveram contato direto com o composto químico), medicamentos fora de validade e materiais perfurocortantes (agulhas e ampolas) nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais (Eurofarma, 2021). A 5 de junho de 2020 foi publicado o Decreto-Lei nº 10.388 que institui e regulamenta o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares de uso humano que já não se encontram dentro do prazo de validade ou se encontram em desuso, e das suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Esta foi a primeira regulamentação assinada neste setor no país.

Finalmente, tendo em conta as características persistentes e tóxicas que os CE apresentam no ambiente, devem ser desenvolvidos compostos substitutos com características amigas do ambiente. Neste contexto, realça-se a importância da aplicação da química verde, o ramo da ciência baseado na proteção ambiental, que tem como objetivo a “invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos para reduzir ou eliminar, o uso e a geração de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente” (Ramos, 2009) (Talaviya & Majmudar, 2012). Contudo, pelo facto de certos fármacos serem absolutamente essenciais aos sistemas de saúde, como é o caso dos antibióticos, esta estratégia não é passível de ser aplicada (Kosek et al., 2020).

As ações mencionadas acima podem levar à redução da produção e consumo de CE bem como evitar que as mesmas alcancem o ambiente, no entanto, requerem tempo e elevado número de recursos. Desta forma, os processos de tratamento de águas residuais (tecnologia de fim de linha) são, hoje em dia, a principal barreira no controlo da poluição das massas de água. É urgente que os investigadores e os decisores políticos colaborem de forma cada vez mais estreita entre si por forma a desenvolver uma estratégia holística que permita combater a problemática da presença de CE no ambiente e, consequentemente, prevenir adversidades futuras (Taheran et al., 2018).

Na Figura 2.2 encontram-se representadas, em formato pirâmide, algumas das estratégias que são necessárias adotar para reduzir a quantidade de CE no ambiente. Note-se que a distribuição das medidas é feita de baixo para cima, sendo que na base se encontram as que devem ser aplicadas em primeira instância, por forma a atuar o mais possível na fonte do problema, evitando soluções de fim de linha.



Figura 2.2 - Estratégias a adotar com o objetivo de reduzir a disseminação de CE no meio aquático. Adaptado de: Kosek et al., 2020.

2.5. Processos de remoção de CE nas águas residuais

Tal como referido no subcapítulo 2.1, os tratamentos atualmente presentes nas ETAR não garantem a remoção total de CE, sendo os efluentes destas uma das principais fontes de contaminação das massas de água superficiais. Desta forma, verifica-se a necessidade de desenvolver tecnologias alternativas para a remoção de micropoluentes nas instalações que sejam eficientes e, ao mesmo tempo, sustentáveis.

No tratamento convencional das águas residuais, as operações e processos de tratamento podem ser divididos em três grupos: biológicos, físicos e químicos. Nos processos biológicos destacam-se as lamas ativadas, as lagoas de estabilização e os leitos percoladores. No que diz respeito aos processos físicos, inclui-se a sedimentação, a flotação e a filtração convencional. Finalmente, nos processos químicos destaca-se a coagulação/floculação, adsorção e oxidação.

Diferentes processos físico-químicos têm sido propostos como tratamento avançado para efluentes de ETAR. A sua classificação divide-se em dois grandes grupos: processos de transferência de fase e processos oxidativos. De entre os processos de transferência de fase, encontra-se a adsorção em carvão ativado e a separação por membranas. Esta última inclui a nanofiltração (NF), a osmose inversa (OI) e a ultrafiltração (UF). No que concerne aos processos oxidativos, podem ser incluídos métodos físicos, métodos químicos ou processos de oxidação avançada (POA) e métodos biológicos (Ferreira, 2014) (Khanzada et al., 2020). Na Figura 2.3 encontra-se esquematizada a classificação dos processos de tratamento avançado anteriormente explicada.

Os processos de transferência de fase caracterizam-se pela transferência dos poluentes para diferentes fases sem que haja degradação dos mesmos, sendo obtidas duas fases: a da água limpa e a do resíduo contaminado. Estes são, por norma, bastante eficientes na remoção de compostos com características recalcitrantes, no entanto, verifica-se a geração de resíduos no processo, que levanta questões ao nível do seu destino final. Por outro lado, nos processos oxidativos verifica-se a destruição do poluente, sendo este transformado em água, dióxido de carbono e iões inorgânicos com menor ou nenhuma toxicidade (Teixeira & Jardim, 2004).

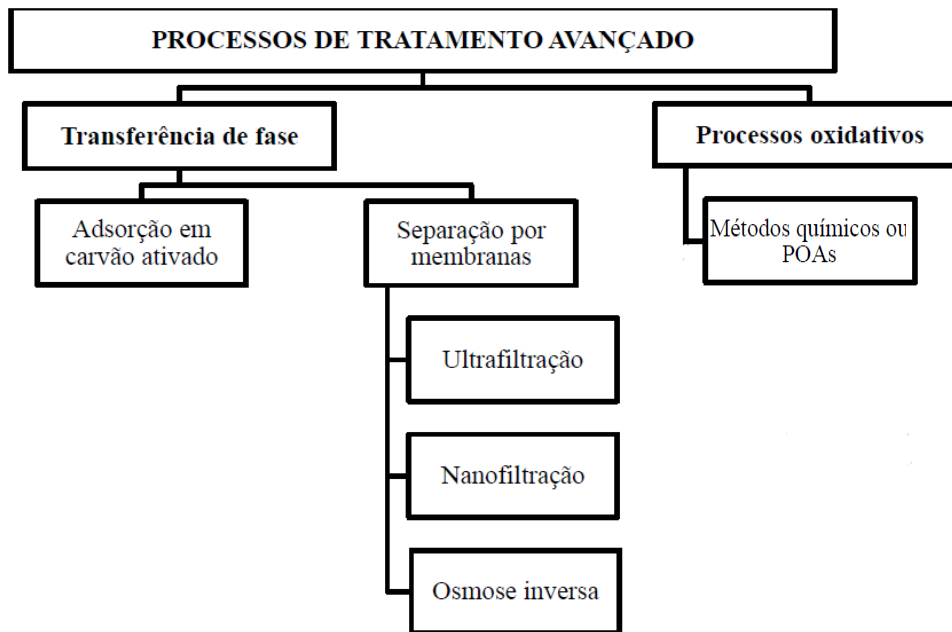


Figura 2.3 - Esquema de classificação dos processos de tratamento avançado para remoção de contaminantes emergentes. Adaptado de: Ferreira, 2014.

Os processos de adsorção em carvão ativado estavam inicialmente delineados para o tratamento de água potável, contudo, atualmente, tem sido estudada a sua aplicabilidade no tratamento da água residual por forma a caracterizar a sua eficiência na remoção de micropoluentes nas ETAR. A estrutura e propriedades morfológicas do carvão ativado podem afetar a sua capacidade de adsorção, sendo que o conhecimento da ligação entre os dois parâmetros é ainda incompleto. (Mailler et al., 2016).

Dias et al. (2021) avaliaram a possibilidade de remover as hormonas E2 e EE2, classificadas como poluentes emergentes, com recurso a lamas geradas no processo de tratamento de água de duas estações de tratamento de água (ETA) que continham uma concentração elevada de carvão ativado. Os autores verificaram que, para uma das lamas utilizadas, ambas as hormonas foram removidas ao ponto de a sua concentração final ser inferior ao limite de quantificação. Para a lama proveniente da outra ETA os resultados foram semelhantes no que concerne à hormona E2, contudo, a eficiência de remoção da hormona EE2 foi inferior, rondando os 50%. Chegou-se à conclusão de que a aplicação de uma matéria anteriormente considerada resíduo, pode converter-se num produto com valor acrescentado com potencial de remoção de CE, o que se traduz num passo em direção à sustentabilidade e a uma economia, cada vez mais, circular.

Diversos estudos têm sido realizados aplicando NF, OI e UF com o objetivo de investigar e analisar as eficiências de remoção de CE (Garcia-Ivars et al., 2017; Lopera et al., 2019; Ferreira et al., 2020). Os processos de separação por membranas têm-se demonstrado eficazes na remoção destes contaminantes, pelo que são cada vez mais utilizados no tratamento de água

reutilizada, água potável e água para fins industriais.

Em Garcia-Ivars et al. (2017), através de processos de NF e em certas condições, foram obtidas taxas de remoção superiores a 80% para as substâncias em estudo – acetaminofeno, cafeína, diazepam, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, sulfametoxazol, triclosan e trimetoprim. Concluiu-se que estas se demonstraram mais elevadas a pH ligeiramente alcalino, em especial para CE aniônicos. Contudo, nas mesmas condições, observou-se uma incrustação nas membranas que resultou em fortes declínios de fluxo e num aumento da hidrofobicidade das mesmas, o que permitiu ainda depreender que a matéria orgânica que se fixa na superfície da membrana, atua como uma barreira seletiva secundária para a separação.

No estudo desenvolvido por Lopera et al. (2019) foram instaladas membranas de OI na ETAR de Medina Sidona, em Espanha, tendo sido avaliado o potencial de remoção das membranas para a amoxicilina, a cafeína, a penicilina, a teobromina e a teofilina. Foram alcançados resultados promissores: obteve-se um permeado livre de contaminantes, o que significa que se atingiu uma eficiência de remoção de 100%. Mais acrescentam os autores que não se verificaram sinais de deteiorização das membranas após as 72h de ensaio.

Em Ferreira et al. (2020) foi implementado um piloto de ultrafiltração contínua numa ETAR, após o tratamento biológico. Foram monitorizados 39 CE, nos quais se incluíram fármacos, herbicidas, aditivos industriais, aditivos alimentares e produtos de cuidado pessoal. Em todas as amostras analisadas após o tratamento terciário, os valores de UT50¹ foram inferiores a um, o que confirmou a remoção efetiva de toxicidade dos mesmos com recurso a esta tecnologia.

As tecnologias membranares apresentam vantagens perante as restantes tecnologias, como fácil operação e adaptação a instalações de tratamento já existentes, baixa necessidade de utilização de químicos, baixo consumo energético e um *design* modular, o que as torna uma opção interessante para o tratamento de águas residuais (Teodosiu et al., 2018).

Finalmente, no que respeita aos processos oxidativos avançados (POA), estes baseiam-se na degradação de poluentes através da utilização de espécies altamente oxidantes. Incluem-se neste tipo de processos de remoção os sistemas de fotocatalise, as reações foto-fenton e a adição de oxidantes como o ozono (O₃), o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) e os radicais hidroxilo (•OH) (Araújo et al., 2021). Os processos de oxidação avançada (POA) podem ser uma alternativa promissora na remoção de constituintes orgânicos recalcitrantes, visto apresentarem alta eficiência e versatilidade para eliminação de compostos orgânicos não biodegradáveis (Ferreira, 2014).

James et al. (2014) estudaram, à escala de um piloto, a remoção de micropoluentes de efluentes através da irradiação com UV combinada com peróxido de hidrogénio (UV/H₂O₂), após os

¹ Número de unidades tóxicas da mistura capaz de provocar 50% de mortalidade.

mesmos terem sido submetidos a microfiltração e osmose inversa. Foram atingidas, sob condições ótimas de funcionamento, para todas as águas, eficiências de remoção superiores a 99% para disruptores endócrinos e para a dimetilnitrosamina.

No caso de, durante o processo de desinfecção por POA, se verificar a presença de azoto, halogéneos e/ou matéria orgânica dissolvida, pode ocorrer formação de subprodutos orgânicos halogenados, tais como ácidos haloacéticos, haloacetoneitrilos, haletos orgânicos, trihalometanos e subprodutos inorgânicos, que podem condicionar a viabilidade do processo (Miklos et al., 2018). Note-se que o facto de o aumento das doses de UV, de ozono e de cloro com o objetivo de maximizar as eficiências de remoção, levanta questões relacionadas com o custo elevado da energia e o excesso de resíduos químicos perigosos (Paruch et al., 2021).

Paruch et al. (2021) afirmam que a eficiência de remoção deste tipo de tecnologias, quando aplicadas à escala das ETAR, apresenta-se muito baixa para genes antibióticorresistentes ou até mesmo, nula. Desta forma, torna-se urgente otimizar as condições de operação de modo a alcançar uma eficiência mais elevada para este tipo de substâncias.

Por fim, em certas situações, pode demonstrar-se relevante a aplicação de uma tecnologia híbrida que combine diferentes métodos de remoção, como é o caso dos bioreatores de membranas ou os reatores membranares fotocatalíticos, que nos últimos anos se têm tornado populares por se demonstrarem muito eficientes na remoção de micropoluentes (Dharupaneedi et al., 2019).

3. Metodologia

Foi efetuada uma revisão de literatura, relativa às fontes de contaminação ambiental de CE e à legislação existente até à data referente aos mesmos, para o Brasil e para Portugal. Explorou-se os efeitos iminentes da presença destes compostos para a vida aquática, abordou-se as estratégias que são necessárias adotar por forma a limitar a entrada destas substâncias no ambiente e, ao mesmo tempo, os processos que permitem removê-las das águas residuais que, de momento, são apontadas como a fonte de contaminação mais relevante.

Em relação ao caso de estudo luso-brasileiro, com o objetivo de identificar a ocorrência de poluentes emergentes nas águas superficiais, foi conduzida uma pesquisa entre 28 de maio e 10 de julho de 2021 utilizando a *Scopus*. Foram introduzidas as *keywords*: *emerging pollutants* e *surface waters* e efetuada a pesquisa para as áreas específicas dos documentos referentes ao título, ao resumo e às *keywords* por forma a obter o número de artigos publicados sobre a presente temática e observar a sua evolução ao longo do tempo. Posteriormente, especificou-se a pesquisa para o caso do Brasil, adicionando *Brazil* às *keywords* anteriores e repetiu-se o processo para Portugal. Foram incluídos nesta revisão bibliográfica todos os artigos que tenham sido objeto de *peer review* e que apresentem dados sobre concentrações detetadas em águas superficiais de poluentes emergentes, de acordo com a definição da UNESCO. Artigos não publicados, ou sem terem sido objeto de *peer review*, não foram adicionados à base de dados. Por outro lado, foram excluídos os artigos que não apresentam dados sobre a concentração detetada de contaminantes emergentes na matriz especificada.

A partir dos resultados obtidos para as pesquisas efetuadas para o Brasil e Portugal, consultou-se na literatura existente, estudos que contivessem informação relativa a concentrações de contaminantes emergentes detetadas em massas de água superficiais, em número suficiente para suportar o presente estudo. Mais se acrescenta que o número de estudos consultados foi equivalente para o caso do Brasil e de Portugal. É possível que certos artigos, relevantes para o caso de estudo, não tenham sido considerados devido a uma incompatibilidade entre as *keywords* utilizadas e as presentes nos estudos ou, por estes não se encontrarem na base de dados da *Scopus*. Outra limitação possível, é o facto de certos estudos reportarem a presença de CE sem os considerarem como tal.

Dos artigos consultados e analisados, identificaram-se geograficamente os locais onde foram recolhidas as amostras em cada estudo, tanto para o Brasil como Portugal, permitindo desta forma obter uma visão geral da distribuição espacial dos pontos de amostragem. No caso de as coordenadas destes locais não terem sido especificadas no estudo, optou-se por introduzir o local no *Google Maps* e extrair-se as coordenadas do mesmo. Posteriormente, as mesmas foram introduzidas no *software* de mapeamento *ArcGis*. No caso de o estudo ter recolhido várias amostras de água no mesmo local, foi assinalado apenas um ponto no mapa, desta forma torna-se mais claro quais os locais que são mais alvo de estudo. Por outro lado, em muitos dos estudos

analisados, foram recolhidas amostras em diferentes locais, pelo que podem existir vários locais assinalados pertencentes ao mesmo ensaio.

Dos valores de concentração relatados nos artigos selecionados, foi recolhido apenas o valor máximo detetado para cada composto, em cada local de amostragem. Posteriormente, os dados recolhidos foram organizados numa base de dados, tendo sido extraída a seguinte informação de cada estudo: nome do composto, concentração detetada, local de amostragem e referência.

Após a construção da base de dados, identificaram-se os compostos e as classes terapêuticas detetadas em comum no Brasil e em Portugal, com o objetivo de comparar as diferenças observadas no que diz respeito às concentrações dos diferentes contaminantes.

Por último, com a finalidade de obter dados sobre a toxicidade de cada composto e analisar o risco que as concentrações recolhidas podem representar para a vida aquática, calculou-se o quociente de risco (QR) para cada substância. Para tal, dividiu-se o valor de concentração máximo reportado para cada substância pelo valor de *endpoint* recolhido para a mesma. Para a recolha dos valores de *endpoint* recorreu-se à base de dados *WikiPharma*, no caso de o composto se tratar de um fármaco de uso humano e, nos outros casos, recorreu-se à base de dados *Ecotox Knowledgebase* da United States Environmental Protection Agency (USEPA).

4. Análise e discussão dos resultados: O caso luso-brasileiro

A pesquisa efetuada na *Scopus* com as *keywords* *emerging pollutants* e *surface waters*, permitiu encontrar um total de 5 414 publicações. Especificando a mesma para o caso do Brasil, adicionando *Brazil* às *keywords* anteriores, foram encontrados 814 resultados. Para o caso de Portugal, foram identificados 624 resultados. A evolução do número de publicações científicas lançadas ao longo do tempo sobre o presente tema, em ambos os países, encontra-se na Figura 4.1. É possível observar um interesse exponencial na investigação da presença de CE nas águas superficiais, sendo este mais evidente a partir do ano de 2012. No caso brasileiro, verifica-se um novo incremento significativo no número de publicações entre os anos de 2018 e 2019, afastando-se do padrão identificado para Portugal.

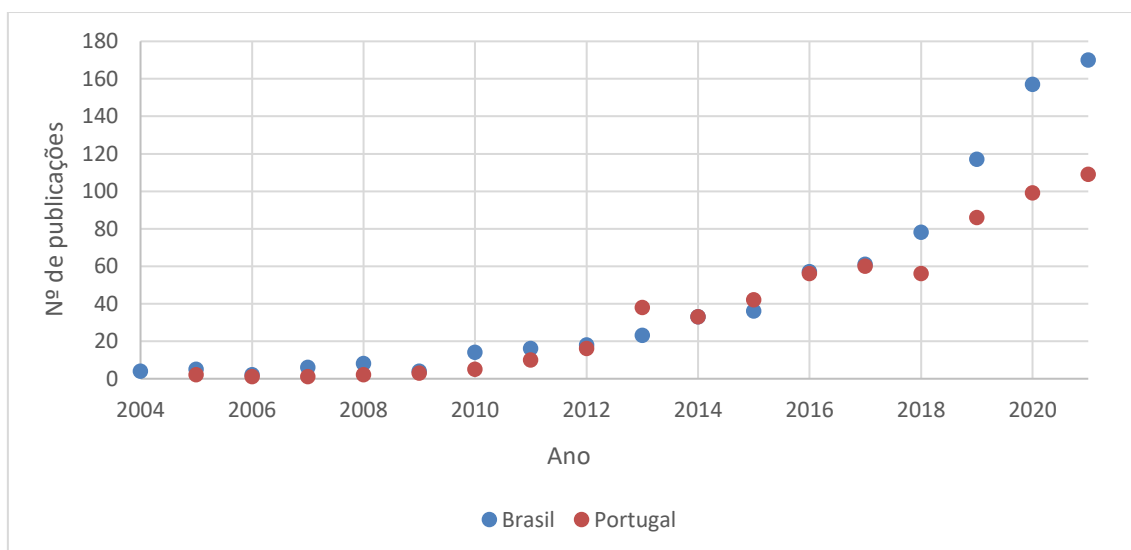


Figura 4.1 – Evolução do número de publicações lançados ao longo dos anos, entre 2004 e 2021, no Brasil e em Portugal.

Os pontos de recolha das amostras dos estudos selecionados encontram-se representados na Figura 4.2. Para o caso do Brasil a maioria destes encontram-se concentrados na zona sudeste do país, que compreende as unidades federativas com maior população: São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Apesar de em Portugal os pontos de recolha das amostras se encontrarem mais dispersos entre si, é perceptível um aglomerado junto ao distrito do Porto e outro em Lisboa, que correspondem aos dois distritos com mais população em Portugal. Tanto no Brasil como em Portugal a maioria dos artigos científicos focam-se no estudo de massas de água superficiais que se localizam junto a aglomerados populacionais, o que se pode dever ao facto de ser conhecido que a contaminação dos meio hídricos por CE está diretamente relacionada com a atividade humana, mais especificamente as ETAR.

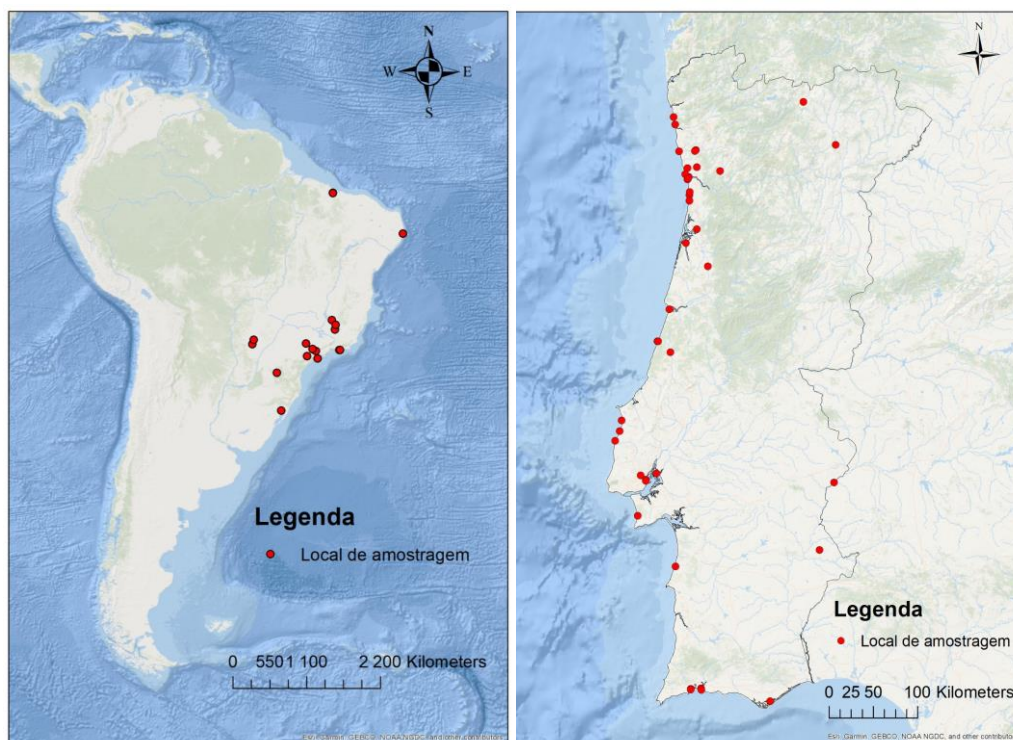


Figura 4.2 – Localização dos pontos de amostragem no Brasil e em Portugal dos estudos considerados.

Posteriormente, elaborou-se a Tabela 4.1 com a concentração recolhida de cada composto, a designação do mesmo, a respetiva classe terapêutica e país onde foi detetado. Foram identificados 87 contaminantes diferentes, pertencentes a 28 classes terapêuticas para o Brasil e 126 micropoluentes, pertencentes a 22 classes terapêuticas, para Portugal. De entre todas as substâncias reportadas, 37 foram detetadas em ambos os países. De entre os compostos detetados em Portugal, cinco encontram-se na WL 3, atualmente em vigor, sendo estes: amoxicilina, ciprofloxacina, sulfametoxazol, trimetoprim e venlafaxina.

O composto mais frequentemente reportado em ambos os países foi o diclofenac, com 10 deteções no Brasil e 13 em Portugal. A concentração mais elevada reportada no Brasil correspondeu ao metilparabeno, um composto pertencente à classe terapêutica dos parabenos, com 1 192 390 ng/L (Pompei et al., 2019). Já em Portugal, o composto com concentração mais elevada foi o bisfenol A, classificado como um *plasticizer*, com 10 700 ng/L (Ribeiro et al., 2009).

Tabela 4.1 – Compostos detetados nos estudos identificados para o Brasil e para Portugal e respetivas concentrações (ng/L) e classes terapêuticas.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Brasil	Agentes bacteriostáticos	Triclosan	8,6	Sposito et al. (2018)
	Analgésicos	Acetaminofeno	34,6 – 42 000	Barros et al. (2018); Chaves et al. (2020); Corrêa et al., (2021); Lopes et al. (2016); Montagner and Jardim (2011); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Veras et al. (2019)
		Fenazona	33	Reis et al. (2019)
	Anestésicos	Lidocaína	22 - 41	Perin et al. (2021); Chaves et al. (2020)
	Antagonistas	Cimetidina	120	Santos et al. (2020)
	Antibióticos	Clarithromicina	199	Reis et al. (2019)
		Danofloxacina	272	Reis et al. (2019)
		Enoxacina	386	Reis et al. (2019)
		Enrofloxacina	14 - 71	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
		Norfloxacina	130 - 285	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
		Sulfametoxazol	120	Chaves et al. (2020)
		Trimetoprim	123,7	Barros et al. (2018)
	Antidepressivos	Amitriptilina	196	Pivetta et al. (2020)
		Bupropiona	1 880	Pivetta et al. (2020)
		Escitalopram	520	Pivetta et al. (2020)
		Fluoxetina	90	Pivetta et al. (2020)
		Trazodona	230	Pivetta et al. (2020)
	Antidiabéticos	Metformina	36	Santos et al. (2020)
	Antieméticos	Ondansetron	4,4	Barros et al. (2018)
	Antifúngicos	Fluconazol	98,7 – 4 200	Barros et al. (2018); Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
		Miconazol	116,9	Barros et al. (2018)
	Anti-hipertensivos	Diltiazem	170,8	Barros et al. (2018)
		Losartan	32	Pereira et al. (2016)
		Atenolol	155	Perin et al. (2021)
		Metoprolol	420	Perin et al. (2021)
		Valsartan	75	Pereira et al. (2016)
	Anti-histamínicos	Loratadina	486 – 2 500	Reis et al. (2019); Santos et al. (2020)
	Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	Ácido acetilsalicílico	930 – 20 960	Ide et al. (2017); Montagner & Jardim (2011)
		Diclofenac	14 – 193 000	Barros et al. (2018); Chaves et al. (2020); Corrêa et al. (2021); Lopes et al. (2019); López-Doval et al. (2017); Montagner & Jardim (2011); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Veras et al. (2019)
		Ibuprofeno	130 – 2 094,4	Chaves et al. (2020); Corrêa et al. (2021); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Reis et al. (2019)
		Cetoprofeno	620 – 1 020	Ide et al. (2017); Reis et al. (2019)
		Ácido mefenâmico	259	Perin et al. (2021)
		Naproxeno	100 – 938,4	Corrêa et al. (2021); Ide et al. (2017); Pompei et al. (2019)
		Fenilbutazona	130 - 275	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
	Antiparasitários	Albendazol	22	Chaves et al. (2020)
		Mebendazol	18	Chaves et al. (2020)
	Antipilépticos	Carbamazepina	197 – 3 530	Chaves et al. (2020) e Pivetta et al. (2020)
	Beta hidroxíácidos	Ácido salicílico	4 810 – 5 170	Ide et al. (2017) e Lopes et al. (2017)
	Corticosteroides	Betametasona	3 600 – 8 105	Santos et al. (2020) e Reis et al. (2019)
		Prednisona	3 200 – 1 1960	Santos et al. (2020) e Reis et al. (2019)
	Diuréticos	Furosemida	112	Chaves et al. (2020)

Tabela 4.1 – Continuação.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Brasil	Estimulantes	Cafeína	648,9 – 127 092	Chaves et al. (2020), Ide et al. (2017), López-Doval et al. (2017), Montagner & Jardim (2011), Pereira et al. (2016), Reis et al. (2019), Sposito et al. (2018)
	Filtros UV	Enzacameno	50	Ide et al. (2017)
		Oxibenzona	2 100	Pompei et al. (2019)
		Octil Metoxicinamato	200	Ide et al. (2017)
	Fungicidas	Azoxistrobina	1,1	López-Doval et al. (2017)
		Carbendazina	70,1 - 162	Perin et al. (2021) e López-Doval et al. (2017) Sposito et al, 2018
		Ciproconazol	429	Perin et al. (2021)
		Epoxiconazol	0,8 - 50,9	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021)
		Tiofanato-metilo	132	Perin et al. (2021)
		Tebuconazol	1,3 - 89,1	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021)
		Triciclazol	187	Perin et al. (2021)
	Herbicidas	2,4 D	36,1	Perin et al. (2021)
		Hidroxiatrazina (metabolito da atrazina)	129,5	Sposito et al. (2018)
		Ametrina	1,1	López-Doval et al. (2017)
		Atrazina	2,4 - 232	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021) Sposito et al, 2018
		Diuron	4,18 - 11,7	Perin et al. (2021) e Sposito et al. (2018)
		Hexazinona	16	Sposito et al. (2018)
		Imazetapir	578	Perin et al. (2021)
		Hidrazida maleica	82,4	Perin et al. (2021)
		S-metolachlor	138	Perin et al. (2021)
		Simazina	209	Perin et al. (2021)
		Tebuthiuron	44,1	Sposito et al. (2018)
	Hormonas	EE2	38,5 – 4 390	Sposito et al. (2018) e Montagner & Jardim (2011)
		E2	65,3 – 6 806	Corrêa et al. (2021) e Montagner & Jardim (2011)
		Estriol	11,9 - 991	Sposito et al. (2018) e Corrêa et al.9 (2021)
		E1	940 - 978,4	Ide et al. (2017) e Corrêa et al. (2021)
		Levonorgestrel	663	Montagner & Jardim (2011)
		Progesterona	195	Montagner & Jardim (2011)
	Inibidores de bomba de prótons	Omeprazol	11	Santos et al. (2020)
	Inseticidas	Bifentrina	48,7	Perin et al. (2021)
		Carbofuran	4,25	Perin et al. (2021)
		DDD	42,8	Perin et al. (2021)
		DDT	250	Perin et al. (2021)
		Fipronil	2 - 29,2	López-Doval et al. (2017) e Sposito et al. (2018) Sposito et al, 2018
		Imidaclopride	3 - 544	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021)
		Malation	50,4	Sposito et al. (2018)
		Tiametoxam	31,1	Perin et al. (2021)
	Parabenos	Metilparabeno	203 – 1 192 390	Reis et al. (2019) e Pompei et al. (2019)
	Plasticizer	Bisfenol A	48,7 – 39 860	Corrêa et al. (2021); Lopes et al. (2018); López-Doval et al. (2017); Montagner & Jardim (2011); Sposito et al. (2018)
		Ftalato de Dibutilo	33 100	Montagner & Jardim,(2011)

Tabela 4.1 – Continuação.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Brasil	Reguladores lipídicos	Atorvastatina	510 – 1 020	Santos et al. (2020) e Reis et al. (2019)
		Bezafibrato	133,1	Barros et al. (2018)
		Fenofibrato	40 – 1 388	Ide et al. (2017) e Reis et al. (2019)
		Gemfibrozila	70 - 948	Ide et al. (2017) e Reis et al. (2019)
	Surfactantes	4-Nonylphenol	103,2	Corrêa et al. (2021)
		4-Octylphenol	225,7	Corrêa et al. (2021)
Portugal	Analgésicos	Acetaminofeno	10,6 – 699,6	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018)
		Codeína	131,96	Palma et al. (2020)
		Propifenazona	568	Palma et al. (2020)
		Tramadol	37,71 – 1 327	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Ansiolíticos	Alfa-hidroxi-alprazolam (metabolito de Alprazolam)	313,18	Fonseca et al. (2021)
		Alprazolam	1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Diazepam	2 – 9,32	Gonzalez-Rey et al. (2015); Madureira et al. (2010); Palma et al. (2020)
		Nordiazepam (metabolito de Diazepam)	3	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Antibióticos	Amoxicillina	83,14	Fonseca et al. (2021)
		Azitromicina	14,08 - 221	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
		Cefalexina	12,4	Sousa et al. (2020)
		Ceftiofur	85,1	Sousa et al. (2020)
		Cinoxacina	44,7	Reis-Santos et al. (2018)
		Ciprofloxacina	7,14 - 339	Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Reis-Santos et al. (2018)
		Claritromicina	5,28 – 306,3	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
		Clindamicina	4,48 – 10,17	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Doxiciclina	128	Reis-Santos et al. (2018)
		Enrofloxacina	44,99 – 192,88	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Eritromicina	38,8 – 470	Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
		Flumequina	0,96 – 37,7	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
		Ofloxacina	4,72 – 120	Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Palma et al. (2020); Sousa et al. (2020)
		Sulfadiazina	75,24	Palma et al. (2020)
		Sulfadoxina	38,8	Reis-Santos et al. (2018)
		Sulfametazina	123 – 156,2	Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
		Sulfametoxazol	2,01 – 204,3	Fonseca et al. (2021); Madureira et al. (2010); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
		Sulfapiridina	5,12	Fonseca et al. (2021)
		Sulfaquinoxalina	8,53	Reis-Santos et al. (2018)
		Sulfatiazol	49,8	Reis-Santos et al. (2018)
		Sulfisoxazol	4,99	Reis-Santos et al. (2018)

Tabela 4.1 – Continuação.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Portugal	Antibióticos	Trimetoprim	6,2 – 110	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Madureira et al. (2010); Palma et al. (2020); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Anti-histamínicos	Difenidramina	2,7 – 30,5	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Teofilina	186	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Anticoagulantes	Clopidogrel	8,65	Sousa et al. (2020)
		Varfarina	19 – 60,23	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Anticonvulsivantes	Lorazepam	140,68	Palma et al. (2020)
	Antidepressivos	Amitriptilina	2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Citalopram	28,9 - 67,9	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Pereira et al. (2017)
		Fluoxetina	1 - 44,4	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Gonzalez-Rey et al. (2015); Paíga et al. (2016); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Paroxetina	25,6 - 110,98	Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
		Sertralina	5,4 - 304	Fernandes et al. (2020); Reis-Santos et al. (2018); Pereira et al. (2017)
		Trazodona	27,6	Paíga et al. (2016)
		Venlafaxina	13,6 - 641	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Paíga et al. (2016); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Anti-hipertensivos	Atenolol	0,49 – 307,4	Palma et al. (2020); Reis-Santos et al. (2018)
		Bisoprolol	4,66 - 38,07	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
		Carvedilol	1,01	Reis-Santos et al. (2018)
		Metoprolol	5,55 - 333,2	Barbosa et al. (2018); Palma et al. (2020); Sousa et al. (2020)
		Propranolol	1,89 - 285	Barbosa et al. (2018); Fonseca et al. (2021); Madureira et al. (2010); Palma et al. (2020); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Sotalol	656,8	Palma et al. (2020)
		Irbesartan	71,97 - 161,9	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
		Losartan	64,7 - 68,41	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
	Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	Ácido acetilsalicílico	5,34	Lolić et al. (2015)
		Carboxibuprofeno (metabolito do ibuprofeno)	1 227	Lolić et al. (2015)
		Cetoprofeno	75,3 – 321,4	Barbosa et al. (2018); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
		Diclofenac	17,78 – 4 806	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
		Hidroxibuprofeno (metabolito do ibuprofeno)	287 - 317	Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016)
		Ibuprofeno	28 – 3 161	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)

Tabela 4.1 – Continuação.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Portugal	Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	Indometacina	124	Palma et al. (2020)
		Naproxeno	17 – 2 868	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
		Nimesulida	7,33	Lolić et al. (2015)
	Antipilépticos	Carbamazepina	21,4 – 3 235	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Gonzalez-Rey et al. (2015); Madureira et al. (2010); Paíga et al. (2016); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Sousa et al. (2020)
		Gabapentina	1,66 - 45,87	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
	Beta-hidroxiácidos	Ácido salicílico	294	Paíga et al. (2016)
	Diuréticos	Furosemida	6 894	Palma et al. (2020)
		Hidroclorotiazida	2 726	Palma et al. (2020)
		Indapamida	4,67	Reis-Santos et al. (2018)
	Estimulantes	Cafeína	804	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Filtros UV	Octil Metoxicinamato	120,39 – 7 552	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2019)
	Fungicidas	Azoxistrobina	0,1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Carbendazina	45	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Dimetilfenilsulfamida (DMSA) (metabolito da diclofluanida)	22	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Dimetilamino-sulfotoluidina (DMST) (metabolito da tolifluanida)	17	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Propiconazol	0,6	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Herbicidas	3-(3,4-diclorofenil)-3-metilureia (DCPMU) (metabolito do diuron)	2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		3,4-diclorofenilureia (DCPU) (metabolito do diuron)	6	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		2-hydroxy atrazina (metabolito da atrazina)	3	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Ácido diclorofenoxiacético	967,47	Palma et al. (2014)
		Alachlor	18,88	Palma et al. (2014)
		Ametrina	0,1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Atrazina	0,62 - 40,63	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Bentazona	1 769,02	Palma et al. (2014)
		Chlortoluron	0,3 - 94,12	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al., 2014
		Cianazina	7,26	Palma et al. (2014)
		Deetilatraxina (DEA) (metabolito da atrazina)	3 – 14, 66	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Deisopropilatraxina (DIA) (metabolito da atrazina)	10 -108,7	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Diuron	15 - 19,6	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Irgarol	18	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Isoproturon	2,96 - 92,45	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Linuron	8,19	Palma et al. (2014)
		MCPA	579,65	Palma et al. (2014)
		Mecoprop	22,35	Palma et al. (2014)
		Metolachlor	290,94	Palma et al. (2014)

Tabela 4.1 – Continuação.

País	Classe terapêutica	Composto	Concentração (ng/L) (Mín-Máx)	Referência
Portugal	Herbicidas	Molinato	352,12	Palma et al. (2014)
		Prometrina	0,2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Propanil	8,64	Palma et al. (2014)
		Simazina	3 - 34,1	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Simazine-2-hydroxy (metabolite da simazina)	2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		S-Metolachlor	0,1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Terbutrina	5	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Terbutilazina	3 - 531,92	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
		Desetilterbutilazina	7	Gonzalez-Rey et al. (2015)
		Triatato	513	Sousa et al. (2019)
	Hormonas	E1	112,9	Ribeiro et al. (2009)
		EE2	101,9	Ribeiro et al. (2009)
	Inseticidas	Clorfenvinfos	21,53	Palma et al. (2014)
		Clotianidina	51,7	Sousa et al. (2019)
		Diazinona	18,45	Palma et al. (2014)
		Dimetoato	49,81	Palma et al. (2014)
		Fenitroton oxon (metabolito de Fenitroton)	2,09	Palma et al. (2014)
		Imidaclopride	1,92 - 480	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Sousa et al. (2019)
		Malaoxon (metabolito do malation)	7,41	Palma et al. (2014)
		Tiaclopride	4,8 - 755,25	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2019)
		Tiametoxam	17,8 - 215	Sousa et al. (2019)
	Isoflavonas	Biochanina A	191,4	Ribeiro et al. (2009)
		Daidzeína	888,4	Ribeiro et al. (2009)
		Genisteína	183,6	Ribeiro et al. (2009)
	Parabenos	Benzilparabeno	0,3	Jonkers et al. (2010)
		Butilparabeno	42	Jonkers et al. (2010)
		Etilparabeno	6,7	Jonkers et al. (2010)
		Metilparabeno	62	Jonkers et al. (2010)
		Propilparabeno	64	Jonkers et al. (2010)
	Plasticizer	Bisfenol A	683 – 10 700	Jonkers et al. (2010); Ribeiro et al. (2009)
	Reguladores lipídicos	Atorvastatina	9,37 - 60,66	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Bezafibrato	6,13 – 1 672,4	Barbosa et al. (2018); Fonseca et al. (2021); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
		Fenofibrato	30,51 – 70,3	Palma et al. (2020); Madureira et al. (2010)
		Gemfibrozila	10 - 428,65	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018)
		Sinvastatina	5,14	Santos et al. (2020)

Ao identificar a classe terapêutica de cada composto reportado, observou-se que a frequência de detecção de cada era distinta. Desta forma, com o objetivo de visualizar a representatividade de cada classe terapêutica para cada país, elaborou-se os gráficos presentes nas figuras 4.3 e 4.4, relativos a Portugal e ao Brasil, respetivamente. No Brasil a percentagem de fármacos e não fármacos reportados é muito semelhante, 53% e 47%, respetivamente. No caso de Portugal, verificou-se uma maior discrepância de valores, sendo 71% dos compostos reportados

correspondentes a fármacos e 29% a não fármacos.

Identificou-se as 10 classes terapêuticas mais frequentemente reportadas no Brasil e em Portugal (Figura 4.5). Observa-se que, de entre as classes selecionadas, 6 ocorrem simultaneamente em ambos os países: analgésicos, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), herbicidas, inseticidas e reguladores lipídicos (Figura 4.6). Por uma questão de interpretação gráfica dos resultados, aplicou-se o logaritmo de base 10 às concentrações detetadas (ng/L).

Observou-se que, das 6 classes comuns a ambos os países de entre as mais frequentemente detetadas, quatro destas - antibióticos, herbicidas, inseticidas e reguladores lipídicos - apresentaram a concentração máxima reportada mais elevada em Portugal.

Nos próximos subcapítulos, será analisada e discutida em pormenor a ocorrência dos grupos terapêuticos mais frequentemente reportados em ambos os países.

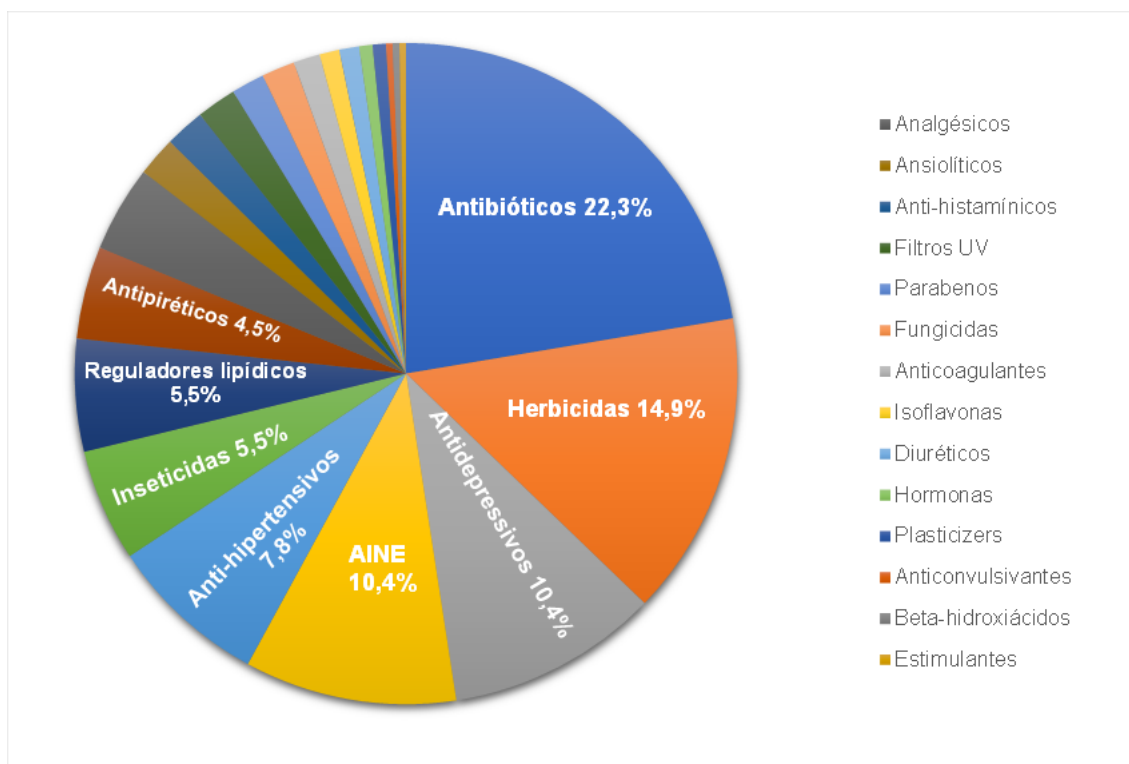


Figura 4.3 - Classes terapêuticas reportadas em massas de água superficiais de Portugal, valores expressos em percentagem. Dados recolhidos de 15 artigos publicados entre 2010 e 2021.

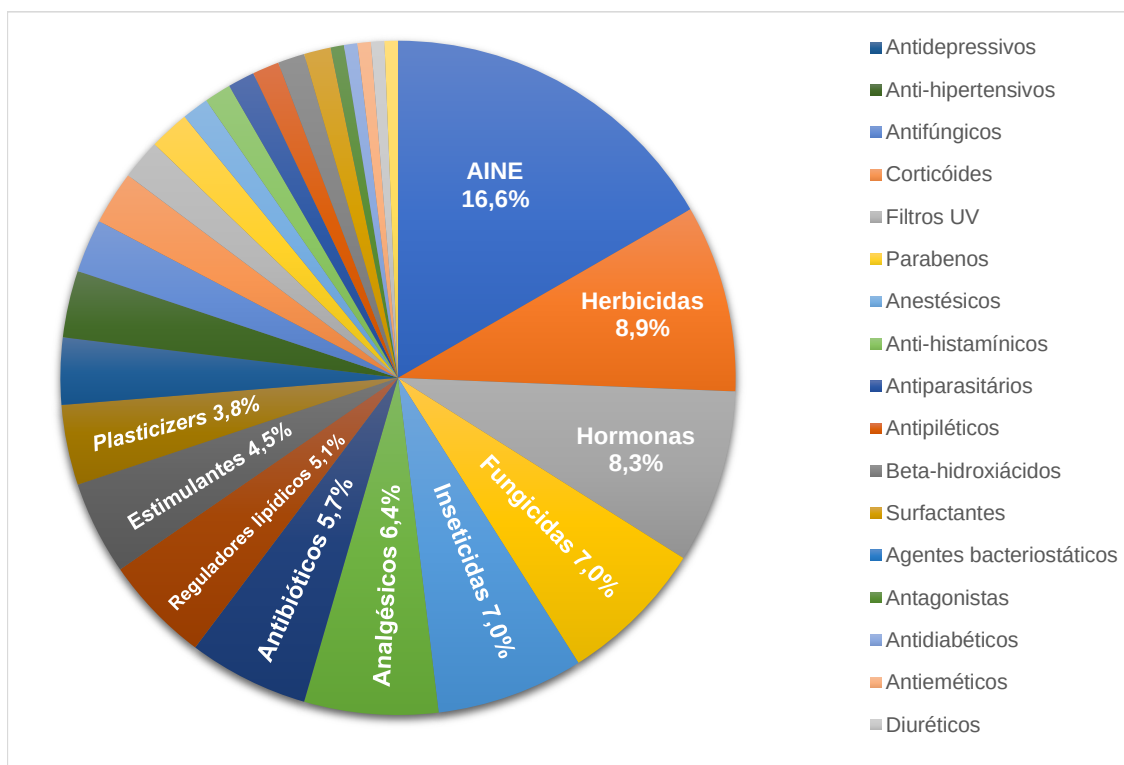


Figura 4.4 - Classes terapêuticas reportadas em massas de água superficiais do Brasil, valores expressos em percentagem. Dados recolhidos de 15 artigos publicados entre 2011 e 2021.

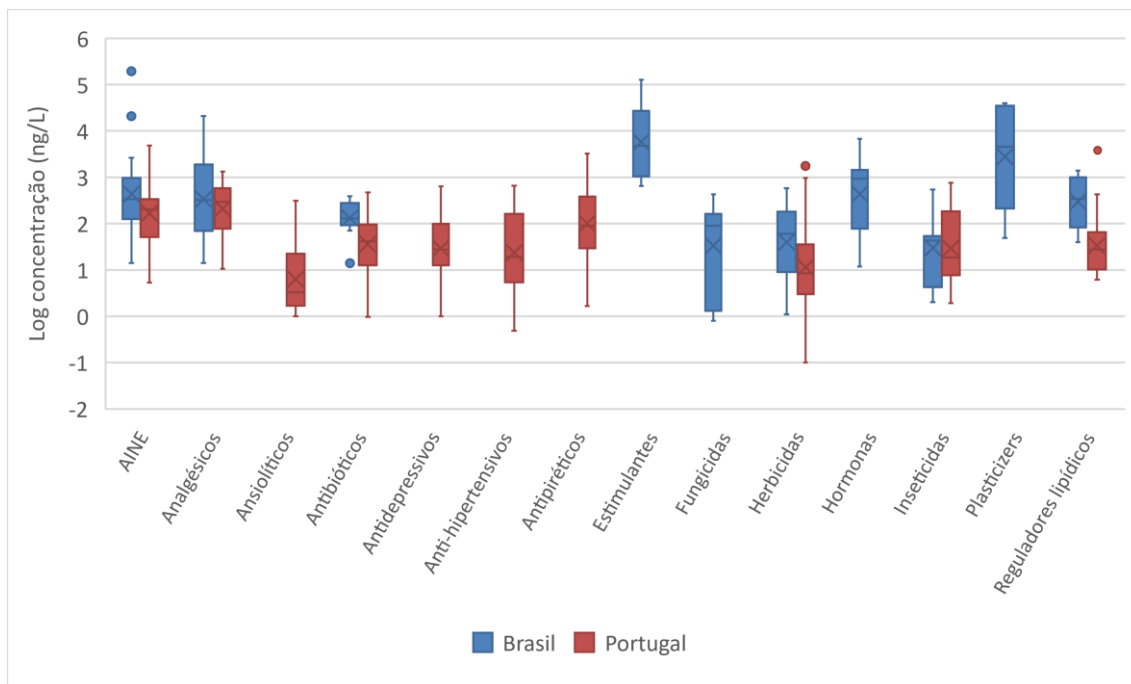


Figura 4.5 - Concentrações máximas reportadas (escala logarítmica das concentrações em ng/L) das 10 classes de compostos mais frequentemente detetadas em Portugal e das 10 classes de compostos mais frequentemente detetadas no Brasil. A média aritmética encontra-se representada pelo símbolo x. As linhas horizontais presentes nas caixas representam 25, 50 (mediana) e 75% dos valores e as barras de erro indicam 5 e 95%. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2010 e 2021.

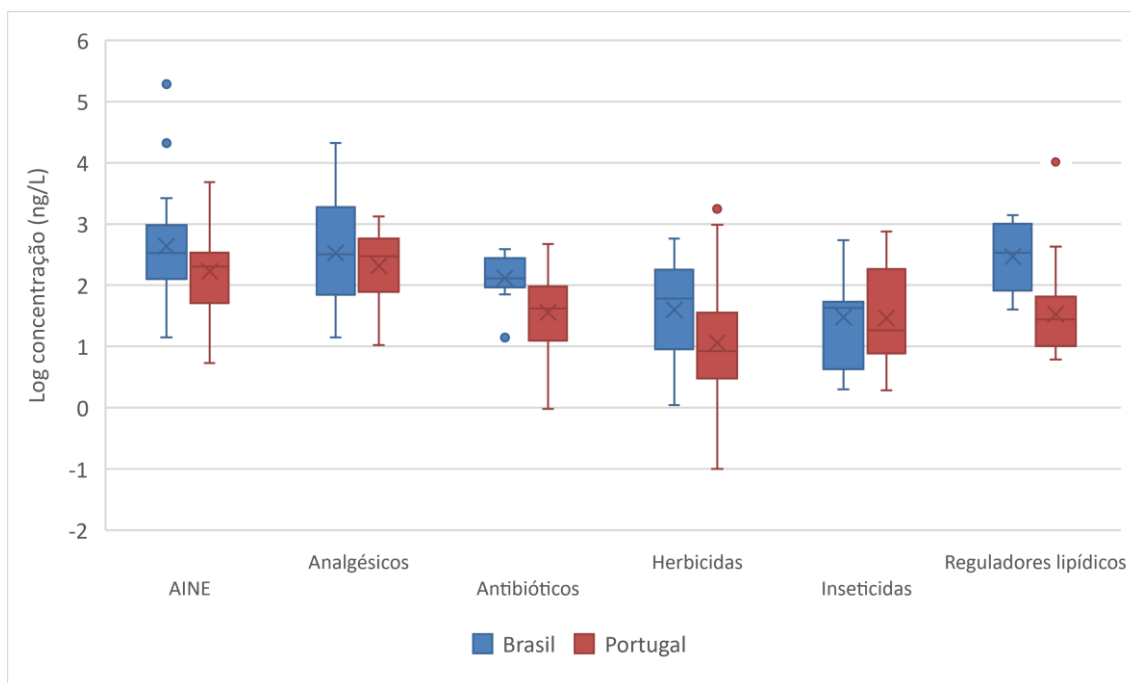


Figura 4.6 - Concentrações máximas reportadas (escala logarítmica das concentrações em ng/L) das classes mais frequentemente detetadas em ambos os países. A média aritmética encontra-se representada pelo símbolo x. As linhas horizontais presentes nas caixas representam 25, 50 (mediana) e 75% dos valores e as barras de erro indicam 5 e 95%. Dados recolhidos de artigos publicados entre 2010 e 2021.

4.1. Analgésicos

Os analgésicos estão entre os medicamentos mais consumidos em todo o mundo, verificando-se uma grande variabilidade das taxas de consumo entre países (Hudec et al., 2012).

Tanto no Brasil como em Portugal, o acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, foi reportado com uma concentração máxima de 42 000 ng/L (Veras et al., 2019) e 699,6 ng/L (Palma et al., 2020), respetivamente. A diferença entre estes dois valores é significativa, cerca de 60 vezes superior no Brasil em comparação com Portugal. Contudo, para o mesmo composto, foram também detetadas concentrações consideravelmente mais reduzidas, de 34,6 ng/L no Brasil e 10,6 ng/L em Portugal.

A larga faixa de valores detetada pode ser justificada pelo elevado consumo por parte da população desta substância, uma vez que o acetaminofeno é um dos analgésicos mais comumente consumido em todo o mundo (Mitchell et al., 2020). De janeiro a março de 2021, o paracetamol foi a substância ativa que apresentou um maior número de vendas em Portugal, contabilizando um total de 339 559 embalagens vendidas (Infarmed, 2021).

Entre 2013 e 2014, Pizzol et al. (2019) entrevistaram 41 433 pessoas residentes em áreas urbanas do Brasil para estudar o uso de analgésicos não opioides, analgésicos opioides e anti-inflamatórios, tendo concluído que para controlar dores ocasionais a maioria dos entrevistados utiliza a primeira classe de fármacos e que o paracetamol era a 2.^a substância pela qual estes mais optavam. De acordo com ANVISA (2021), o paracetamol é o analgésico mais acessível do mercado brasileiro, apresentando um preço de fabricante de R\$ 1,11 (sem impostos), o que motiva os consumidores a adquirirem este analgésico em detrimento de outro.

Por outro lado, este composto apresenta elevada biodegradabilidade sob condições aeróbias. Segundo Reinholds et al. (2017), durante o tratamento biológico da ETAR de Daugavgriva, o acetaminofeno foi removido em 99,7%, e o mesmo se verificou em Schaidter et al. (2017) para campos de drenagem (*drainfields*), onde a remoção foi superior a 99%. Desta forma, a elevada biodegradabilidade do acetaminofeno pode justificar a sua deteção em baixas concentrações nas águas superficiais.

Para além do acetaminofeno, foram detetados outros 3 analgésicos em Portugal: codeína, propifenazona e o tramadol, tendo este último sido o analgésico reportado em maior concentração, 1 327 ng/L (Sousa et al., 2020). No Brasil foi apenas detetado mais um analgésico, a fenazona, com uma concentração máxima de 33 ng/L (Reis et al., 2019). Na Figura 3.7 encontram-se representadas as concentrações máximas para cada analgésico detetado em cada país.

A codeína e o tramadol são considerados analgésicos opioides, por derivarem do ópio. Esta classe é utilizada no alívio da dor gerada por diversas situações, tais como cirurgias ou cancros

em estado avançado, sendo que, para além de efeito analgésico, proporciona também efeitos hipnóticos. Por esta razão, os opioides são classificados como narcóticos, podendo causar dependência (Campos-Mañas et al., 2019). O consumo destas substâncias é considerado uma preocupação mundial, sendo a situação nos Estados Unidos da América (EUA) particularmente alarmante. Atualmente verifica-se um aumento galopante das mortes causadas por overdose de opioides, que já foi declarado como nível pandémico, sendo responsável pela morte de 17 000 pessoas por ano (Kamika et al., 2021). Em média, as clínicas dos EUA recebem 5 vezes mais opioides em comparação com clínicas francesas, apesar da prevalência de dor ser semelhante na Europa e nos EUA (Hodder et al., 2021).

Li & McLachlan (2019) realizaram ensaios de biodegradabilidade em laboratório para diversas substâncias, incluindo o tramadol, tendo verificado que, num período de incubação de 60 dias, o composto não foi degradado, tendo a sua concentração permanecido constante. Concluíram então que a degradação do tramadol é relativamente baixa nas massas de água superficiais, o que pode justificar a sua concentração reportada em Portugal para este composto.

O exemplo dos EUA deve ser tomado em consideração, por forma a que tal situação não seja replicada em nenhum outro país. Contudo, a concentração máxima de tramadol reportada em Portugal é preocupante, tendo superado a concentração máxima de acetaminofeno. Apesar de tais resultados não indicarem necessariamente que o consumo de tramadol é superior ao consumo de acetaminofeno no país, uma vez que as biodegradabilidades dos compostos são distintas, as terapêuticas utilizadas para controlo da dor devem passar maioritariamente por analgésicos não opioides.

Na Tabela 4.2 e na Figura 4.7 encontram-se especificadas e representadas as concentrações máximas reportadas para cada fármaco pertencente à classe dos analgésicos no Brasil e em Portugal.

Tabela 4.2 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos analgésicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	Acetaminofeno	34,6 – 42 000	Barros et al. (2018); Chaves et al. (2020); Corrêa et al., (2021); Lopes et al. (2016); Montagner and Jardim (2011); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Veras et al. (2019)
	Fenazona	33	Reis et al. (2019)
Portugal	Acetaminofeno	10,6 – 699,6	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018)
	Codeína	131,96	Palma et al. (2020)
	Propifenazona	568	Palma et al. (2020)
	Tramadol	37,71 – 1 327	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)

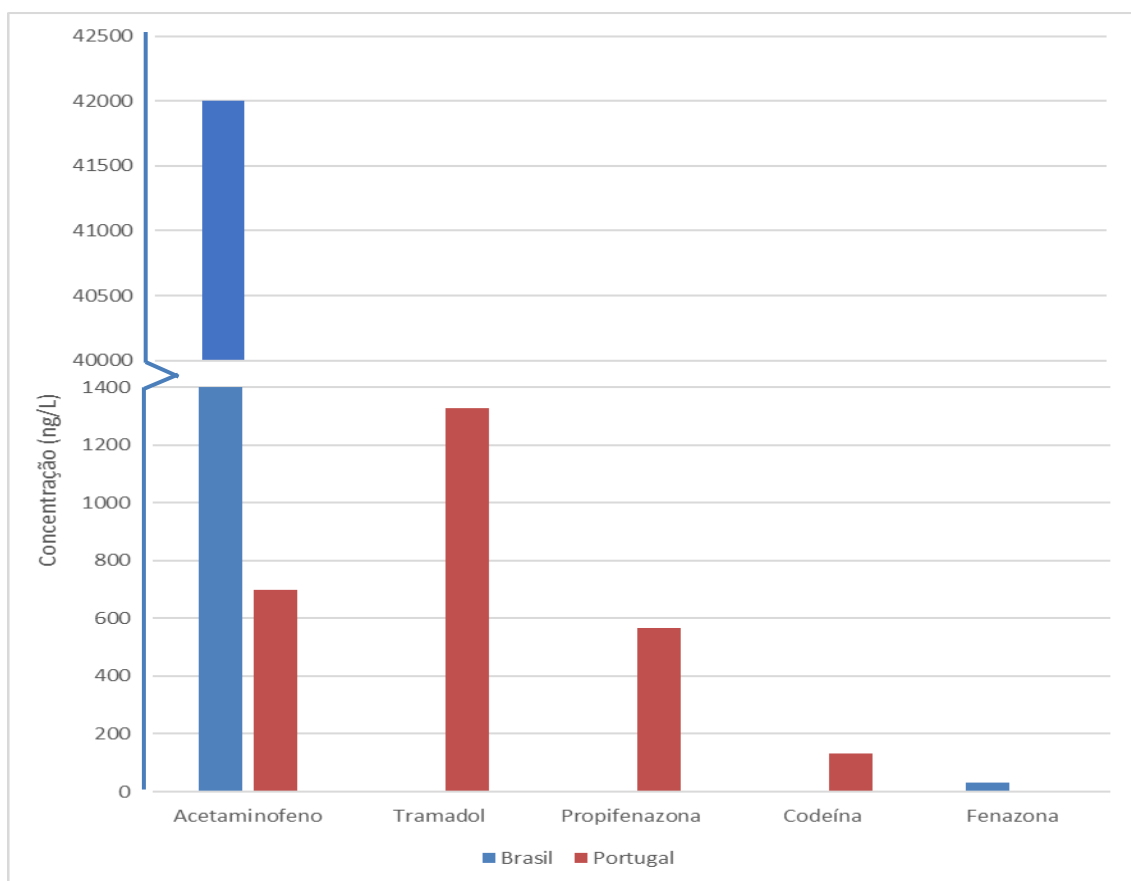


Figura 4.7 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos analgésicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.2. Antibióticos

No presente estudo, 7 antibióticos diferentes foram reportados no Brasil e 22 em Portugal, dos quais 4 são comuns a ambos os países: claritromicina, enrofloxacina, trimetoprim e sulfametoxazol. Na Tabela 4.3 e na Figura 4.8 encontram-se especificadas e representadas, respetivamente, as concentrações máximas reportadas para os diferentes antibióticos em cada país.

Identificaram-se 8 grupos de antibióticos – cefalosporinas, fluoroquinolonas, lincosamidas, macrólidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclina. O grupo de antibióticos macrólidos foi o que contabilizou mais deteções, correspondendo a 33,3% do total de ocorrências de antibióticos no presente estudo. A azitromicina, a claritromicina e a eritromicina foram as substâncias identificadas pertencentes a este grupo. Das 26 deteções, 25 pertencem a locais de amostragem portugueses, o que sugere que as terapêuticas praticadas pelos dois países são diferentes quando se trata de uma infeção bacteriana. Gomes (2018) observou que entre 2004 e 2015, os macrólidos representaram, em média, 12,8% do consumo total de antibióticos em Portugal, tendo sido o segundo grupo mais consumido neste período, o que justifica o seu aparecimento nas massas de água superficiais. Del Fiol et al. (2010) entrevistaram 400 pessoas ao longo de 12 meses no município de Sorocaba no Estado de São Paulo, tendo concluído que os macrólidos correspondiam ao grupo de antibióticos menos prescrito para o tratamento das infeções em estudo (orodentais, gastrointestinais, locais, orofaríngeas, otitos, pulmonares, sinusites, urinárias ou outras), equivalendo a 6,6% do total de prescrições.

A amoxicilina, a ciprofloxacina, o sulfametoxazol e o trimetoprim encontram-se presentes na WL 3, tendo sido reportados em ambos os países o sulfametoxazol e o trimetoprim. O facto de os antibióticos amoxicilina e ciprofloxacina não terem sido reportados nas massas de água superficiais do Brasil vai contra o que era esperado, uma vez que estes compostos, de acordo com Pescador & Spada (2015), são o terceiro e quarto antibióticos mais vendidos no país, refletindo desta forma a ausência de monitorização e de pesquisas na área no Brasil. Os resultados do estudo foram obtidos após análise do perfil de vendas de uma rede de farmácias do Rio Grande do Sul que conta com 37 estabelecimentos, no período de outubro de 2014 a março de 2015. A ausência destes compostos na matriz ambiental avaliada para o caso do Brasil pode ser justificada pelo facto de não existir qualquer legislação ou diretriz que os abranja, ao contrário do que se verifica para o caso de Portugal, onde a norma europeia (Decisão de Execução (UE) 2020/1161) estabelece a monitorização destas substâncias.

O sulfametoxazol e o trimetoprim são geralmente utilizados em associação, num rácio de 5:1. Contudo, em ambos os países, foram detetados em concentrações semelhantes nas massas de águas superficiais. Tal pode dever-se a múltiplos fatores, como a eficiência de remoção de cada composto nas ETAR (que para o trimetoprim pode atingir os 60%, enquanto para o sulfametoxazol este valor desce para os 20%) ou com a forma como a substância é processada

no organismo humano, visto que 60% do trimetoprim e 15% do sulfametoxazol são excretados de forma inalterada (Madureira et al., 2010). Em Portugal, a concentração máxima de sulfametoxazol detetada foi aproximadamente o dobro da máxima detetada no Brasil.

A classe dos antibióticos foi a mais detetada em Portugal, com um total de 69 ocorrências. O macrólido claritromicina foi o mais frequentemente detetado, tendo sido identificado em 11 pontos de amostragem diferentes, seguido da azitromicina. De acordo com Infarmed (2016), de entre os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas, a claritromicina e a azitromicina, foram as moléculas mais utilizadas em tratamento ambulatorio em todos os distritos de Portugal continental no ano de 2015, o que suporta os resultados obtidos.

No Brasil, o antibiótico detetado com uma concentração mais elevada foi a enoxacina, pertencente à família das fluoroquinolonas, com um valor de 386 ng/L (Reis et al., 2019), enquanto, em Portugal, foi a eritromicina com 470 ng/L (Sousa et al., 2019).

Estes resultados podem indicar que o consumo de antibióticos é superior em Portugal, o que está de acordo com Locatelli et al. (2011) que estima que no Brasil a DDD² é aproximadamente 16 e em Portugal este indicador tem o valor de 25. Contudo, contrariam os dados do relatório da OMS (2018) relativos à vigilância do consumo de antibióticos entre 2016 e 2018, onde o mesmo índice para o Brasil tem o valor de 22,75 e para Portugal de 17,72.

As amostras analisadas por Reis et al. (2019) foram recolhidas em massas de água que abasteciam ETA, onde foram detetados 5 antibióticos – claritromicina, danofloxacina, enoxacina, enrofloxacina e norfloxacina. No mesmo estudo procedeu-se à análise das águas após serem submetidas a tratamento nas ETA, tendo-se observado que, dos 5 antibióticos anteriormente detetados, 4 prevaleceram nas mesmas, apesar de em concentrações inferiores, o que permitiu concluir que apenas uma parte dos compostos é removida em tratamento convencional. É necessário avaliar as consequências para a saúde humana da ingestão destes compostos, mesmo em baixas concentrações.

De acordo com Fekadu et al. (2019), a eritromicina foi o antibiótico mais abundantemente detetado nos ambientes aquáticos da Europa, o que vai de encontro ao observado para Portugal. Desta forma, excluindo-se os aspectos ambientais que possam influenciar na degradação dos fármacos, é possível deduzir que Portugal segue as mesmas tendências terapêuticas que o resto da Europa no que diz respeito ao consumo de antibióticos.

No Brasil, até 2010, a utilização de antibióticos era feita de forma irracional e indiscriminada. De acordo com Locatelli et al. (2011), grande parte das farmácias vendia a maioria destas

² A DDD - Dose Diária Definida - é uma unidade de medida de consumo de medicamentos baseada na dose média diária que é necessário consumir para a sua indicação principal. É utilizada pela OMS para comparar o uso de um determinado medicamento em diferentes países ao longo do tempo (Ahmed et al., 2020). No presente estudo, os valores de DDD apresentados são para cada mil habitantes.

substâncias sem prescrição médica, especialmente em áreas urbanas devido ao elevado número de farmácias *per capita*, sendo a automedicação uma prática recorrente e um problema crescente no país. Com o objetivo de diminuir este consumo, a ANVISA decretou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44/ 2010 de 26 de outubro, que posteriormente foi substituída pela RDC 20/2011 de 5 de maio, que pretende promover uma utilização consciente dos antibióticos e, ao mesmo tempo, diminuir a resistência bacteriana (Trindade, 2017). Esta última estabelece os critérios para a prescrição, controlo e descarte de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, ditando ainda que as prescrições só podem ser realizadas por profissionais legalmente habilitados.

De acordo com Mattos et al. (2017), como consequência da RDC 20/2011, observou-se um decréscimo de vendas de antibióticos após 2011, nomeadamente de 11,1% para as aminopenicilinas, 19,4% para as cefalosporinas e 12,7% para as quinolonas, no ano de 2012. Estas observações comprovam o impacto e a importância que a legislação detém, tanto na resolução de problemas de saúde, como ambientais.

A venda de cinoxacina e flumequina foi suspensa na UE em 2019 pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da European Medicines Agency (EMA), após terem sido revistos os efeitos secundários graves provocados por antibióticos da classe das fluoroquinolonas e quinolonas. Ambas as substâncias foram reportadas em concentrações reduzidas nas águas superficiais de Portugal. A recolha de amostras foi efetuada anteriormente à decisão ter sido tomada, pelo que não pode ser aferido que continua a existir consumo destas substâncias com base nos presentes resultados. Contudo, tal pode indicar que estas substâncias são persistentes em meio aquático pelo que os seus efeitos sob o ambiente e a vida aquática devem ser avaliados.

Foram detetadas em menor quantidade no presente estudo, os antibióticos pertencentes à família das sulfonamidas (sulfadiazina, sulfatiazol, sulfadoxina, sulfaquinoxalina, sulfapiridina, sulfisoxazol) e das cefalosporinas (cefalexina, ceftiofur). Esta última família insere-se na categoria B – “restringir” da classificação da Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group, o que significa que são extremamente importantes na medicina humana e o seu uso em animais deve ser restringido por forma a mitigar riscos para a saúde pública, como o desenvolvimento de resistência microbiana (EMA, 2020).

Era esperado que, devido à existência de programas de retoma de antibióticos e maior incidência de tratamentos de águas residuais, Portugal apresentasse concentrações de antibióticos inferiores nas massas de água superficiais em comparação com o Brasil, mas tal apenas se verificou para uma das substâncias neste estudo.

Tabela 4.3 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos antibióticos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	Claritromicina	199	Reis et al. (2019)
	Danofloxacin	272	Reis et al. (2019)
	Enoxacin	386	Reis et al. (2019)
	Enrofloxacin	14 - 71	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
	Norfloxacin	130 - 285	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
	Sulfametoxazol	120	Chaves et al. 2020
	Trimetoprim	123,7	Barros et al. (2018)
Portugal	Amoxicillina	83,14	Fonseca et al. (2021)
	Azitromicina	14,08 - 221	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
	Cefalexina	12,4	Sousa et al. (2020)
	Ceftiofur	85,1	Sousa et al. (2020)
	Cinoxacin	44,7	Reis-Santos et al. (2018)
	Ciprofloxacin	7,14 - 339	Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Reis-Santos et al. (2018)
	Claritromicina	5,28 – 306,3	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
	Clindamicina	4,48 – 10,17	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Doxiciclina	128	Reis-Santos et al. (2018)
	Enrofloxacin	44,99 – 192,88	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Eritromicina	38,8 – 470	Pereira et al. (2017); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
	Flumequina	0,96 – 37,7	Fonseca et al. (2021); Reis-Santos et al. (2018)
	Ofloxacin	4,72 – 120	Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Palma et al. (2020); Sousa et al. (2020)
	Sulfadiazina	75,24	Palma et al. (2020)
	Sulfadoxina	38,8	Reis-Santos et al. (2018)
	Sulfametazina	123 – 156,2	Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
	Sulfametoxazol	2,01 – 204,3	Fonseca et al. (2021); Madureira et al. (2010); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
	Sulfapiridina	5,12	Fonseca et al. (2021)
	Sulfaquinoxalina	8,53	Reis-Santos et al. (2018)
	Sulfatiazol	49,8	Reis-Santos et al. (2018)
	Sulfisoxazol	4,99	Reis-Santos et al. (2018)
	Trimetoprim	6,2 – 110	Barbosa et al. (2018); Fernandes et al. (2020); Fonseca et al. (2021); Madureira et al. (2010); Palma et al. (2020); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)

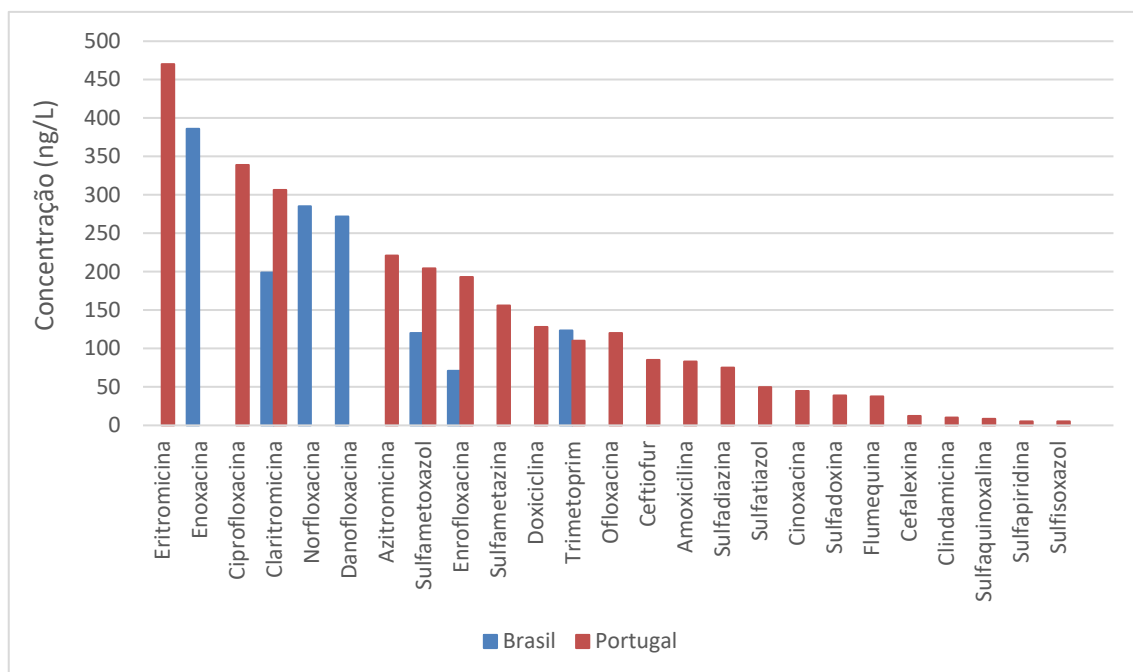


Figura 4.8 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos antibióticos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.3. Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

A classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) foi a mais frequentemente reportada nos estudos referentes ao Brasil, contabilizando um total de 24 ocorrências. A concentração máxima reportada para cada AINE no Brasil e em Portugal encontra-se indicada na Tabela 4.4 e representada na Figura 4.9.

Para ambos os países, o diclofenac foi o AINE que apresentou uma concentração mais elevada e, ao mesmo tempo, um maior número de deteções. As concentrações detetadas deste composto nas águas superficiais do Brasil e de Portugal variaram entre 14 ng/L – 193 000 ng/L e 17,78 ng/L – 4 806 ng/L, respetivamente (López-Doval et al., 2017; Veras et al., 2019; Barbosa et al., 2018; Palma et al., 2020). Observou-se que a concentração máxima de diclofenac detetada no Brasil foi 40 vezes superior à relatada para Portugal.

A incompleta remoção do diclofenac nos tratamentos convencionais das ETAR (21-40%), é uma das razões pelas quais este composto e os seus metabolitos são tão frequentemente detetados em águas superficiais em todo o mundo (Di Lorenzo et al., 2021). Devido às suas propriedades hidrofílicas e à sua estabilidade química, apresenta maior predisposição a persistir em meio aquático (Sathishkumar et al., 2020).

O diclofenac esteve presente na primeira WL, contudo, pelo facto de terem sido recolhidos dados de monitorização suficientes sobre o composto, o mesmo foi removido da lista, não estando presente nas WL 2 e 3. Da informação recolhida, concluiu-se que o composto constitui uma ameaça ambiental para as águas superficiais europeias a partir de 50 ng/L (Loos et al., 2018). É considerado um dos micropoluentes mais destrutivos para o ambiente, tendo sido apontado como responsável por alterações a nível dos processos fisiológicos e bioquímicos de organismos aquáticos a concentrações inferiores a 100 ng/L (Sathishkumar et al., 2021).

Cerca de 77% das medições portuguesas efetuadas para o diclofenac encontraram-se acima de 50 ng/L, enquanto no Brasil, esta percentagem subiu para 80%, o que representa uma preocupação e deve ser encarado como uma questão prioritária por forma a se tomarem medidas, como por exemplo aumentar o controlo sobre o consumo e descarte desta substância e procurando melhorar a eficiência dos processos de remoção para a mesma.

O ácido acetilsalicílico, vulgarmente conhecido como aspirina, apesar de ter sido detetado em ambos os países, a concentração máxima reportada no Brasil foi 3 925 vezes superior à máxima reportada em Portugal. Esta substância foi a que apresentou uma diferença mais significativa de concentrações reportadas entre ambos os países de todos os CE abordados. Também o cetoprofeno foi detetado numa concentração mais elevada no Brasil, cerca de 3 vezes superior em comparação com Portugal.

O ibuprofeno e o naproxeno foram os AINE detetados numa concentração máxima mais elevada

em Portugal comparativamente ao Brasil, cerca de 1,5 e 8 vezes superior, respetivamente. Foram ainda reportados em Portugal os 2 principais metabolitos do ibuprofeno, o carboxibuprofeno e o hidroxibuprofeno, em concentrações inferiores ao composto principal, tal como era esperado.

Em concentrações residuais comparativamente aos restantes AINE, foi detetada a fenilbutazona e o ácido mefenâmico no Brasil, e a indometacina e nimesulida em Portugal.

O farmacêutico Carlos Balbino afirma que entre a população brasileira, não só o povo, mas também profissionais de saúde, prevalece o mito de que os anti-inflamatórios possuem propriedades antibióticas. Como a venda dos antibióticos passou a ser mais restrita após a publicação da RDC 44/2010, a receita bruta das farmácias antes pertencente a estes fármacos (20-30% da faturação), passou a ser coberta maioritariamente por anti-inflamatórios. Desta forma, o mesmo autor sugere que seja efetuado um acompanhamento cauteloso da venda destes medicamentos por parte dos órgãos responsáveis pela vigilância sanitária (Pharmacia Brasileira, 2011).

Tabela 4.4 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos AINE e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	Ácido acetilsalicílico	930 – 20 960	Ide et al. (2017); Montagner & Jardim (2011)
	Diclofenac	14 – 193 000	Barros et al. (2018); Chaves et al. (2020); Corrêa et al. (2021); Lopes et al. (2019); López-Doval et al. (2017); Montagner & Jardim (2011); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Veras et al. (2019)
	Ibuprofeno	130 – 2 094,4	Chaves et al. (2020); Corrêa et al. (2021); Pereira et al. (2016); Perin et al. (2021); Pompei et al. (2019); Reis et al. (2019)
	Cetoprofeno	620 – 1 020	Ide et al. (2017); Reis et al. (2019)
	Ácido mefenâmico	259	Perin et al. (2021)
	Naproxeno	100 – 938,4	Corrêa et al. (2021); Ide et al. (2017); Pompei et al. (2019)
	Fenilbutazona	130 - 275	Santos et al. (2020); Reis et al. (2019)
Portugal	Ácido acetilsalicílico	5,34	Lolić et al. (2015)
	Carboxibuprofeno (metabolito do ibuprofeno)	1 227	Lolić et al. (2015)
	Cetoprofeno	75,3 – 321,4	Barbosa et al. (2018); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
	Diclofenac	17,78 – 4 806	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2019); Sousa et al. (2020)
	Hidroxibuprofeno (metabolito do ibuprofeno)	287 - 317	Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016)
	Ibuprofeno	28 – 3 161	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
	Indometacina	124	Palma et al. (2020)
	Naproxeno	17 – 2 868	Gonzalez-Rey et al. (2015); Lolić et al. (2015); Paíga et al. (2016); Palma et al. (2020)
	Nimesulida	7,33	Lolić et al. (2015)

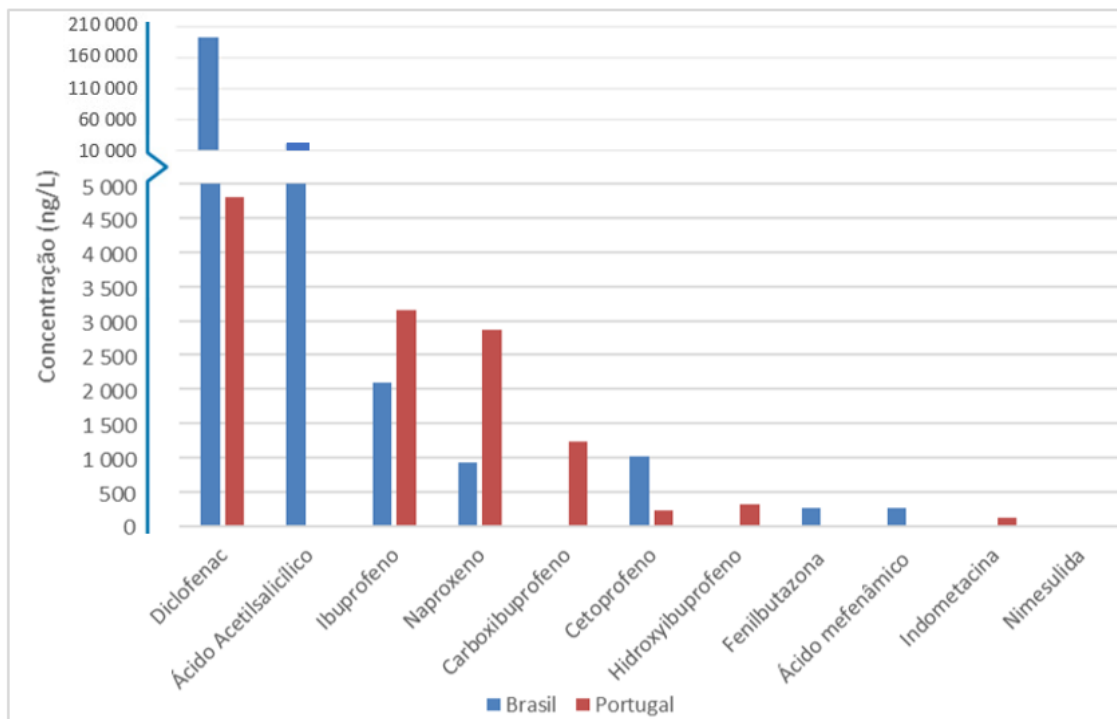


Figura 4.9 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos AINE e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.4. Herbicidas

A utilização e comercialização de pesticidas (herbicidas, inseticidas, bactericidas, fungicidas, acaricidas) no Brasil e na UE, tem levantado diversas questões nas últimas décadas, a nível governamental e social. Cerca de 30% do total de ingredientes ativos químicos registados no Brasil em 2020, são proibidos na UE pelo facto de a exposição aos mesmos ser considerada nociva para humanos e outros organismos (Hess et al., 2021). Por esta razão, a saúde dos brasileiros encontra-se posta em causa, estimando-se que no ano de 2014, 6,26/100mil habitantes sofreu de intoxicações a agrotóxicos, o equivalente a cerca de 35 habitantes/dia, sendo que este número tem crescido ao longo do tempo, estando diretamente relacionado com o aumento da taxa de comercialização destes compostos (Ministério da Saúde, 2018).

Apesar de o Brasil ser o maior consumidor de pesticidas no mundo (Montagner et al., 2017; Lima, 2018), neste estudo foi Portugal que registou um maior número de deteções de herbicidas e uma concentração máxima superior. O herbicida bentazona foi o que registou a concentração mais elevada, 1 779,02 ng/L (Palma et al., 2014), na albufeira do Alqueva integrada na bacia hidrográfica do rio Guadiana, no sul de Portugal, sendo a zona envolvente caracterizada pela existência de atividades agrícolas intensivas, o que justifica o valor detetado. No Brasil, o composto, pertencente à presente classe, que apresentou uma concentração mais elevada, foi o imazetapir com 578 ng/L, no lago Guaíba (Perin et al., 2021). Localiza-se numa área metropolitana, pelo que a presença de pesticidas é maioritariamente justificada pelas escorrências das zonas onde se pratica agricultura intensiva que atingem os rios afluentes ao lago.

No total, foram detetados 29 herbicidas, ou metabolitos de herbicidas, em Portugal e 11 no Brasil, sendo que destes, sete são comuns a ambos os países (hidroxiatrazina, 2,4D (ácido diclorofenoxiacético) ametrina, atrazina, diuron e simazina).

As triazinas são herbicidas, utilizados no controlo de plantas infestantes de culturas como o milho, a soja e a cana-de-açúcar, possuindo propriedades disruptoras endócrinas (IST, 2005), estando o seu uso proibido na UE desde 2004, mas permitido no mercado brasileiro (Rasmussen et al., 2015). No presente estudo, foram detetados quatro compostos pertencentes a esta família – atrazina, cianazina, simazina, terbutilazina - e quatro metabolitos dos mesmos - hidroxiatrazina (metabolito da atrazina), deisopropilatrazina (DIA), deetilatrazina (DEA), *simazine-2-hydroxy* (metabolito da simazina) e S-metolachlor, tanto no Brasil como em Portugal.

Os solos agrícolas contaminados no passado por triazinas podem constituir uma fonte de poluição importante destes compostos para os ambientes aquáticos, uma vez que estes têm potencial para persistir durante décadas nesta matriz (Rasmussen et al., 2015). Em Palma (2009), a deteção de triazinas na albufeira do Alqueva apresentou um perfil sazonal relacionado com a aplicação na agricultura, o que indicou que a degradação destes compostos na água pode ser rápida e não persistente. Desta forma, a sua presença nas massas de água superficiais

portuguesas pode indicar que estas substâncias ainda podem estar a ser usadas/adquiridas de forma ilegal no país.

Na Diretiva 2013/39/UE e na Resolução 357/2005 de CONAMA, para águas de superfície, o valor de concentração máxima admissível (CMA) para a atrazina é de 2,0 µg/L para ambas as legislações, enquanto que, para a simazina é de 4,0 µg/L e 2,0 µg/L, respetivamente. Não existem valores de CMA para a cianazina. No presente estudo, não se verificou nenhuma deteção acima destes valores para nenhuma das substâncias em nenhum dos países.

Os herbicidas 2,4D, ametrina e diuron foram detetados em ambos os países, sendo que os últimos dois foram detetados em concentrações muito inferiores ao primeiro. Tanto o 2,4D como o diuron foram detetados numa concentração mais elevada em Portugal, com 967,47 ng/L e 19,6 ng/L, respetivamente (Palma et al., 2014). No Brasil, em 2013 o 2,4D foi o segundo ingrediente ativo mais vendido no país, sendo o primeiro lugar ocupado pelo glifosato (Rubbo, 2015). Ao contrário do que foi verificado, era esperado que ambos os compostos fossem detetados nas águas superficiais a concentrações elevadas, sendo que o glifosato nem sequer foi detetado no presente estudo, podendo tal dever-se à escassa monitorização destes compostos no meio aquático.

Apesar de a utilização do herbicida 2,4D ser legal em ambos os países, várias entidades têm feito esforços para que o seu uso seja proibido, expondo várias evidências em como a mesma representa um risco para a saúde humana. A International Agency for Research on Cancer (IARC) reviu a classificação desta substância, tendo-a classificado em 2015, como possivelmente carcinogénica para humanos (grupo 2B), após existir evidência de que a mesma provoca *stress* oxidativo (IARC, 2015). A UE classificou o 2,4D como “substância de desregulação endócrina ou potencial de desregulação endócrina comprovada”, tendo o seu uso contribuído para a poluição da água e do solo o que, por sua vez, aumentou o risco de contaminação do abastecimento público da água devido à sua persistência no ambiente e característica toxicidade (Hupffer et al., 2020).

Era esperado que as concentrações de herbicidas detetadas nas águas superficiais do Brasil fossem superiores às de Portugal, tendo em conta que a legislação brasileira é mais permissiva, apresentando limites de aplicação destes compostos muito superiores às verificadas em Portugal, o que teria um impacto direto nas concentrações detetadas em meio aquático. Contudo, no presente estudo, tal não se verificou, o que pode indicar que a monitorização destes compostos no Brasil é escassa e pouco representativa e/ou que em Portugal este tipo de produtos estão a ser adquiridos ilegalmente.

Para o caso específico da presença de pesticidas nas massas de água superficiais, verificou-se ainda que o Brasil detém um elevado número de publicações em revistas científicas que não constam da base de dados Scopus, como é o caso da revista Química Nova. Desta forma, depreende-se que a escolha da base de dados a utilizar pode também ter limitado a pesquisa e

consequentemente os resultados obtidos.

Na Tabela 4.5 e na Figura 4.10 encontram-se indicadas e representadas, respetivamente, as concentrações máximas reportadas para os diferentes herbicidas em cada país.

Tabela 4.5 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de herbicidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	2,4 D	36,1	Perin et al. (2021)
	Hidroxiatrazina (metabolito da atrazina)	129,5	Sposito et al. (2018)
	Ametrina	1,1	López-Doval et al. (2017)
	Atrazina	2,4 - 232	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021) Sposito et al. 2018
	Diuron	4,18 - 11,7	Perin et al. (2021) e Sposito et al. (2018)
	Hexazinona	16	Sposito et al. (2018)
	Imazetapir	578	Perin et al. (2021)
	Hidrazida maleica	82,4	Perin et al. (2021)
	S-metolachlor	138	Perin et al. (2021)
	Simazina	209	Perin et al. (2021)
Portugal	Tebuthiuron	44,1	Sposito et al. (2018)
	3-(3,4-diclorofenil)-3-metilureia (DCPMU) (metabolito do diuron)	2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	3,4-diclorofenilureia (DCPU) (metabolito do diuron)	6	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Hidroxiatrazina (metabolito da atrazina)	3	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Ácido diclorofenoxiacético	967,47	Palma et al. (2014)
	Alachlor	18,88	Palma et al. (2014)
	Ametrina	0,1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Atrazina	0,62 - 40,63	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Bentazona	1 769,02	Palma et al. (2014)
	Chlortoluron	0,3 - 94,12	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al., 2014
	Cianazina	7,26	Palma et al. (2014)
	Deetilatrazina (DEA) (metabolito da atrazina)	3 – 14, 66	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Deisopropilatrazina (DIA) (metabolito da atrazina)	10 -108,7	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Diuron	15 - 19,6	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Irgarol	18	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Isoproturon	2,96 - 92,45	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Linuron	8,19	Palma et al. (2014)
	Ácido acético (MCPA)	579,65	Palma et al. (2014)
	Mecoprop	22,35	Palma et al. (2014)
	Metolachlor	290,94	Palma et al. (2014)
	Molinato	352,12	Palma et al. (2014)
	Prometrina	0,2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Propanil	8,64	Palma et al. (2014)
	Simazina	3 - 34,1	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Simazine-2-hydroxy (metabolito da simazina)	2	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	S-Metolachlor	0,1	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Terbutrina	5	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Terbutilazina	3 - 531,92	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2014)
	Desetilterbutilazina	7	Gonzalez-Rey et al. (2015)
	Triatato	513	Sousa et al. (2019)

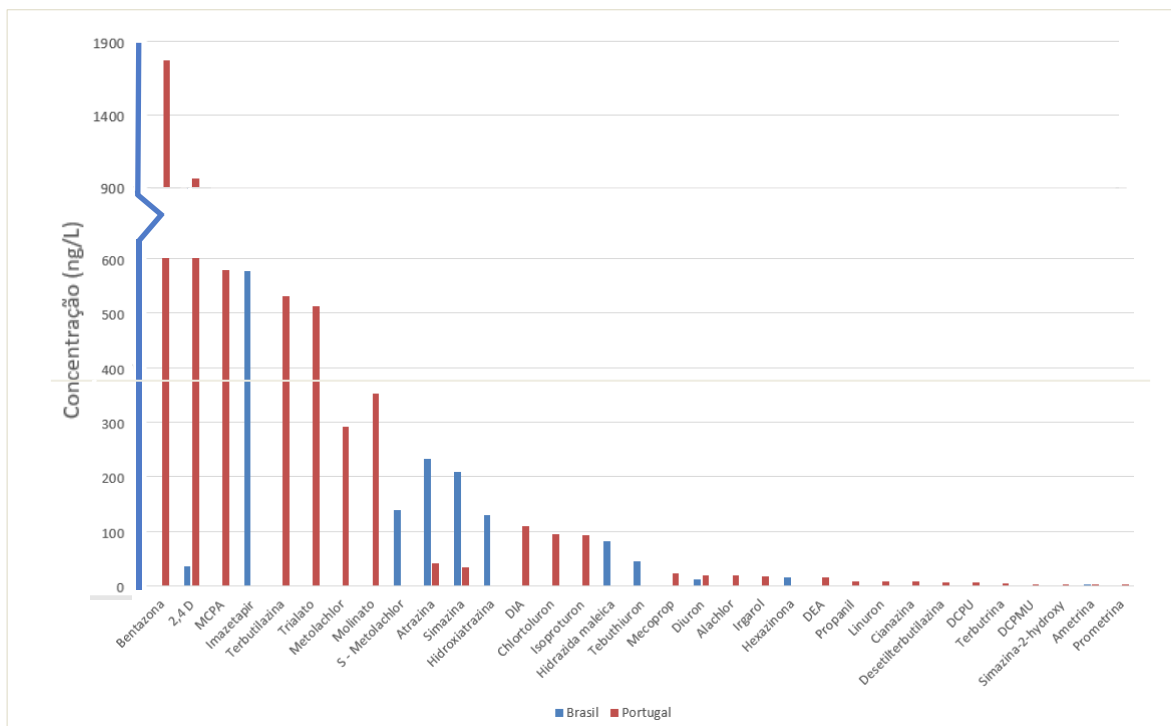


Figura 4.10 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de herbicidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.5. Inseticidas

À semelhança do observado para os herbicidas, foi também em Portugal que se verificou a concentração mais elevada de inseticidas, tendo sido detetadas 755,25 ng/L para o composto tiaclopride (Barbosa et al., 2018). No Brasil, o composto detetado em maior concentração foi o imidaclopride com 544 ng/L (Perin et al., 2021). O mesmo composto foi também detetado em Portugal, numa concentração inferior, de 480 ng/L (Sousa et al., 2019). Na Tabela 4.6 e na Figura 4.11 encontram-se especificadas e representadas, respetivamente, as concentrações máximas reportadas para os diferentes inseticidas em cada país.

Para além do imidaclopride, foi também detetado em ambos os países o inseticida tiametoxame, numa concentração de 215 ng/L em Portugal (Sousa et al., 2019) e 31,1 ng/L no Brasil (Perin et al., 2021), o equivalente a um valor sete vezes menor.

Os inseticidas anteriormente mencionados, juntamente com a clotianidina, pertencem ao grupo dos neonicotinóides. Quando aplicadas, estas substâncias acumulam-se nos tecidos das plantas e atuam no sistema nervoso central dos insetos que delas se alimentam levando, em última instância, à sua morte (Wood et al., 2018). Contudo, para além de afetarem pragas, afetam também organismos não-alvo, como é o caso dos polinizadores (Blacquièrre et al., 2012). Em fevereiro de 2018, a Autoridade Europeia para a Saúde Alimentar afirmou que “a maioria dos inseticidas neonicotinóides utilizados representam um risco para abelhas selvagens e abelhas de mel” (Jactel et al., 2019). Com base nestas conclusões, a Comissão Europeia e os estados membros, decidiram proibir em 2018 o uso no exterior dos neonicotinóides imidaclopride, clotianidina e tiametoxame, sendo apenas permitida a sua utilização em estufas permanentes (CE, 2021). No Brasil, o uso destas substâncias é ainda, de acordo com a legislação atual, permitido, existindo apenas limites máximos de resíduos estabelecidos.

Mais uma vez, foram detetadas substâncias nas massas de água superficiais portuguesas que são de uso proibido na UE. A legislação sobre estes compostos é recente e, em todos os estudos portugueses onde os mesmos foram detetados, a recolha e análise de amostras foi efetuada antes de a proibição entrar em vigor. Por forma a avaliar se estas substâncias são atualmente utilizadas de forma ilegal ou se persistem em meio aquático mesmo após o fim da sua utilização, é necessário que sejam feitas novas monitorizações das mesmas.

Para além dos neonicotinóides, foi detetado no Brasil o inseticida organoclorado (DDT - diclorodifeniltricloroetano) e o seu produto de decomposição (DDD - diclorodifenildicloroetano), nas concentrações de 250 ng/L e 42,8 ng/L, respetivamente (Perin et al., 2021). A concentração de DDT detetada foi a terceira mais elevada de todos os inseticidas.

Estes compostos foram banidos no país de forma total em 2009 (Oliveira et al., 2016). O DDT foi utilizado durante vários anos no país para combater a transmissão do vetor da malária, tendo sido adquiridas 3 000 toneladas desta substância para controlo da doença (Mendes et al., 2016).

Apesar de em Perin et al. (2021) os autores não apontarem razões para estes compostos terem sido detetados nas massas de água superficiais, Mendes et al. (2016) sugere que as concentrações de DDT detetadas nos peixes analisados no rio Tapajós, provêm de um *input* recente no ambiente desta substância.

O DDT e respetivos metabolitos são de natureza altamente lipofílica, o que lhes confere propriedades nocivas para os organismos, tendo capacidade de acumular e persistir no ambiente e bioacumular na cadeia alimentar (Wetterauer et al., 2012).

Tabela 4.6 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de inseticidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	Bifentrina	48,7	Perin et al. (2021)
	Carbofuran	4,25	Perin et al. (2021)
	DDD	42,8	Perin et al. (2021)
	DDT	250	Perin et al. (2021)
	Fipronil	2 - 29,2	López-Doval et al. (2017) e Sposito et al. (2018) Sposito et al. 2018
	Imidaclopride	3 - 544	López-Doval et al. (2017) e Perin et al. (2021)
	Malation	50,4	Sposito et al. (2018)
	Tiametoxam	31,1	Perin et al. (2021)
Portugal	Clorfenvinfos	21,53	Palma et al. (2014)
	Clotianidina	51,7	Sousa et al. (2019)
	Diazinona	18,45	Palma et al. (2014)
	Dimetoato	49,81	Palma et al. (2014)
	Fenitrothion oxon (metabolito de Fenitrothion)	2,09	Palma et al. (2014)
	Imidaclopride	1,92 - 480	Barbosa et al. (2018); Gonzalez-Rey et al. (2015); Sousa et al. (2019)
	Malaoxon (metabolito do malation)	7,41	Palma et al. (2014)
	Tiaclopride	4,8 - 755,25	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2019)
	Tiametoxam	17,8 - 215	Sousa et al. (2019)

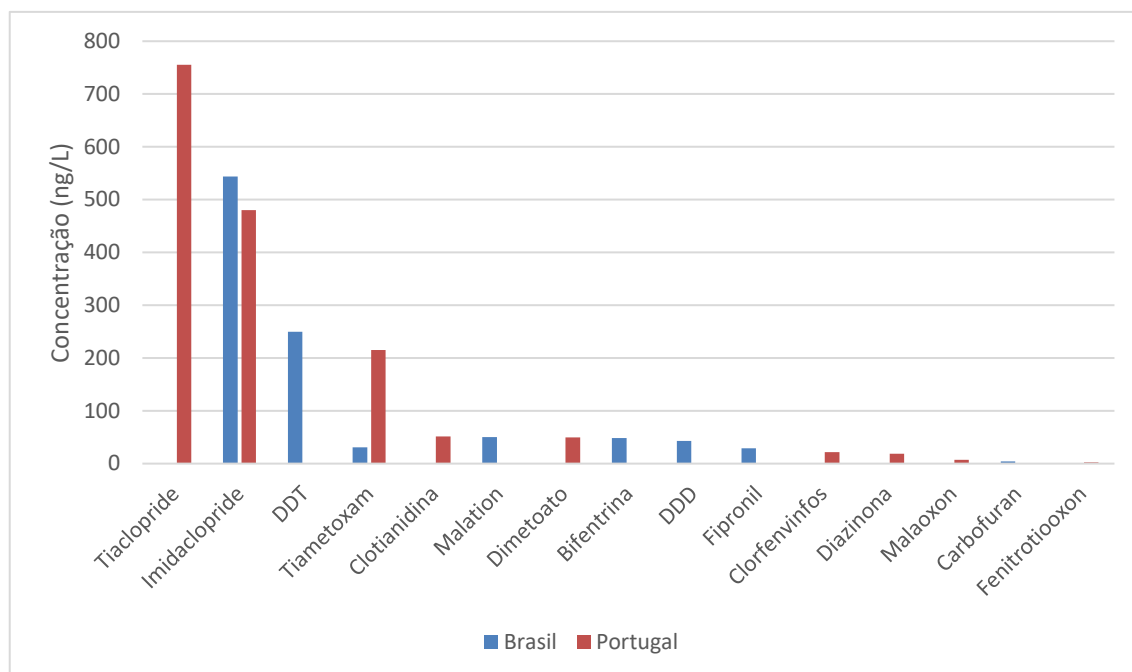


Figura 4.11 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de inseticidas e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.6. Reguladores lipídicos

Os reguladores lipídicos são medicamentos utilizados para diminuir os níveis de lípidos no sangue, tais como o colesterol e os triglicéridos (Kong et al., 2018), sendo as estatinas e os fibratos os fármacos mais regularmente utilizados no tratamento destas questões (Xavier, 2005). Esta classe é frequentemente detetada nas massas de água superficiais e nos efluentes das ETAR em todo o mundo, devido à sua extensa utilização na área da saúde (Koné et al., 2013), correspondendo no presente estudo à 10.^a e à 7.^a classe mais frequentemente detetada no Brasil e em Portugal, respetivamente.

Em ambos os países, foram detetadas quatro substâncias pertencentes à classe dos reguladores lipídicos – atorvastatina, bezafibrato, fenofibrato e gemfibrozila. Em Portugal, para além das mencionadas, foi também identificada a sinvastatina. Na Tabela 4.7 e na Figura 4.12 encontra-se especificada e representada, respetivamente, a concentração máxima reportada para cada substância, em cada país.

O bezafibrato foi o regulador lipídico detetado em maior concentração, 1 672 ng/L (Palma et al., 2020) em Portugal, enquanto no Brasil foi o fenofibrato numa concentração de 133,1 ng/L (Reis et al., 2019), uma diferença de aproximadamente 13 vezes. Apesar de a maior concentração de reguladores lipídicos ter sido reportada em Portugal, para todos os restantes compostos detetados em ambos os países, foi o Brasil que apresentou um maior valor de concentração reportado. Tal pode indicar que o Brasil recorre mais a este tipo de terapêutica comparativamente a Portugal.

Relativamente ao fenofibrato, à atorvastatina e à gemfibrozila, foram detetados no Brasil numa concentração 20, 17 e 2 vezes, respetivamente, mais elevada em comparação com Portugal. A sinvastatina foi o regulador lipídico reportado com a concentração mais baixa de todos, 5,14 ng/L (Santos et al., 2020).

Em 2002, o fármaco clofibrato foi retirado do mercado por terem surgido dúvidas relativas ao seu perfil de segurança (Rosa et al., 2017). No presente estudo, este composto não foi reportado nas águas superficiais de nenhum dos países, o que sugere que a legislação relativa ao mesmo está a ser cumprida, não se verificando consumo desta substância.

Tabela 4.7 - Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos reguladores lipídicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

País	Composto	Concentração (ng/L) (Mín – Máx)	Referência
Brasil	Atorvastatina	510 – 1 020	Santos et al. (2020) e Reis et al. (2019)
	Bezafibrato	133,1	Barros et al. (2018)
	Fenofibrato	40 – 1 388	Ide et al. (2017) e Reis et al. (2019)
	Gemfibrozila	70 - 948	Ide et al. (2017) e Reis et al. (2019)
Portugal	Atorvastatina	9,37 - 60,66	Barbosa et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Bezafibrato	6,13 – 1 672,4	Barbosa et al. (2018); Fonseca et al. (2021); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018); Sousa et al. (2020)
	Fenofibrato	30,51 – 70,3	Palma et al. (2020); Madureira et al. (2010)
	Gemfibrozila	10 - 428,65	Gonzalez-Rey et al. (2015); Palma et al. (2020); Pereira et al. (2017); Reis-Santos et al. (2018)
	Sinvastatina	5,14	Santos et al. (2020)

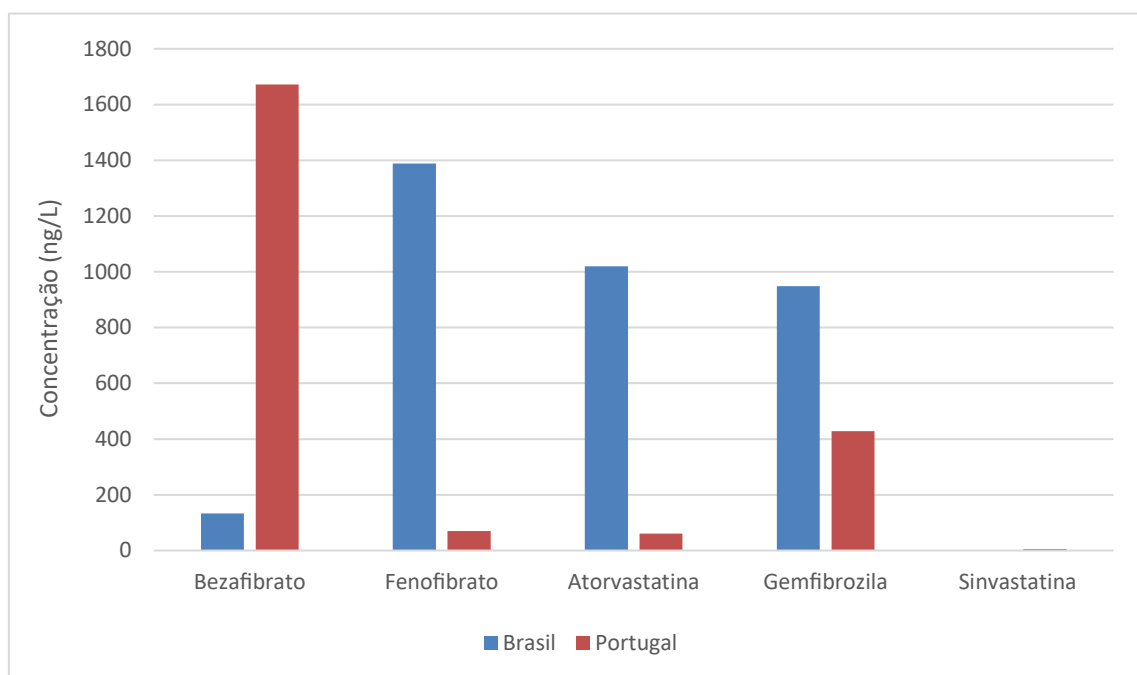


Figura 4.12 -Concentrações (ng/L) máximas reportadas de fármacos pertencentes à classe dos reguladores lipídicos e metabolitos, detetados em massas de água superficiais do Brasil e de Portugal.

4.7. Outras classes

Para além das classes detetadas em maior frequência em ambos os países, considerou-se relevante abordar outras classes de contaminantes emergentes identificadas no presente estudo.

Tanto no Brasil como em Portugal, foi detetada cafeína nas massas de água superficiais. A cafeína é uma substância estimulante que se encontra facilmente em refrigerantes, chás, bebidas energéticas, medicamentos, entre outros. Quando presente no meio aquático, é considerada um marcador de poluição antropogénica, estando a sua presença diretamente relacionada com a descarga de águas residuais. Enquanto que em Portugal este composto foi detetado apenas uma vez com uma concentração de 804 ng/L (Gonzalez-Rey et al., 2015), no Brasil apresentou concentrações entre os 648,9 ng/L (Pereira et al., 2016) e os 127 092 ng/L (Montagner & Jardim, 2011). No estudo de Montagner & Jardim (2011), no qual foi detetada a concentração mais elevada de cafeína, os autores afirmam que este composto foi identificado em todas as amostras efetuadas ao longo do ano de estudo, tendo as concentrações mais elevadas sido detetadas durante o período seco. O local de amostragem, Bacia do Riberão Anhumas, situa-se numa área urbana densa e recebe frequentemente grandes volumes de águas residuais não tratadas, o que justifica a ocorrência desta substância.

De acordo com o Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) (2019), no mesmo ano no Brasil, em média, apenas 53,2% das habitações tinham acesso à rede de saneamento. Este valor é significativamente mais reduzido em relação a Portugal, que apresenta um valor de 84% para o mesmo indicador (ERSAR, 2021). As águas residuais que não são encaminhadas para a ETAR acabam por ser lançadas no ambiente (solos ou massas de água) sem qualquer tratamento, contaminando-as. Tais resultados permitem justificar a presença mais acentuada da cafeína nas águas superficiais do Brasil.

No presente estudo, foram detetados medicamentos utilizados no tratamento de doenças mentais pertencentes às classes dos antidepressivos e dos ansiolíticos, sendo que esta última foi apenas detetada em Portugal. Estes fármacos tiveram uma maior expressão em Portugal, correspondendo a 12% do total de deteções, comparativamente ao Brasil, onde apenas 3% do total de CE detetados correspondem a psicofármacos. Contudo, a maior concentração detetada de antidepressivos pertence ao Brasil, 1 880 ng/L para o contaminante bupropiom (Pivetta et al., 2020).

De acordo com o relatório OMS (2017), o Brasil é o país com maior prevalência de perturbações de ansiedade (9,3% do total da população) e o quarto com mais perturbações depressivas (5,8% do total da população), enquanto que, na mesma lista, Portugal ocupa a décima oitava posição no que diz respeito às perturbações de ansiedade (4,9% do total da população) e o quinto nas perturbações depressivas (5,7% do total da população). Desta forma, era esperado que os psicofármacos tivessem sido detetados com maior frequência no Brasil comparativamente a Portugal. Tal não foi verificado, o que se pode dever à escassa monitorização destes compostos

nas águas superficiais do Brasil.

Os anti-histamínicos são fármacos utilizados na inibição de sintomas alérgicos, tendo sido detetados nas águas superficiais dos dois países em estudo. Dentro desta classe, não foi identificada nenhuma substância comum ao Brasil e a Portugal, o que sugere que as terapêuticas utilizadas são diferentes nos dois países. No Brasil foi detetada a loratadina, numa concentração máxima de 2 500 ng/L (Santos et al., 2020) e em Portugal foi detetada a difenidramina com um máximo de 30,5 ng/L (Sousa et al., 2020). A concentração detetada no Brasil foi 82 vezes superior à verificada para Portugal.

Os anti-hipertensivos correspondem a aproximadamente 8% do total de compostos detetados em Portugal, equivalendo à 5.^a classe mais frequentemente detetada. Dentro da mesma classe, a maioria das substâncias são β -bloqueadores. Godoy et al. (2015) afirmam que uma das causas para as quais estas substâncias são tão frequentemente detetadas nas massas de águas superficiais, é o elevado grau de persistência das mesmas. A meia vida do metoprolol, um β -bloqueador detetado no Brasil e em Portugal, pode ser superior a 1 ano.

No que diz respeito à classe terapêutica das hormonas, esta foi reportada de forma mais frequente nas massas de água superficiais do Brasil, apresentando a terceira percentagem de deteção mais elevada relativamente aos compostos detetados no mesmo país. As concentrações reportadas variaram entre 11,9 ng/L para o estriol (Sposito et al., 2018) e 6 806 ng/L para a E2 (Montagner & Jardim, 2011). Já em Portugal, esta classe foi uma das menos reportadas, apresentando apenas mencionadas duas deteções, uma para a EE2 (101,9 ng/L) e outra para a E1 (112,9 ng/L) (Ribeiro et al., 2009). Tais resultados podem dever-se ao facto de estas substâncias não se encontrarem regulamentadas no Brasil.

Os filtros UV, presentes nos protetores solares, foram a 15.^a classe terapêutica mais frequentemente detetada no Brasil e a 12.^a em Portugal, não tendo sido detetados compostos comuns a ambos os países. Estes compostos são persistentes no ambiente, apresentam capacidade de acumular no biota e são potencialmente disruptores endócrinos, razões pelas quais são incluídos na classificação de poluentes emergentes (Ramos et al., 2016).

4.8. Concentrações reportadas e respectivas toxicidades aquáticas

Os ensaios de toxicidade de CE fornecem informações fundamentais para a avaliação de risco, tanto para o ambiente como para a saúde humana, através do cálculo da concentração capaz de provocar uma resposta no organismo-teste/população, específica e mensurável, como a inibição de crescimento, alterações a nível da reprodução, ou até, a sua morte (Almeida, 2018).

Uma grande variedade de efeitos prejudiciais em vertebrados e invertebrados, foram associados à presença de diversos contaminantes emergentes em ambientes aquáticos (De La Broise & Stachowski-Haberkorn, 2012; De Lange et al., 2006; Di Poi et al., 2013; Hoeger et al., 2005;; Li et al., 2012; Metcalfe et al., 2001; Nunes et al., 2017; Schäfers et al., 2007; Zeilinger et al., 2009).

Das 176 substâncias reportadas no total entre os dois países, 12 apresentaram um QR>1, dos quais 10 são fármacos e 2 são não fármacos. Os compostos para os quais a concentração reportada se verificou ser superior ao ponto de referência são discutidos na presente secção, estando os quocientes de risco obtidos apresentados na Tabela 4.8.

Tabela 4.8 - Endpoints de ecotoxicidade, concentração máxima reportada e QR para cada composto emergente com QR>1. EE – *endpoint* de ecotoxicidade; CE – concentração *endpoint*; CMR – concentração máxima reportada; QR – quociente de risco.

Composto	EE	CE (ng/L)	Referência	CMR (ng/L)	QR
EE2	NOEC	0,31	Schäfers et al. (2007)	4 390	14 161
E2	NOEC	0,4	Metcalfe et al. (2001)	6 806	17 015
Acetaminofeno	LOEC	2 500	Nunes et al. (2017)	42 000	17
Bentazona	LOEC	1 000	De La Broise & Stachowski-Haberkorn (2012)	1 769,02	2
Cafeína	LOEC	3,2	Li et al. (2012)	127 092	39 716
Carbamazepina	LOEC	10	De Lange et al. (2006)	3 530	353
Diclofenac	NOEC	500	Hoeger et al. (2005)	193 000	386
Estriol	NOEC	75	Metcalfe et al. (2001)	991	13
E1	LOEC	8	Metcalfe et al. (2001)	978,4	122
Fluoxetina	LOEC	1	Di Poi et al. (2013)	90	90
Ibuprofeno	LOEC	10	De Lange et al. (2006)	3 161	316
Levonorgestrel	NOEC	0,8	Zeilinger et al. (2009)	663	829

De entre a classe terapêutica dos analgésicos, o acetaminofeno foi o único composto reportado acima do respetivo ponto de referência. O menor valor de concentração de acetaminofeno para o qual foram observados efeitos (*lowest observed effect concentration* - LOEC) reportado na literatura para amêijoas (*Ruditapes philippinarum*), foi de 2 500 ng/L. Entre 2 500 ng/L e 25 000 ng/L, a atividade metabólica destes organismos foi afetada de forma muito prejudicial e o sistema de defesa antioxidante foi ativado (Nunes et al., 2017). No presente estudo, a concentração máxima reportada para o acetaminofeno foi aproximadamente 17 vezes superior ao valor de LOEC identificado.

O diclofenac e o ibuprofeno, fármacos pertencentes à classe dos AINE, apresentaram concentrações acima dos seus níveis de toxicidade. A concentração mais baixa de diclofenac para a qual não foram observados efeitos (*no observed effect concentration* – NOEC) sobre a

truta-fário (*Salmo trutta f. fario*) foi de 500 ng/L, tendo-se verificado para concentrações superiores a este valor acumulação/infiltração de monócitos no fígado dos organismos-teste (Hoeger et al., 2005). No que diz respeito ao ibuprofeno, a sua presença demonstrou reduzir a atividade de *Gammarus pulex* (crustáceo anfípode) após uma hora e meia de exposição num valor de LOEC de 10 ng/L (De Lange et al., 2006). A carbamazepina, um fármaco pertencente à classe dos antiepilépticos, foi também estudado por De Lange et al. (2006), não tendo a sua presença causado uma redução de atividade tão intensa como no caso da exposição ao ibuprofeno. A redução de atividade pode interferir no normal comportamento do crustáceo, levando a uma diminuição da alimentação e da evitação de predadores. Consequentemente, estas ações levarão a um decréscimo do crescimento, reprodução e sucesso populacional da espécie.

Relativamente à classe terapêutica dos antidepressivos, observou-se que a fluoxetina, um inibidor seletivo de recaptção de serotonina, foi reportada numa concentração superior à do respetivo *endpoint*. De acordo com o estudo realizado por Di Poi et al. (2013), concentrações baixas de fluoxetina (a partir de 1 ng/L) induziram no choco da espécie *Sepia officinalis*, durante o período perinatal, modificações ao nível do processamento de memória. Estas modificações por sua vez, induzem mudanças significativas ao nível da capacidade de aprendizagem o que pode resultar em mudanças no comportamento predatório. Uma vez que este organismo é considerado uma espécie-chave nas teias alimentares marinhas, os resultados obtidos levantam preocupações ao nível do funcionamento do ecossistema marinho.

Todas as hormonas relatadas no presente estudo apresentaram pontos de referência inferiores às concentrações máximas reportadas, à exceção da progesterona. As hormonas E2, EE2 e levorgestrel apresentaram valores de *endpoint* NOEC inferiores a todos os restantes, o que significa que a presença de hormonas, mesmo em baixas concentrações, é prejudicial à vida aquática.

A presença da hormona EE2 induziu no peixe-zebra (*Danio rerio*), a partir do valor de NOEC de 0,31 ng/L, alterações ao nível do desenvolvimento, do sucesso da fertilização e fecundação (produção de ovos) tendo ainda causado um atraso na desova (Schäfers et al., 2007). Os valores de NOEC e LOEC para a E1, a E2 e o estriol foram obtidos após 90 dias de exposição a uma das espécies de Medaka, a *Oryzias latipes*, conhecida vulgarmente como peixe arroz. Os danos que advertiram desta exposição foram essencialmente a indução de gónadas intersexo (e.g. testículos-ovários) e a alteração do sexo do organismo (Metcalf et al., 2001). Relativamente ao levonorgestrel, concentrações superiores a 0,8 ng/L (NOEC) resultaram na inibição de reprodução e masculinização das fêmeas com síntese de tubérculos nupciais (Zeilinger et al., 2009).

Relativamente aos compostos não fármacos, apenas para a bentazona e a cafeína se verificou que a concentração máxima foi superior ao *endpoint* extraído. O facto de a base de dados *Ecotox Knowledgebase* da USEPA não permitir ordenar os estudos de toxicidade por valores de

endpoint, pode ter influenciado o número de compostos não fármacos identificados com um valor de QR superior a um, uma vez que poderia existir um valor de *endpoint* inferior ao recolhido e o esforço de avaliar todos os estudos apresentados para um composto se revelou inviável. Pelo contrário, a base de dados *WikiPharma* apresentava esta funcionalidade, o que pode justificar o número superior de compostos pertencentes à classe dos fármacos com um QR superior a um comparativamente aos compostos não fármacos.

A concentração de bentazona reportada foi a mais elevada de toda a classe dos herbicidas, tendo sido detetada apenas em Portugal. A presença deste composto em concentrações iguais e superiores a 1 000 ng/L induziu modificações na comunidade fitoplantónica em estudo, nomeadamente uma redução significativa do número de células eucarióticas de maior dimensão (De La Broise & Stachowski-Haberkorn; 2012).

No estudo de Li et al. (2012) verificou-se que a presença de cafeína, a partir de uma concentração de 3,2 ng/L, provocava no cérebro dos peixes da espécie *Carassius Auratus* a inibição da atividade da acetilcolinesterase, um biomarcador que permite identificar a toxicidade neurológica de produtos químicos. A acetilcolinesterase é uma enzima que intervém em diversas funções fisiológicas, tais como a localização das presas, evasão de predadores e orientação para o alimento. A diminuição da sua atividade pode provocar danos a nível neurológico e muscular. O valor de QR obtido para este composto correspondeu ao mais elevado de todos os obtidos no presente estudo, pelo que a presença da cafeína nas massas de água superficiais pode representar um elevado risco para a vida aquática e devem ser feitos esforços no sentido de monitorizar e reduzir a concentração desta substância nesta matriz ambiental.

Apesar de diversos estudos reportarem a presença de compostos emergentes e a forma como estes se comportam no ambiente, poucos são aqueles que se referem aos seus efeitos toxicológicos sendo, portanto, urgente reforçar o conhecimento científico nesta área (Vasilachi et al., 2021).

5. Conclusões e limitações do estudo

Na presente revisão, foi efetuada uma pesquisa sistemática selecionando artigos contendo as concentrações máximas medidas de contaminantes emergentes em massas de água superficiais no Brasil e em Portugal. Estes compostos foram detetados em ambos os países na mesma matriz e alguns acima dos limites de toxicidade para algumas espécies (QR>1).

A utilização da base de dados *Scopus* para a elaboração da presente pesquisa pode ter limitado os resultados obtidos, tendo-se verificado escassez de dados de concentrações de compostos detetados em massas de água superficiais brasileiras, pertencentes a classes terapêuticas amplamente abordadas em artigos publicados em revistas científicas não abrangidas por esta base de dados, nomeadamente os pesticidas.

O composto mais frequentemente reportado foi o diclofenac em ambos os países. A classe mais frequentemente reportada em Portugal correspondeu aos antibióticos e no Brasil aos AINE. Os contaminantes que apresentaram concentrações mais elevadas foram o metilparabeno e o bisfenol A, no Brasil e em Portugal, respetivamente.

A análise do caso de estudo luso-brasileiro permitiu depreender que os compostos analisados são, na sua maioria, diferentes entre os dois países, o que se pode dever tanto ao tipo de terapêuticas praticadas como à escolha dos compostos a analisar em cada estudo. Tal impede a comparação dos valores detetados para várias substâncias e, conseqüentemente, a extração de conclusões precisas sobre a dimensão da problemática da presença de CE nas massas de água superficiais. Neste sentido, sugere-se a existência de um protocolo de monitorização das águas superficiais a nível mundial.

A maioria dos contaminantes emergentes detetados em ambos os países são fármacos, estando a sua ocorrência está relacionada com o elevado consumo destas substâncias e as suas características recalcitrantes ao tratamento.

Torna-se clara a necessidade de melhorar o tratamento das águas residuais e estabelecer uma melhor relação custo-eficácia através do desenvolvimento e aplicação de tecnologias inovadoras ao tratamento nas ETAR. Contudo, esta é uma solução de fim de linha, pelo que precedentemente devem ser adotadas medidas mitigadoras preventivas que limitem a entrada de CE no meio aquático, nomeadamente a redução da utilização destas substâncias, o fortalecimento de restrições e o desenvolvimento e aplicação de alternativas aos produtos utilizados, com menos consequências para o ambiente, a vida aquática e a saúde humana.

Relativamente aos pesticidas, os resultados apresentados permitem ainda concluir que é necessário um maior controlo sob a utilização e venda dos mesmos em Portugal, uma vez que compostos atualmente banidos da UE foram detetados em concentrações elevadas nas massas de água superficiais do país. No que se refere ao Brasil, a legislação que regulamenta a presença

destes compostos na mesma matriz ambiental apresenta-se bastante permissiva comparativamente à atual legislação da UE, pelo que se sugere que a mesma seja revista e/ou reformulada.

Apesar de a legislação do Brasil ser consideravelmente mais incompleta para os CE comparativamente com Portugal, o valor máximo de concentração reportado na maioria das classes pertence a Portugal, o que sugere que o Brasil apresenta uma monitorização destes compostos mais fraca.

Por outro lado, devido à possibilidade do consumo de contaminantes emergentes aumentar, realça-se a importância de monitorizar de forma contínua estas substâncias por forma a detetar acréscimos de concentração nas massas de água superficiais, que pode representar riscos maiores tanto para o ambiente como para a saúde pública.

As concentrações máximas reportadas para os fármacos E1, E2, EE2, acetaminofeno, carbamazepina, diclofenac, estriol, fluoxetina, ibuprofeno e levonorgestrel encontraram-se acima dos respetivos *endpoints* de toxicidade. Na mesma situação encontraram-se os não fármacos bentazona e cafeína. Depreendeu-se que o facto de o número de substâncias não fármacos com um valor de QR superior a um, ser inferior ao número de fármacos na mesma situação, pode relacionar-se com o tipo de navegação que as diferentes bases de dados permitem efetuar, uma vez que a base de dados *WikiPharma* permitiu ordenar os valores de *endpoint* de cada artigo enquanto que a *Ecotox Knowledgebase* não apresentava esta funcionalidade. As funcionalidades de pesquisa associadas às bases de dados científicas revelam-se muito importantes nos resultados que se conseguem extrair das mesmas e consequentemente nos resultados obtidos nos trabalhos científicos.

O conjunto de dados obtidos relativamente à toxicidade dos CE reportados no presente estudo, demonstra que uma exposição aguda a certas substâncias pode resultar em diversos impactes ao nível da saúde dos organismos aquáticos, nomeadamente feminização dos peixes macho, masculinização de peixes fêmea, alterações ao nível da atividade e danos a nível neurológico e muscular. A cafeína foi a substância para a qual foi obtido o valor máximo de QR, tendo apresentado uma CMR 39 716 vezes superior ao *endpoint* de toxicidade. O conhecimento das concentrações detetadas no ambiente aliado ao conhecimento dos valores de *endpoint* de toxicidade desperta atenção para a necessidade e urgência de tomar ações no sentido de evitar a entrada destes compostos no ambiente.

Como perspetiva futura, a informação presente neste estudo pode ser utilizada para suportar políticas ambientais, criar medidas preventivas e/ou corretivas e desenvolver atividades educativas junto da população e da comunidade médica em geral (médicos, enfermeiros e auxiliares de saúde) no sentido de promover o uso racional dos compostos considerados emergentes.

Referências bibliográficas

- Ahmed, F., Tschärke, B., O'Brien, J. W., Cabot, P. J., Hall, W. D., Mueller, J. F., & Thomas, K. V. (2020). Can wastewater analysis be used as a tool to assess the burden of pain treatment within a population? *Environmental Research*, 188(June), 109769. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109769>
- Almeida, A. C. R. (2018). *Avaliação do potencial de lemna minor L. como bioindicador de toxicidade em águas residuais*. Dissertação de mestrado. Universidade Nova de Lisboa. Faculdade de Ciências e Tecnologia.
- Anjali, R., & Shanthakumar, S. (2019). Insights on the current status of occurrence and removal of antibiotics in wastewater by advanced oxidation processes. *Journal of Environmental Management*, 246, 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.05.090>
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Retrieved setembro 25, 2021, from <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>
- Araújo, B. A., Souza, J. E. S. de, Sarmiento, K. K. F., Rebouças, L. D., Medeiros, K. M. de, & Lima, C. A. P. (2021). Processos oxidativos avançados aplicados no tratamento de efluentes da produção de membranas: revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(4). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14253>
- Arsand, J. B. (2019). *Avaliação ambiental da presença de contaminantes emergentes em água de rio utilizando espectrometria de massa*. Tese de doutoramento. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- Barbosa, M. O., Ribeiro, A. R., Ratola, N., Hain, E., Homem, V., Pereira, M. F. R., Blaney, L., & Silva, A. M. T. (2018). Spatial and seasonal occurrence of micropollutants in four Portuguese rivers and a case study for fluorescence excitation-emission matrices. *Science of the Total Environment*, 644, 1128–1140. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.355>
- Barros, A. L. C., Schmidt, F. F., Aquino, S. F., & Afonso, R. J. de C. F. (2018). Determination of nine pharmaceutical active compounds in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil by LTPE-HPLC-ESI-MS/MS. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(20), 19962–19974. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2123-y>
- Blacquièrre, T., Smagghe, G., van Gestel, C. A. M., & Mommaerts, V. (2012). Neonicotinoids in bees : a review on concentrations , side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology*, 21 (4), 973–992. <https://doi.org/10.1007/s10646-012-0863-x>
- Campos-Mañas, M. C., Ferrer, I., Thurman, E. M., Sánchez Pérez, J. A., & Agüera, A. (2019). Identification of opioids in surface and wastewaters by LC/QTOF-MS using retrospective data

analysis. *Science of the Total Environment*, 664, 874–884.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.389>

CE. Comissão Europeia. (2021) Neonicotinoids. Retrieved outubro 20, 2021, from https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/approval-active-substances/renewal-approval/neonicotinoids_en

Chaves, M. de J. S., Barbosa, S. C., Malinowski, M. de M., Volpato, D., Castro, Í. B., Franco, T. C. R. dos S., & Primel, E. G. (2020). Pharmaceuticals and personal care products in a Brazilian wetland of international importance: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 734. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139374>

Corrêa, J. M. M., Sanson, A. L., Machado, C. F., Aquino, S. F., Robson, & Afonso, J. C. F. (2021). Occurrence of contaminants of emerging concern in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil: seasonal changes and risk assessment. *Environ Sci Pollut Res* 28, 30242–30254 <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12787-z>

De La Broise, D., & Stachowski-Haberkorn, S. (2012). Evaluation of the partial renewal of in situ phytoplankton microcosms and application to the impact assessment of bentazon and dimethenamid. *Marine Pollution Bulletin*, 64(11), 2480–2488.
<https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2012.07.039>

De Lange, H. J., Noordoven, W., Murk, A. J., Lürling, M., & Peeters, E. T. H. M. (2006). Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 78(3), 209–216.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.03.002>

Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão de 20 de março de 2015 que estabelece uma lista de vigilância das substâncias para monitorização a nível da União no domínio da política da água nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial da União Europeia, L 78/40-42, 24.3.2015.

Decisão de Execução (UE) 2018/840 da Comissão de 5 de junho de 2018 que estabelece uma lista de vigilância das substâncias a monitorizar a nível da União no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, e que revoga a Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão (notificada com o número C (2018) 3362).

Decisão de Execução (UE) 2020/1161 da Comissão de 4 de agosto de 2020 que estabelece uma lista de vigilância das substâncias a monitorizar a nível da União no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (notificada com o número C(2020) 5205).

Declaração do Rio sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento. (1992). Conferência das Nações

Unidas sobre o Meio ambiente e o Desenvolvimento. Rio de Janeiro, Brasil.

Decreto-Lei 10.388. (2020). Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos, de 5 de junho de 2020, que regulamenta o 1º do caput do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores.

Del Fiol, F. de S., Lopes, L. C., Toledo, M. I. de, & Barberato-Filho, S. (2010). Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(1), 68–72. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822010000100015>

Della-Flora, A., Wielens Becker, R., Frederigi Benassi, S., Theodoro Toci, A., Cordeiro, G. A., Ibáñez, M., Portolés, T., Hernández, F., Boroski, M., & Sirtori, C. (2019). Comprehensive investigation of pesticides in Brazilian surface water by high resolution mass spectrometry screening and gas chromatography–mass spectrometry quantitative analysis. *Science of the Total Environment*, 669, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.354>

Dharupaneedi, S. P., Nataraj, S. K., Nadagouda, M., Reddy, K. R., Shukla, S. S., & Aminabhavi, T. M. (2019). Membrane-based separation of potential emerging pollutants. *Separation and Purification Technology*, 210, 850–866. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.09.003>

Di Lorenzo, T., Cifoni, M., Baratti, M., Pieraccini, G., di Marzio, W. D., & Galassi, D. M. P. (2021). Four scenarios of environmental risk of diclofenac in European groundwater ecosystems. *Environmental Pollution*, 287. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117315>

Di Poi, C., Darmaillacq, A. S., Dickel, L., Boulouard, M., & Bellanger, C. (2013). Effects of perinatal exposure to waterborne fluoxetine on memory processing in the cuttlefish *Sepia officinalis*. *Aquatic Toxicology*, 132–133, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.02.004>

Dias, R., Sousa, D., Bernardo, M., Matos, I., Fonseca, I., Vale Cardoso, V., Neves Carneiro, R., Silva, S., Fontes, P., Daam, M. A., & Maurício, R. (2021). Study of the Potential of Water Treatment Sludges in the Removal of Emerging Pollutants. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(4), 1–11. <https://doi.org/10.3390/molecules26041010>

Diretiva 2000/60/CE. (2000). Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de outubro de 2000, que estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. L 327/1, 22 de dezembro.

Diretiva 2013/39/UE. (2013). Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de agosto de 2013, que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água. *Jornal Oficial da União Europeia*. L 226/1, 24 de agosto.

Dolan, T., Howsam, P., Parsons, D. J., & Whelan, M. J. (2013). Is the EU drinking water directive standard for pesticides in drinking water consistent with the precautionary principle? *Environmental Science and Technology*, 47(10), 4999–5006. <https://doi.org/10.1021/es304955g>

Enachi, E., Bahrim, G. E., & Ene, A. (2019). Pharmaceutical compounds and endocrine disruptors in aquatic environments: ecotoxicological effects and analysis methodology. *Annals of the "Dunarea de Jos" Universidade de Galati*. 42(2), 172–182. <https://doi.org/10.35219/ann-ugal-math-phys-mec.2019.2.08>

ERSAR. Entidade Reguladora dos Serviços de Águas e Resíduos (2021). Retrieved outubro 15, 2021, from <http://www.ersar.pt/pt/site-setor/site-factos-e-numeros/Paginas/Facto-10.aspx>

Eurofarma. (2021). Retrieved janeiro 10, 2021, from <https://eurofarma.com.br/responsabilidade-corporativa/meio-ambiente/descarte-correto-de-medicamentos>

European Medicines Agency. (2020). Categorisation of antibiotics in the European Union. Amsterdam.

Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R., & van der Bruggen, B. (2019). Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Science of the Total Environment*, 654, 324–337. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.072>

Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. In *Aquatic Toxicology* (Vol. 76, Issue 2, pp. 122–159). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>

Fernandes, M. J., Paíga, P., Silva, A., Llaguno, C. P., Carvalho, M., Vázquez, F. M., & Delerue-Matos, C. (2020). Antibiotics and antidepressants occurrence in surface waters and sediments collected in the north of Portugal. *Chemosphere*, 239. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124729>

Ferreira, S. M. N. (2014). *Fotodegradação de micropoluentes orgânicos emergentes*. Dissertação de mestrado. Universidade do Minho. Escola de Engenharia.

Ferreiro, C., Gómez-motos, I., Lombraña, J. I., Luis, A. De, & Villota, N. (2020). Contaminants of Emerging Concern Removal in an Effluent of Wastewater Treatment Plant under Biological and Continuous Mode Ultrafiltration Treatment. *Sustainability*, 12, 1–19. <https://doi.org/10.3390/su12020725>

Fonseca, V. F., Duarte, I. A., Duarte, B., Freitas, A., Pouca, A. S. V., Barbosa, J., Gillanders, B. M., & Reis-Santos, P. (2021). Environmental risk assessment and bioaccumulation of pharmaceuticals in a large urbanized estuary. *Science of the Total Environment*, 783. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147021>

Garcia-Ivars, J., Martella, L., Massella, M., Carbonell-Alcaina, C., Alcaina-Miranda, M. I., & Iborra-Clar, M. I. (2017). Nanofiltration as tertiary treatment method for removing trace pharmaceutically active compounds in wastewater from wastewater treatment plants. *Water Research*, 125, 360–373. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.070>

Garcia-Ivars, J., Martella, L., Massella, M., Carbonell-Alcaina, C., Alcaina-Miranda, M. I., & Iborra-Clar, M. I. (2017). Nanofiltration as tertiary treatment method for removing trace pharmaceutically active compounds in wastewater from wastewater treatment plants. *Water Research*, 125, 360–373. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.070>

Godoy, A. A., Kummrow, F., & Pamplin, P. A. Z. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment - A review. *Chemosphere*, 138, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.024>

Gogoi, A., Mazumder, P., Tyagi, V. K., Tushara Chaminda, G. G., An, A. K., & Kumar, M. (2018). Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. In *Groundwater for Sustainable Development* (Vol. 6, pp. 169–180). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.gsd.2017.12.009>

Gomes, M. A. V. (2018). *Relação Entre as Resistências Aos Antibióticos e o Consumo de Antibióticos em Portugal - Uma Abordagem Ecológica*. Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina. Lisboa.

Gonzalez-Rey, M., Tapie, N., le Menach, K., Dévier, M. H., Budzinski, H., & Bebianno, M. J. (2015). Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Marine Pollution Bulletin*, 96(1–2), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.04.029>

Gorito, A. M., Ribeiro, A. R., Gomes, C. R., Almeida, C. M. R., & Silva, A. M. T. (2018). Constructed wetland microcosms for the removal of organic micropollutants from freshwater aquaculture effluents. *Science of the Total Environment*, 644, 1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.371>

Hess, S. C., Nodari, R. O., & Lopes-Ferreira, M. (2021). Agrotóxicos: críticas à regulação que permite o envenenamento do país. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, 57, 106–134. <https://doi.org/10.5380/dma.v56i0.76169>

Hillenbrand & Tettenborn (2017). Trace Strategy of the German Federal Government. Fraunhofer. UmweltBundesamt. Karlsruhe.

Hodder, S. L., Feinberg, J., Strathdee, S. A., Shoptaw, S., Altice, F. L., Ortenzio, L., & Beyrer, C. (2021). The opioid crisis and HIV in the USA: deadly synergies. *The Lancet*, 397(10279), 1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00391-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00391-3)

Hoeger, B., Köllner, B., Dietrich, D. R., & Hitzfeld, B. (2005). Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). *Aquatic Toxicology*, 75(1), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.07.006>

Hudec, R., Božeková, L., & Tisoňová, J. (2012). Consumption of three most widely used analgesics in six European countries. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(1), 78–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01256.x>

Hupffer, H. M., Figueiredo, J. A. S., & Weyermüller, A. R. (2020). Conflito e construção de riscos na sociedade complexa e globalizada: o caso da deriva do herbicida 2,4-d. *Revista de Direito Brasileira*, 25, 120–141.

IARC. International Agency for Research on Cancer. (2015). *Monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D*. Press Release nº236. World Health Organization. Lyon. França.

Ide, A. H., Osawa, R. A., Marcante, L. O., da Costa Pereira, J., & de Azevedo, J. C. R. (2017). Occurrence of Pharmaceutical Products, Female Sex Hormones and Caffeine in a Subtropical Region in Brazil. *Clean - Soil, Air, Water*, 45(9). <https://doi.org/10.1002/clen.201700334>

Infarmed. (2016). Antibióticos em Portugal. Ministério da Saúde. Direção de Informação e Planeamento Estratégico.

Infarmed. (2021). Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) monitorização das vendas fora das farmácias.

IST. Instituto Superior Técnico. (2005). O herbicida atrazina. Retrieved outubro 4, 2021, from <http://e-escola.tecnico.ulisboa.pt/topico.asp?id=377>

Jactel, H., Verheggen, F., Thiéry, D., Escobar-gutiérrez, A. J., Gachet, E., Desneux, N., Group, W., Delorme, R., Frérot, B., Jean, A., & Mironet, V. (2019). Alternatives to neonicotinoids. *Environment International*, 129, 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.045>

James, C. P., Germain, E., & Judd, S. (2014). Micropollutant removal by advanced oxidation of microfiltered secondary effluent for water reuse. *Separation and Purification Technology*, 127, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2014.02.016>

Jonkers, N., Sousa, A., Galante-Oliveira, S., Barroso, C. M., Kohler, H. P. E., & Giger, W. (2010). Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. *Environmental Science and Pollution Research*, 17(4), 834–843. <https://doi.org/10.1007/s11356-009-0275-5>

Kamika, I., Azizi, S., Muleja, A. A., Selvarajan, R., El-Liethy, M. A., Mamba, B. B., & Nkambule, T. T. I. (2021). The occurrence of opioid compounds in wastewater treatment plants and their receiving water bodies in Gauteng province, South Africa. *Environmental Pollution*, 290.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118048>

Khan, H. K., Rehman, M. Y. A., & Malik, R. N. (2020). Fate and toxicity of pharmaceuticals in water environment: An insight on their occurrence in South Asia. *Journal of Environmental Management*, 271(March), 111030. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111030>

Khanzada, N. K., Farid, M. U., Kharraz, J. A., Choi, J., Tang, C. Y., Nghiem, L. D., Jang, A., & An, A. K. (2020). Removal of organic micropollutants using advanced membrane-based water and wastewater treatment: A review. *Journal of Membrane Science*, 598(August 2019), 117672. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2019.117672>

Koné M., Cologgi D. L., Lu W., Smith D. W., & C. Ulrich A. C. (2013) Pharmaceuticals in Canadian sewage treatment plant effluents and surface waters: occurrence and environmental risk assessment. *Environmental Technology Reviews*, 2:1, 17-27. <https://doi.org/10.1080/21622515.2013.865793>

Kong, X., Wu, Z., Ren, Z., Guo, K., Hou, S., Hua, Z., Li, X., & Fang, J. (2018). Degradation of lipid regulators by the UV/chlorine process: Radical mechanisms, chlorine oxide radical (ClO•)-mediated transformation pathways and toxicity changes. *Water Research*, 137, 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.03.004>

Kosek, K., Luczkiewicz, A., Fudala-Książek, S., Jankowska, K., Szopińska, M., Svahn, O., Tränckner, J., Kaiser, A., Langas, V., & Björklund, E. (2020). Implementation of advanced micropollutants removal technologies in wastewater treatment plants (WWTPs) - Examples and challenges based on selected EU countries. *Environmental Science and Policy*, 112(April), 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2020.06.011>

Leal, A. P. B. (2020). *Fármacos em Águas Residuais: Análise, Remoção e Biorecuperação*. Dissertação de mestrado. Universidade Da Beira Interior. Covilhã.

Li, Z., & McLachlan, M. S. (2019). Biodegradation of Chemicals in Unspiked Surface Waters Downstream of Wastewater Treatment Plants. *Environmental Science and Technology*, 53(4), 1884–1892. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b05191>

Li, Z., Lu, G., Yang, X., & Wang, C. (2012). Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21(2), 353–361. <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0796-9>

Licona, K. P. M., Geaquinto, L. R. de O., Nicolini, J. v., Figueiredo, N. G., Chiapetta, S. C., Habert, A. C., & Yokoyama, L. (2018). Assessing potential of nanofiltration and reverse osmosis for removal of toxic pharmaceuticals from water. *Journal of Water Process Engineering*, 25, 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2018.08.002>

Lima, J. F. M. (2018). *Análise comparativa da legislação de agrotóxicos entre Brasil e União Europeia e os seus impactos comerciais*. Trabalho de conclusão de curso. Universidade de Brasília. Faculdade UNB de Planaltina.

Locatelli, M. A. F., Sodré, F. F., & Jardim, W. F. (2011). Determination of antibiotics in brazilian surface waters using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 60(3), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9550-1>

Loli , A., Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Correia, M., & Delerue-Matos, C. (2015). Assessment of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawaters of North of Portugal: Occurrence and environmental risk. *Science of the Total Environment*, 508, 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.11.097>

Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D. & Lettieri, T. (2018). Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. Publications Office of the European Union, Luxembourg. <https://doi.org/10.2760/614367>

Lopera, A. E.-C., Ruiz, S. G., & Alonso, J. M. Q. (2019). Removal of emerging contaminants from wastewater using reverse osmosis for its subsequent reuse: Pilot plant. *Journal of Water Process Engineering*, 29. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100800>

Lopes, V. S. A., Riente, R. R., da Silva, A. A., Torquilha, D. F., Carreira, R. da S., & Marques, M. R. da C. (2016). Development of a solid-phase extraction system modified for preconcentration of emerging contaminants in large sample volumes from rivers of the lagoon system in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Marine Pollution Bulletin*, 110(1), 572–577. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.05.059>

López-Doval, J. C., Montagner, C. C., de Albuquerque, A. F., Moschini-Carlos, V., Umbuzeiro, G., & Pomp o, M. (2017). Nutrients, emerging pollutants and pesticides in a tropical urban reservoir: Spatial distributions and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 575, 1307–1324. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.210>

Madureira, T. V., Barreiro, J. C., Rocha, M. J., Rocha, E., Cass, Q. B., & Tiritan, M. E. (2010). Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Science of the Total Environment*, 408(22), 5513–5520. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.069>

Mailler, R., Gasperi, J., Coquet, Y., Derome, C., Bulet , A., Vulliet, E., Bressy, A., Varrault, G., Chebbo, G., & Rocher, V. (2016). Removal of emerging micropollutants from wastewater by activated carbon adsorption: Experimental study of different activated carbons and factors influencing the adsorption of micropollutants in wastewater. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4(1), 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.01.018>

- Mattos, K. P. H., Visacri, M. B., Quintanilha, J. C. F., Lloret, G. R., Cursino, M. A., Levin, A. S., Levy, C. E., & Moriel, P. (2017). Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: Impact on consumption and *Escherichia coli* resistance rates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.05.023>
- Mendes, R. de A., da Costa Lopes, A. S., de Souza, L. C., de Oliveira Lima, M., & Santos, L. da S. (2016). DDT concentration in fish from the Tapajós River in the Amazon region, Brazil. *Chemosphere*, 153, 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.054>
- Mendoza, A., Aceña, J., Pérez, S., López de Alda, M., Barceló, D., Gil, A., & Valcárcel, Y. (2015). Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *Environmental Research*, 140, 225–241. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.003>
- Metcalf, C. D., Metcalfe, T. L., Kiparissis, Y., Koenig, B. G., Khan, C., Hughes, R. J., Croley, T. R., March, R. E., & Potter, T. (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(2), 297–308. <https://doi.org/10.1002/etc.5620200210>
- Mezzelani, M., Gorbi, S., & Regoli, F. (2018). Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Marine Environmental Research*, 140, 41–60. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2018.05.001>
- Miklos, D. B., Remy, C., Jekel, M., Linden, K. G., Drewes, J. E., & Hübner, U. (2018). Evaluation of advanced oxidation processes for water and wastewater treatment – A critical review. *Water Research*, 139, 118–131. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.03.042>
- Ministério da Saúde. (2018). Secretaria de Vigilância em Saúde. Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Brasília. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf
- Mitchell, R. A., Rathi, S., Dahiya, M., Zhu, J., Hussaini, T., & Yoshida, E. M. (2020). Public awareness of acetaminophen and risks of drug induced liver injury: Results of a large outpatient clinic survey. *PLoS ONE*, 15(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229070>
- Montagner, C. C., & Jardim, W. F. (2011). Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22(8), 1452–1462. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532011000800008>

Montagner, C. C., Vidal, C., & Acayabab, R. D. (2017). Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Química Nova*, 40(9), 1094–1110. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>

Nunes, B., Nunes, J., Soares, A. M. V. M., Figueira, E., & Freitas, R. (2017). Toxicological effects of paracetamol on the clam *Ruditapes philippinarum*: exposure vs recovery. *Aquatic Toxicology*, 192(June), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.09.015>

Oliveira, A. H. B., Cavalcante, R. M., Duaví, W. C., Fernandes, G. M., Nascimento, R. F., Queiroz, M. E. L. R., & Mendonça, K. v. (2016). The legacy of organochlorine pesticide usage in a tropical semi-arid region (Jaguaribe River, Ceará, Brazil): Implications of the influence of sediment parameters on occurrence, distribution and fate. *Science of the Total Environment*, 542, 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.058>

OMS. Organização Mundial de Saúde (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>

OMS. Organização Mundial de Saúde (2018). WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva.

OMS. Organização Mundial de Saúde. (2020). Antibiotic resistance. Retrieved maio 7, 2021, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J. G., & Delerue-Matos, C. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, 573, 164–177. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.089>

Palli, L., Spina, F., Varese, G. C., Vincenzi, M., Aragno, M., Arcangeli, G., Mucci, N., Santianni, D., Caffaz, S., & Gori, R. (2019). Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater treatment plants of Tuscany: An effect-based approach to evaluate the potential environmental impact. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(4), 717–725. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.05.006>

Palma, P. A. D. B. (2009). *Estudo de Pesticidas com Características de Desregulação Endócrina Quantificados na Albufeira do Alqueva*. Dissertação de mestrado. Universidade de Coimbra. Faculdade de Farmácia.

Palma, P., Fialho, S., Lima, A., Novais, M. H., Costa, M. J., Montemurro, N., Pérez, S., & de Alda, M. L. (2020). Pharmaceuticals in a Mediterranean Basin: The influence of temporal and hydrological patterns in environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 709. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136205>

Palma, P., Köck-Schulmeyer, M., Alvarenga, P., Ledo, L., Barbosa, I. R., López de Alda, M., & Barceló, D. (2014). Risk assessment of pesticides detected in surface water of the Alqueva reservoir (Guadiana basin, southern of Portugal). *Science of the Total Environment*, 488–489(1), 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.088>

Paruch, L., Paruch, A. M., Iordache, T. V., Olaru, A. G., & Sarbu, A. (2021). Mitigating antibiotic resistance genes in wastewater by sequential treatment with novel nanomaterials. *Polymers*, 13(10), 1–8. <https://doi.org/10.3390/polym13101593>

Pereira, A. M. P. T., Silva, L. J. G., Laranjeiro, C. S. M., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. (2017). Human pharmaceuticals in Portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. *Science of the Total Environment*, 609, 1182–1191. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.200>

Pereira, C. D. S., Maranhão, L. A., Cortez, F. S., Pusceddu, F. H., Santos, A. R., Ribeiro, D. A., Cesar, A., & Guimarães, L. L. (2016). Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. *Science of the Total Environment*, 548–549, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.01.051>

Pereira, M. (2013). Mitigação do risco ambiental da descarga de efluentes hospitalares: contributo para a remoção de fármacos. Dissertação de mestrado. Universidade do Minho. Escola de Engenharia.

Perin, M., Dallegre, A., Suchecki Barnet, L., Zanchetti Meneghini, L., de Araújo Gomes, A., & Pizzolato, T. M. (2021). Pharmaceuticals, pesticides and metals/metalloids in Lake Guaíba in Southern Brazil: Spatial and temporal evaluation and a chemometrics approach. *Science of the Total Environment*, 793. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148561>

Pescador, L., & Spada, P. K. W. D. S. (2015). Perfil Da Venda De Antibióticos Em Uma Rede De Farmácias Do Rio Grande Do Sul No Período De Outubro De 2014 a Março De 2015. III Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG I Salão de Extensão & I Mostra Científica. Caxias do Sul.

Pharmacia Brasileira (2011). Anti-Inflamatórios: uma compreensão total. Entrevista com Farmacêutico Carlos Alberto Balbino.

Pivetta, R. C., Rodrigues-Silva, C., Ribeiro, A. R., & Rath, S. (2020). Tracking the occurrence of psychotropic pharmaceuticals in Brazilian wastewater treatment plants and surface water, with assessment of environmental risks. *Science of the Total Environment*, 727. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138661>

Pizzol, T. S. D., Fontanella, A. T., Ferreira, M. B. C., Bertoldi, A. D., Borges, R. B., & Mengue, S. S. (2019). Analgesic use among the Brazilian population: Results from the national survey on

access, use and promotion of rational use of medicines (PNAUM). *PLoS ONE*, 14(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>

Pompei, C. M. E., Campos, L. C., da Silva, B. F., Fogo, J. C., & Vieira, E. M. (2019). Occurrence of PPCPs in a Brazilian water reservoir and their removal efficiency by ecological filtration. *Chemosphere*, 226, 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.03.122>

Portaria nº 2914 de 12 de dezembro de 2011. Diário Oficial da União. Ministério da saúde. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

Ramos, M. A. F. A. C. (2009). *Química Verde – potencialidades e dificuldades da sua introdução no ensino básico e secundário*. Dissertação de mestrado. Universidade De Lisboa. Faculdade De Ciências.

Ramos, S., Homem, V., Alves, A., & Santos, L. (2016). A review of organic UV-filters in wastewater treatment plants. *Environment International*, 86, 24–44. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.004>

Rasmussen, J. J., Wiberg-Larsen, P., Baattrup-Pedersen, A., Cedergreen, N., McKnight, U. S., Kreuger, J., Jacobsen, D., Kristensen, E. A., & Friberg, N. (2015). The legacy of pesticide pollution: An overlooked factor in current risk assessments of freshwater systems. *Water Research*, 84, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.07.021>

Raszi, R. C. M. (2021). *Estudo da adsorção de herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético em processo contínuo e descontínuo utilizando-se de carvão ativo granular*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Campus de Sorocaba.

Reinholds, I., Muter, O., Pugajeva, I., Rusko, J., Perkons, I., & Bartkevics, V. (2017). Determination of pharmaceutical residues and assessment of their removal efficiency at the Daugavgriva municipal wastewater treatment plant in Riga, Latvia. *Water Science and Technology*, 75(2), 387–396. <https://doi.org/10.2166/wst.2016.528>

Reis, E. O., Foureaux, A. F. S., Rodrigues, J. S., Moreira, V. R., Lebron, Y. A. R., Santos, L. V. S., Amaral, M. C. S., & Lange, L. C. (2019). Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. *Environmental Pollution*, 250, 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.102>

Reis-Santos, P., Pais, M., Duarte, B., Caçador, I., Freitas, A., Vila Pouca, A. S., Barbosa, J., Leston, S., Rosa, J., Ramos, F., Cabral, H. N., Gillanders, B. M., & Fonseca, V. F. (2018). Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: A baseline assessment for the Tejo estuary. *Marine Pollution Bulletin*, 135, 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.08.036>

Reque, R., Carneiro, R. D., Yamamoto, F. Y., Ramsdorf, W. A., Martins, L. R., Guiloski, I. C., & de Freitas, A. M. (2021). Ecotoxicity of losartan potassium in aquatic organisms of different trophic levels. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 87. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103727>

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 20, de 05 de maio de 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, 09 maio 2011.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, 28 outubro 2010.

Resolução nº 357, de 17 de março de 2005. Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA. Diário Oficial da União, Brasília, 18 março 2005.

Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011. Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA. Diário Oficial da União, Brasília, 16 maio 2011.

Ribeiro, C., Tiritan, M. E., Rocha, E., & Rocha, M. J. (2009). Seasonal and spatial distribution of several endocrine-disrupting compounds in the Douro River estuary, Portugal. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 56(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00244-008-9158-x>

Rodrigues, A. R. A. (2013). *Resíduos Farmacêuticos No Ambiente*. Dissertação de mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Rosa, G. P. da, Libânio, D., & Azevedo, L. F. (2017). Análise da Revisão Cochrane: fibratos na prevenção secundária de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 36(1), 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.05.008>

Rubbo, J. P. (2015). *Remoção do herbicida 2,4 - D por adsorção em carvão ativado em pó*. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Engenharia.

Santos, A. V., Couto, C. F., Lebron, Y. A. R., Moreira, V. R., Foureaux, A. F. S., Reis, E. O., Santos, L. V. de S., de Andrade, L. H., Amaral, M. C. S., & Lange, L. C. (2020). Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in water supply systems in Brazil. *Science of the Total Environment*, 746. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141011>

Sathishkumar, P., Meena, R. A. A., Palanisami, T., Ashokkumar, V., Palvannan, T., & Gu, F. L. (2020). Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota - a review. *Science of the Total Environment*, 698. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134057>

Sathishkumar, P., Mohan, K., Meena, R. A. A., Balasubramanian, M., Chitra, L., Ganesan, A. R.,

Palvannan, T., Brar, S. K., & Gu, F. L. (2021). Hazardous impact of diclofenac on mammalian system: Mitigation strategy through green remediation approach. *Journal of Hazardous Materials*, 419. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126135>

Schäfers, C., Teigeler, M., Wenzel, A., Maack, G., Fenske, M., & Segner, H. (2007). Concentration- and time-dependent effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethinylestradiol, on reproductive capabilities of the zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 70(9), 768–779. <https://doi.org/10.1080/15287390701236470>

Schaider, L. A., Rodgers, K. M., & Rudel, R. A. (2017). Review of Organic Wastewater Compound Concentrations and Removal in Onsite Wastewater Treatment Systems. *Environmental Science and Technology*, 51(13), 7304–7317. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04778>

Scheringer, M. (2017). Environmental chemistry and ecotoxicology: in greater demand than ever. *Environmental Sciences Europe*, 29(1), 3–7. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0101-x>

Schmidtchen, D., Helstroffer, J., & Koboldt, C. (2021). Regulatory failure and the polluter pays principle: why regulatory impact assessment dominates the polluter pays principle. *Environmental Economics and Policy Studies*, 23(1), 109–144. <https://doi.org/10.1007/s10018-020-00285-4>

SNIS. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento. (2019). 24º Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos – 2018. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento – SNS. Brasília.

Sousa, J. C. G., Barbosa, M. O., Ribeiro, A. R. L., Ratola, N., Pereira, M. F. R., & Silva, A. M. T. (2020). Distribution of micropollutants in estuarine and seawater along the Portuguese coast. *Marine Pollution Bulletin*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111120>

Sousa, J. C. G., Ribeiro, A. R., Barbosa, M. O., Ribeiro, C., Tiritan, M. E., Pereira, M. F. R., & Silva, A. M. T. (2019). Monitoring of the 17 EU Watch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. *Science of the Total Environment*, 649, 1083–1095. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.309>

Sposito, J. C. V., Montagner, C. C., Casado, M., Navarro-Martín, L., Jut Solórzano, J. C., Piña, B., & Grisolia, A. B. (2018). Emerging contaminants in Brazilian rivers: Occurrence and effects on gene expression in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere*, 209, 696–704. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.046>

Szymańska, U., Wiergowski, M., Sołtyszewski, I., Kuzemko, J., Wiergowska, G., & Woźniak, M. K. (2019). Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. *Microchemical Journal*, 147(April), 729–740. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.04.003>

Taheran, M., Naghdi, M., Brar, S. K., Verma, M., & Surampalli, R. Y. (2018). Emerging contaminants: Here today, there tomorrow! *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management*, 10, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2018.05.010>

Talaviya, S., & Majmudar, F.D. (2012). Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. *NHL Journal of Medical Science*. 1 (1). 7-13.

Teixeira, C. P. A. B., & Jardim, W. F. (2004). Processos oxidativos avançados conceitos teóricos. Caderno Temático. v. 3, Unicamp.

Teodosiu, C., Gilca, A. F., Barjoveanu, G., & Fiore, S. (2018). Emerging pollutants removal through advanced drinking water treatment: A review on processes and environmental performances assessment. *Journal of Cleaner Production*, 197, 1210–1221. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.06.247>

Trindade, A. G. (2017). *Avaliação do consumo de antimicrobianos em drogarias no município de cachoeira do sul*. Trabalho de conclusão de curso. Universidade de Santa Cruz do Sul.

UNEP. United Nations Environment Programme. (2006). Strategic Approach to International Chemicals Management. International Conference on Chemicals Management. Geneva.

UNESCO. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. (2021). Emerging pollutants in water and wastewater. Retrieved Março 19, 2021, from <https://en.unesco.org/emergingpollutantsinwaterandwastewater>

Ungureanu, N., Vlăduț, V., & Biriș, S. Ș. (2020). Emerging contaminants in wastewater 2. *ACTA TECHNICA CORVINIENSIS – Bulletin of Engineering*, 65–73.

United Nations. (2018). SDG 6 Synthesis Report 2018 on Water and Sanitation. In SDG 6 Synthesis Report 2018 on Water and Sanitation. <https://doi.org/10.18356/e8fc060b-en>

USEPA. United States Environmental Protection Agency. (2021). Retrieved maio 8, 2021, from <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/technical-overview-ecological-risk-assessment-risk>

Valormed. Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos. (2021). Retrieved setembro 20, 2021, from <http://www.valormed.pt/intro/home>

Vasilachi, I. C., Asiminicesei, D. M., Fertu, D. I., & Gavrilescu, M. (2021). Occurrence and fate of emerging pollutants in water environment and options for their removal. *Water (Switzerland)*, 13(2), 1–34. <https://doi.org/10.3390/w13020181>

Veras, T. B., Luiz Ribeiro de Paiva, A., Duarte, M. M. M. B., Napoleão, D. C., & da Silva Pereira Cabral, J. J. (2019). Analysis of the presence of anti-inflammatories drugs in surface water: A case study in Beberibe river - PE, Brazil. *Chemosphere*, 222, 961–969.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.167>

Viegas, R. M. C., Mestre, A. S., Mesquita, E., Campinas, M., Andrade, M. A., Carvalho, A. P., & Rosa, M. J. (2020). Assessing the applicability of a new carob waste-derived powdered activated carbon to control pharmaceutical compounds in wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 743. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140791>

Vilela, C. L. S., Bassin, J. P., & Peixoto, R. S. (2018). Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environmental Pollution*, 235, 546–559. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098>

Wetterauer, B., Ricking, M., Otte, J. C., Hallare, A. v., Rastall, A., Erdinger, L., Schwarzbauer, J., Braunbeck, T., & Hollert, H. (2012). Toxicity, dioxin-like activities, and endocrine effects of DDT metabolites-DDA, DDMU, DDMS, and DDCN. *Environmental Science and Pollution Research*, 19(2), 403–415. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0570-9>

Wikipharma. (2021). Retrieved setembro 2, 2021, from <http://www.wikipharma.org/welcome.asp>

Wood, S. C., Kozii, I. v., Koziy, R. v., Epp, T., & Simko, E. (2018). Comparative chronic toxicity of three neonicotinoids on New Zealand packaged honey bees. *PLoS ONE*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190517>

Xavier, H.T. (2005). Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85, 34–35. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400009>

Zeilinger, J., Steger-Hartmann, T., Maser, E., Goller, S., Vonk, R., & Länge, R. (2009). Effects of synthetic gestagens on fish reproduction. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2663–2670. <https://doi.org/10.1897/08-485.1>