

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Antônio Carlos de Lima Rocha

Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial
reúso na indústria farmacêutica

Rio de Janeiro

2018

Antônio Carlos de Lima Rocha

Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial
reúso na indústria farmacêutica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saneamento Ambiental.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Débora Cynamon Kligerman.

Coorientador (a): Prof. Dr. Jaime Lopes da Mota Oliveira.

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

R672p Rocha, Antônio Carlos de Lima.
Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial reuso na indústria farmacêutica / Antônio Carlos de Lima Rocha. -- 2018.
82 f. : il. color. ; mapas

Orientador: Débora Cynamon Kligerman.
Coorientador: Jaime Lopes da Mota Oliveira.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2018.

1. Indústria Farmacêutica. 2. Antibacterianos. 3. Tratamento de Efluentes Industriais. 4. Resíduos Industriais. 5. Reciclagem da Água. 6. Uso de Águas Residuais. I. Título.

CDD – 22.ed. – 628.3

Antônio Carlos de Lima Rocha

Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial
reúso na indústria farmacêutica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saneamento Ambiental.

Aprovada em: 13 de Março de 2018

Banca Examinadora

Prof. Dr. Renato Pereira Ribeiro
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ/Nilópolis

Prof. Dr. Enrico Mendes Saggioro
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dr.^a Débora Cynamon Kligerman (Orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2018

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo e Diomar, e a todos os familiares, com amor e gratidão, pelo carinho e atenção ao longo de todos estes anos em especial, nesta fase mais crítica em que me dediquei à pesquisa e a escrita deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que me concede o dom da vida, a Umbanda, meus orixás e guias que intercedem por mim e me ajudam a seguir.

A Yalorixá Madalena D'Oxum, minha madrinha Sonia D' Iemanjá e meu padrinho Helio D' Oxóssi pela formação na doutrina que me guia nessa jornada terrena.

A minha orientadora Prof.^a Dr.^a Débora Cynamon e ao coorientador Prof. Dr. Jaime Lopes, agradeço pelo carinho e paciência em ensinar, corrigir e incentivar cada passo deste trabalho.

Aos professores do Mestrado Acadêmico em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública – Sergio Arouca, por cada um de seus nobres ensinamentos.

Aos colegas de classe pela construção do conhecimento a partir da diversidade de saberes que nos unia em cada momento de aula e discussão.

A amiga Dora Rambauské que acreditou no meu potencial e incentivou cada momento deste mestrado.

Aos farmacêuticos Luciene Azevedo, Andrew Alves, Joyce Gomes, Nami Nakano e Mariana Gomes pelo acompanhamento e empréstimo de livros necessários a este trabalho.

Aos amigos que de alguma forma tornaram essa caminhada mais leve e prazerosa, com mensagens de incentivo e auxílio.

"O que aprendi vida afora é que nada se faz e se consegue sozinho. Além do fator biológico devido aos meus pais, sou produto de muitos artífices que me ajudaram a chegar onde cheguei."

Szachna Eliaz Cynamon.

(TÉRCIO, 2011)

RESUMO

Importante contribuinte da contaminação ambiental, o descarte de efluentes sem tratamento ou tratados de maneira inadequada, proporciona riscos ao ecossistema e saúde humana. O setor industrial demanda tecnologias eficientes para o tratamento de seus efluentes, de acordo com a especificidade de suas linhas de produção e dos insumos utilizados. Destaca-se a indústria farmacêutica produtora de antibióticos como um dos seguimentos com a necessidade de estudos para o desenvolvimento de métodos capazes de eliminar o risco de despejos contendo resíduos biodisponíveis que afetam os ecossistemas e proporcionam o desenvolvimento da resistência bacteriana no ambiente aquático. A partir da observação deste risco, este trabalho realizou uma revisão integrativa a partir de uma pesquisa de artigos indexados no período de 2007 a 2017 nas bases *Science Direct*, *Scopus*, *Web Of Science*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *PubMed* onde foram usados os termos antibiótico, tratamento de esgoto, tratamento de efluentes industriais, resíduos industriais, reciclagem e reuso. Estas buscas resultaram na recuperação de 400 documentos, que após analisados conforme critérios de inclusão e exclusão possibilitaram a utilização de 31 artigos. Realizou-se ainda uma pesquisa documental para o levantamento da normatização brasileira, aplicável no município do Rio de Janeiro, para a gestão de efluentes desta tipologia industrial. Sendo evidenciado na revisão integrativa, que métodos convencionais de tratamento não são eficientes para a remoção de diversos antibióticos dos efluentes, sendo necessária a utilização de métodos complementares para a depleção destes contaminantes; e na pesquisa documental que a legislação brasileira não apresenta parâmetros de controle específicos para o lançamento de efluentes contendo antibióticos em corpo receptor ou em redes de esgotamento sanitário. Entretanto, independente da demanda compulsória, o investimento em tecnologias de tratamento de efluentes adequado pode ainda proporcionar a reutilização de efluentes tratados em atividades industriais menos nobres, de acordo com os níveis de qualidade exigidos pelas normas sanitárias vigentes. Esta prática pode reduzir o custo ambiental da extração dos recursos hídricos, possibilitando um retorno financeiro à indústria pela redução de custos como consumo de água. Destaca-se ainda a necessidade realização de novos estudos de bancada, e a comparação da eficiência dos métodos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica; Antibióticos; Tratamento de efluentes; Reúso

ABSTRACT

One of the main agent to the environment pollution is the inadequate treatment or incorrect disposal of effluents, which brings risks to the ecosystem and to the human health. The industrial sector requires efficient technologies to treat their residues, according to type of production and their supplies. It is important to note that the pharmaceutical industry which produces antibiotics must develop methods to eliminate risks of dumping bioavailable residues which affect the ecosystem, contributing to the bacterial resistance in aquatic environment. From the observation of this risk, this work conducted an integrative review from a search in articles indexed in the bases Science Direct, Scopus, Web Of Science and *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* and PubMed in the period from 2007 to 2017, in which was used the expressions antibiotic, wasterwater treatment, industrial effluents treatment, industrial waste, recycling e reuse. These searches have resulted in the recovery of 400 documents that, after being analyzed, according exclusion and inclusion criteria, resulted in 31 usable articles. Also, was studied brazilian regulations, applied in county of Rio de Janeiro, about effluents management in this type of industry. The integrative review has shown that conventional methods are not sufficient to remove antibiotics in the effluents, being necessary complementary methods to reduce the pollutants; and the document research showed that the brazilian legislation does not present reference parameters to control the residues of antibiotics with specifications about safety concentration to disposal in the environment or in the system domestic wastewater. Nevertheless, in addition to the requirement to the treatment effluents, the investment in adequate technologies of effluents treatment can permit the reuse of these effluents in industrial activities less noble, comply with the requisites of quality requirement for health regulation. This practice may reduce the environmental damages caused by consumption of water resources, reducing risks of impact in ecosystem and human health, permitting the industry to produce a profit because of reducing consumption of water. This work highlights, also, the necessity of experimental studies and the proof of the efficiency of several methods to treat effluents of antibiotic production.

Keywords: Pharmaceutical Industry, Antibiotics, Effluents Treatment, Reuse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	Exemplo da evolução do mecanismo de ação antimicrobiano	08
Figura 02	Possíveis rotas de lançamento de fármacos no meio ambiente	16
Figura 03	Fluxograma 01: Recuperação de referências nas bases de dados	42
Figura 04	Fluxograma 02: Triagem de artigos conforme critérios de inclusão e exclusão e remoção de duplicatas.	43
Figura 05	Fluxograma 03: Leitura integral dos artigos incluídos na revisão integrativa	43
Figura 06	Distribuição geográfica dos artigos utilizados na revisão integrativa	44
Figura 07	Fluxograma 04: Categorização de abordagens de tratamento de efluentes conforme processo e método.	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 01	Investimento do BNDES de 2000 a 2013 para incentivo a pesquisa de novos fármacos.	05
Quadro 02	Índice financeiro de vendas do mercado farmacêutico brasileiro.	07
Quadro 03	Características da gestão adotada para efluentes da indústria farmacêutica.	13
Quadro 04	Distribuição de fontes oficiais para a pesquisa documental.	27
Quadro 05	Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por termos ou palavras nos descritores em ciências da saúde (DeCS)	28
Quadro 06	Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por MeSH no <i>Medical Subject Headings</i> .	32
Quadro 07	Referências legais e normativas aplicáveis no Estado do Rio de Janeiro	36
Quadro 08	Parâmetros de classificação das águas de reúso conforme NBR 13.969.	41
Quadro 09	Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEDAE	Companhia Estadual de Águas e Esgoto
CIP	Ciprofloxacina
CNRH	Conselho Nacional de Recursos Hídricos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
DAFA	Digestor Anaeróbico de Fluxo Ascendente
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DQO	Demanda Química de Oxigênio
DSS	Dodecil Sulfato de Sódio
DZ	Diretriz
EIA	Estudo de Impacto Ambiental
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
ERM	Eritromicina
FENAFAR	Federação Nacional dos Farmacêuticos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FIRJAN	Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GAIN	<i>Generating Antibiotics Incentives Now</i>
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBR	Reator de Biomassa Imobilizado
INEA	Instituto Estadual do Ambiente
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
LI	Licença de Instalação
LO	Licença de Operação
LP	Licença Prévia
MBAS	<i>Metil Blue Anionics Surfactants</i>
MBBR	<i>Moving Bed Bio-Reactor</i>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (continuação)

MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MRB	Biorreatores de Membrana
NBR	Norma Brasileira
NF	Nanofiltração
NT	Norma Técnica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTC	Oxtetraciclina
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCR - DGGE	Reação em Cadeia da Polimerase - Eletroforese em Gel com Gradiente Desnaturante
pH	Potencial Hidrogeniônico
POA	Processos Oxidativos Avançados
PROCON - ÁGUA	Programa de Autocontrole de Efluentes Líquidos
RAE	Relatório de Acompanhamento de Efluentes Líquidos
RAFA	Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente
RALF	Reator Anaeróbio de Leito Fluidizado
RBS	Reatores em Batelada Sequenciais
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RIMA	Relatório de Impacto Ambiental
SDM	Sulfa Dimetoxina
SE	Sulfato de estreptomicina
SINDUSFARMA	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
SLAM	Sistema De Licenciamento Ambiental
SMAC	Secretaria de Meio Ambiente da Cidade do Rio de Janeiro
SMT	Sulfa Methazine
SMX	Sulfametoxazol
SNIS	Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento
SPF	Sulfato Poliférrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOC	Carbono Orgânico Total
TRH	Tempo de Retenção Hidráulica
UASB	<i>Upflow Anaerobic Sludge Blanket</i>
UNEP	<i>United Nations Environment Programme</i>
UV	Ultra violeta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. Geral.....	4
2.2. Específicos.....	4
3. EVOLUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA E A FABRICAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS.....	5
4. GESTÃO DE EFLUENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E REÚSO	13
5. CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR FÁRMACOS E OS RISCOS A SAÚDE PÚBLICA	16
6. SISTEMAS DE TRATAMENTO DE EFLUENTES	19
7. METODOLOGIA	25
7.1. Tipo de Estudo.....	25
7.1.1. Revisão bibliográfica integrativa	25
7.1.2. Pesquisa documental	26
7.2. Estratégias de busca	26
7.2.1. Fontes de Busca do Estudo	26
7.2.2. Seleção dos descritores	27
7.2.3. Seleção das Palavras Localizadoras para Pesquisa Documental	33
7.2.4. Procedimento de Busca	33
7.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	33
7.3.1. Revisão bibliográfica integrativa	33
7.3.2. Pesquisa Documental	34
7.4. Aspectos Éticos da Pesquisa	34
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
8.1. Aspectos legais e técnicos de descarte de efluentes industriais e seu reúso.....	36
8.2. Identificação das alternativas tecnológicas para o tratamento de efluentes gerados pela produção de antibióticos.....	41
8.3. Identificação das recomendações para o reúso do efluente tratado na indústria farmacêutica.	66
9. CONCLUSÃO.....	68
RECOMENDAÇÕES.....	70
REFERÊNCIAS	71

1. INTRODUÇÃO

O saneamento envolve todas as ações de controle dos fatores que exercem efeito adverso sobre o bem-estar físico, mental e social das populações, compreendendo o abastecimento de água potável, coleta e tratamento adequado de resíduos sólidos, líquidos e gasosos, o uso adequado do solo, drenagem urbana e controle de doenças transmissíveis (BRASIL, 2010a). Desse modo, a não realização de qualquer uma das ações apontadas acima pode decorrer em prejuízos à saúde humana e ambiental.

Atualmente um importante componente da degradação ambiental é o baixo nível de coleta e tratamento de esgotos domésticos e efluentes industriais (MORAES e JORDÃO, 2002). O descarte desses efluentes tratados de maneira inadequada pode prejudicar a qualidade das águas e, com isso, prejudicar o abastecimento público e a saúde dos ecossistemas. Enquanto o tratamento de efluentes domésticos é responsabilidade do poder público, o tratamento de efluentes industriais é normalmente de responsabilidade da empresa geradora, mas esta atividade pode ser transferida para outras empresas especializadas. O efluente tratado pode ser lançado diretamente nos corpos receptores e/ou na rede coletora de esgoto sanitário doméstico, dependendo da atividade industrial e dos acordos firmados nas licenças ambientais, com a diferenciação de parâmetros para lançamento na rede coletora ou em corpos hídricos (HAMMER e HAMMER, 1996).

Um tipo específico de efluente industrial, é o oriundo das indústrias farmacêuticas (MONTEIRO e BOXALL, 2010). O aumento no consumo de produtos farmacêuticos leva a uma maior geração de resíduos. Questiona-se, então, se os processos de tratamento de efluentes utilizados podem não ser suficientes para a remoção total deste complexo de substâncias químicas (MORAES e JORDÃO 2002; CORDI *et al.*, 2008; GADELHA, 2013).

Sabe-se que o descarte de efluentes contendo resíduos de fármacos, mesmo em baixas concentrações, representa um risco à saúde ambiental. Estes compostos podem estar na forma biologicamente ativa provocando efeitos biológicos no ecossistema (SANGION e GRAMATICA, 2016), como por exemplo, o aumento na resistência antimicrobiana, devido à exposição prolongada das bactérias aos antibióticos (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998). Logo, um ponto importante a ser avaliado é a capacidade de remoção desses compostos pelos sistemas convencionais de tratamento de efluentes (WANG e WANG, 2016).

Diferentes processos podem ser utilizados para o tratamento de efluentes industriais farmacêuticos. Dentre as tecnologias mais difundidas e menos onerosas destacam-se os processos biológicos (GUIMARÃES e MANIERO, 2009); no entanto, é questionável a

eficiência desses processos em degradar estes compostos. Em alguns casos é necessária a utilização de outros processos de tratamentos combinados ao biológico como os processos físicos e químicos. Caldwell *et al.*(2016) após analisar trabalhos a cerca do tratamento de efluentes da indústria farmacêutica, destaca que a adsorção por carvão ativado, a hidrólise ácida ou alcalina e a oxidação por ozônio são processos promissores na remoção e/ou degradação de resíduos de fármacos. Almeida, Assalin e Rosa (2004) também observaram que os processos químicos são mais eficientes do que os biológicos na remoção de substâncias refratárias como os fármacos.

Por outro lado, a melhoria da qualidade do tratamento de efluentes pode contribuir para a redução do consumo de água, já que o efluente tratado pode ser reutilizado, reduzindo a utilização de água potável, para atividades que possibilitem o uso de água de menor qualidade. além de poder gerar algum retorno financeiro (MIERZWA e HESPANHOL, 2005; HESPANHOL, 2010). Logo, é importante buscar formas corretas para o tratamento de efluentes, sobretudo o de origem industrial, com o objetivo inclusive de seu reúso. O nível de tratamento a ser adotado pela indústria está associado às exigências legais e ao padrão de qualidade que se espera obter do efluente final tratado (CALDWELL *et al.*, 2016). Há ainda uma necessidade, de adequação da regulamentação, quanto ao lançamento de efluentes contendo fármacos no Brasil (BLAIR, 2013).

O descarte inadequado desses poluentes vem sendo evidenciado, podendo ser encontrados traços desses compostos na água para o consumo humano (WANG e WANG, 2016). Este dado gerou preocupações às agências reguladoras, fornecedores de água e consumidores quanto aos potenciais riscos para a saúde ambiental e pública (DESCHAMPS *et al.*, 2012), contudo, existe ainda a ausência de estudos que apresentem concentrações de lançamento seguras para o meio ambiente e a saúde humana. No entanto, não existe regulamentação em água bruta e tratada em relação a níveis seguros de fármacos para o lançamento em território brasileiro(CUNHA *et al.*, 2016).

Cabe destacar que apesar da ausência de aspectos legais específicos para o monitoramento e descarte de efluentes contendo resíduos de antibióticos em território brasileiro, os países da União Européia já possuem normatização para o tema. A Comissão Européia que publicou no ano de 2000 a diretiva 2000/60/EC que estabelece um modelo de gerenciamento dos recursos hídricos Europeu, motivando a elaboração de outras diretivas como a 2008/105/EC que em sua revisão foi sugerida a inclusão dos fármacos, clotrimazol, diclofenaco, amidotrizoato, iopamidol, carbamazepina; no ano de 2013 foi publicada a

Diretiva 2013/39/EC que estabelece padrões de qualidade ambiental e determinações para avaliações de risco de contaminação por resíduos de fármacos e em 2015 a publicação da Diretiva 2015/495/EU que ampliou a lista de padrões para o lançamento de resíduos de fármacos em toda a comunidade europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2000; 2013; 2015)

Portanto, o objeto deste trabalho é fazer uma revisão integrativa dos estudos sobre os principais processos de tratamento de efluentes gerados na produção de antibióticos, de modo a verificar quais operações unitárias seriam viáveis para tratar, de maneira eficaz, ou seja, capaz de remover na sua totalidade os resíduos de antibióticos de efluentes oriundos da produção de antibióticos. Além disso, relatar a eficiência dessas operações na remoção desses compostos e o potencial risco dessas substâncias ao serem lançadas no meio ambiente, e a possibilidade da utilização do efluente tratado como água de reúso.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Elaborar uma revisão integrativa e documental sobre o tratamento de efluentes da indústria farmacêutica fabricante de antibióticos com vistas ao reúso.

2.2. Específicos

-Identificar os aspectos legais e normativos a nível nacional e estadual aplicáveis no município do Rio de Janeiro, sobre o reúso e/ou lançamento deste tipo de efluente nos corpos receptores e/ou redes de coleta de esgoto sanitário doméstico;

-Identificar em artigos indexados alternativas tecnológicas para o tratamento de efluentes gerados pela produção de antibióticos;

-Identificar nos artigos indexados as recomendações para o reúso do efluente tratado na indústria farmacêutica.

3. EVOLUÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA E A FABRICAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Ao longo do tempo, diversos medicamentos foram desenvolvidos, utilizando desde extratos vegetais e/ou animais, passando por pequenas boticas e seus boticários até os compostos sintéticos produzidos nos avançados processos industriais da atualidade (ALLEN; POPOVICH e ANSEL, 2013). O uso desses medicamentos, tem como objetivo principal curar, manter ou melhorar as condições de saúde da população. Na antiguidade havia forte ligação entre o desenvolvimento de porções para a saúde e rituais religiosos. Contrapondo “ao mágico e religioso”, surgiram as teorias de Hipócrates sobre a observação patológica humoral, relacionando as funções do organismo e o seu meio natural (periodicidade das chuvas, ventos, calor ou frio) e social (trabalho, moradia, posição social). Através dessas observações é que se chegou a entender a saúde como homeostase, resultante do equilíbrio entre o homem e seu meio (BATISTELLA, 2007). O período Renascentista marcou a evolução do conhecimento acerca dos medicamentos que, em vez de serem porções de fórmulas secretas e/ou panacéias, tornaram-se compostos conhecidos e de utilização regulamentada (BRASIL, 2008).

Os primeiros relatos da produção farmacêutica no Brasil foram no período colonial. Com a chegada da corte portuguesa, D. João criou a Botica Real Militar com objetivo de atender a corte e as tropas. Nesta ocasião foi inaugurado o Laboratório Químico Prático, local onde foram treinados os boticários até a criação dos cursos de Farmácia (BRASIL, 2008). Com o passar dos anos, o processo de industrialização foi sendo estabelecido inclusive no campo dos fármacos. Atualmente, o mercado farmacêutico brasileiro é um dos maiores do mundo e há tempos vem sendo dominado pelas grandes indústrias transnacionais (SANTOS e FERREIRA, 2012). Observa-se, no entanto, que o mercado brasileiro priorizou a instalação e a operação dessas unidades produtivas e essas empresas pouco investem em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no Brasil. Com o intuito de estimular processos de P&D no Brasil o Banco Nacional de Desenvolvimento Sustentável (BNDES) investiu entre 2000 e 2013 R\$ 320 milhões, em 17 projetos, distribuídos conforme Quadro 01.

Quadro 01. Investimento do BNDES de 2000 a 2013 para incentivo a pesquisa de novos fármacos.

ÁREA DE INVESTIMENTO	VALOR EM R\$	% DO VALOR TOTAL
PRODUÇÃO	121.852.218	38%

ÁREA DE INVESTIMENTO	VALOR EM R\$	% DO VALOR TOTAL
INFRA-ESTRUTURA DE P&D	64.519.394	20%
DESENVOLVIMENTO DE VACINAS	58.027.753	18%
DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS	47.255.812	15%
CÉLULAS-TRONCO	27.600.000	9%

Fonte: Pimentel *et al.*, 2013.

Observa-se pelo quadro acima que além dos 20% investidos em infra-estrutura de P&D o BNDES investiu cerca de R\$ 3 bilhões em áreas de suporte ao P&D de novos fármacos como Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que se efetiva com a transferência de tecnologia de laboratórios privados para laboratórios públicos.

O trabalho de Botelho, Martins e Reis (2018) apresenta que entre 2003 e 2013 foram registrados 159 novos fármacos, conforme pesquisa no Diário Oficial da União D.O.U, sendo excluídos do estudo suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas e agentes diagnósticos.

Destaca-se que o desenvolvimento de determinadas fórmulas no exterior, pode provocar impacto ao meio ambiente, uma vez que os estudos ambientais, realizados durante a elaboração dessas fórmulas, atendem as condições de suas matrizes e podem não corresponder à realidade brasileira. Por outro lado, os poucos laboratórios públicos nacionais, têm investido em P&D para suprir às políticas públicas, tais como, a produção de medicamentos genéricos (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

Entre os segmentos que mais crescem na economia brasileira, a indústria farmacêutica apresenta ganhos financeiros superiores aos demais segmentos industriais. Este resultado é devido à produção e ao consumo de medicamentos genéricos e pela ascensão de um grande número de novos consumidores. O mercado farmacêutico brasileiro que ocupava a décima posição em 2007, passou para a sexta posição mundial em 2013 (GOMES *et al.*, 2014; FENAFAR, 2015). Entre 2014 e 2016, a indústria farmacêutica acumulou um crescimento de 12,60% no faturamento total bruto de seus produtos. O Quadro 02 apresenta os dados do mercado farmacêutico no Brasil entre 2014 e 2016 mapeando o crescimento na venda de medicamentos genéricos, bem como, da venda de medicamentos em geral.

Quadro 02. Índice financeiro de vendas do mercado farmacêutico brasileiro.

ANO	VALOR TOTAL DE VENDAS	VALOR TOTAL DA VENDA DE GENÉRICOS
2014	R\$ 41.968.699.774	R\$ 16.258.913.101
2015	R\$ 44.723.510.040	R\$ 19.754.838.843
2016	R\$ 50.358.858.432	R\$ 22.680.531.659

Fonte: IMS Health *apud* Sidusfarma, 2017.

Nos dados de crescimento da indústria farmacêutica, destaca-se dentre os dez insumos mais importados no Brasil, os antibióticos cefalosporinas e amoxicilina e seus sais que ocupam a segunda e a terceira posição respectivamente, resultando num volume de US\$ 72 milhões, demonstrando a demanda produtiva para o atendimento ao mercado brasileiro (ABIQUIF, 2017).

Os antibióticos mais importados no Brasil, são substâncias que provocam a morte ou inibição do crescimento dos micro-organismos. Podendo ser produzidos por bactérias ou fungos e ainda serem parcialmente ou totalmente sintetizados (BARROS *et al.*, 2013).

O alto consumo de antibióticos, deve-se a possibilidade de reduzir ou eliminar micro-organismos causadores de infecções que deu a população uma nova esperança contra diversas moléstias que dizimavam muitas vezes milhares de pessoas. Entretanto, os micro-organismos se adaptam as condições do meio passando a desenvolver certa resistência aos medicamentos, sendo necessário o desenvolvimento de novas substâncias e ainda o uso conjugado destas (GARCÍA-REY, 2010; COLLIGNON *et al.*, 2011; WALSH e TIMOTHY, 2014)

Os antibióticos podem ser classificados de acordo com sua estrutura química molecular, quanto ao espectro de ação e ainda por mecanismo de ação.

Sendo a classificação da estrutura molecular designada pelo arranjo estrutural das moléculas que se assemelham. A classificação pelo espectro de ação é caracterizado pelos micro-organismos sensíveis a sua atuação, podendo um antibiótico atuar apenas sobre bactérias Gram bactérias Gram-positivas e Gram-negativas compondo um amplo espectro de atuação, sobre micobactérias, riquétsias, micoplasmas e clamídias e ou sobre espiroquetas. Quanto ao mecanismo de ação que distribui os antibióticos naqueles capazes de afetar a parede celular, afetar as estruturas, a membrana celular, funções do DNA, a síntese de purinas e do ácido fólico e ou impedir a síntese protéica, nos micro-organismos. A figura 01 exemplifica alguns grupos de antibióticos e seus mecanismos de ação(TAVARES, 2009; RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013).

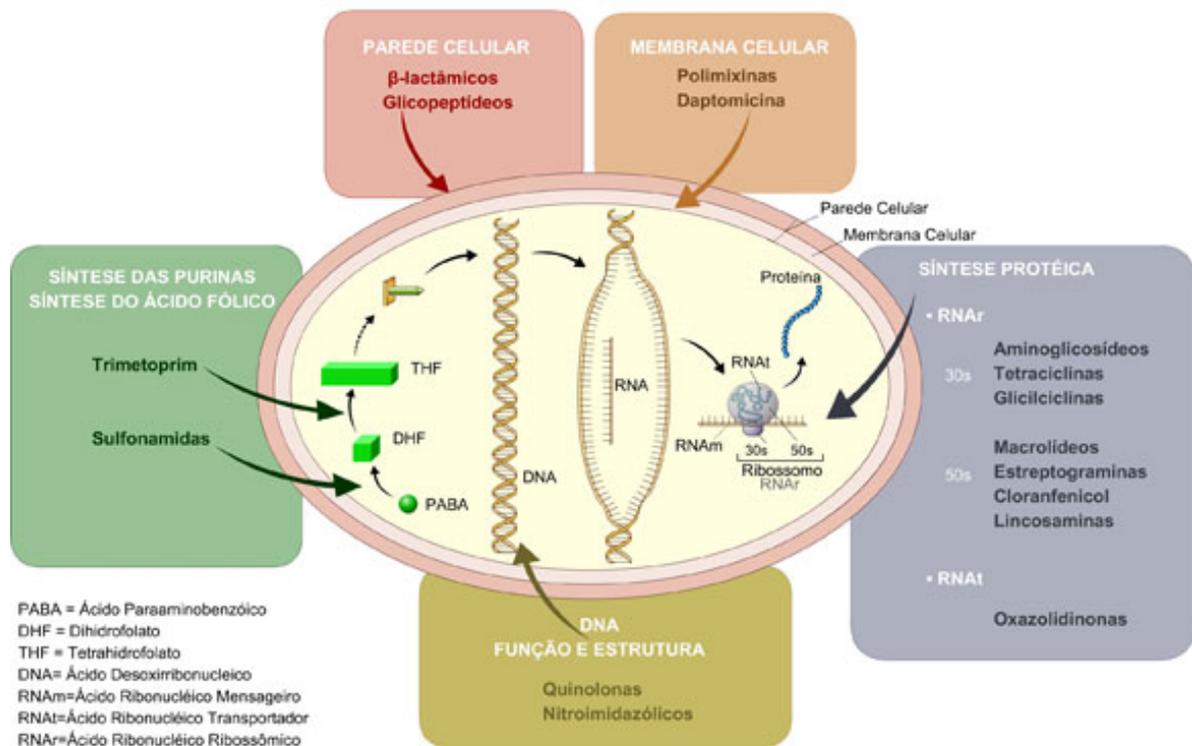


Figura 01: Exemplo da evolução do mecanismo de ação antimicrobiano. Fonte: (BRASIL, 2017)

Observa-se na figura acima que o mecanismo de ação de cada antibiótico determina sua eficiência no combate à bactéria, bem como, a possibilidade do desenvolvimento de resistência por estas. Inicialmente os antibióticos combatiam a infecção, causando a lise celular, atacando a camada mais superficial da célula bacteriana. Com o desenvolvimento de novos fármacos esta atuação passou a ser mais complexa e específica, tendo os novos medicamentos à possibilidade de atingir outros elementos celulares como, a síntese protéica, a estrutura e função do DNA e a síntese das purinas e do ácido fólico (RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013)

A primeira evidência dos possíveis efeitos antibióticos data de 1928 quando Alexander Fleming observou em uma placa de cultura de estafilococos a contaminação por um fungo do tipo *Penicillium* que inibia o crescimento da bactéria ao seu redor. No entanto, a sua primeira aplicação foi em 1941, apesar de haver relatos sobre a sua utilização, de forma tópica, dez anos antes com êxito em cinco pacientes com infecções oculares (RANG, DALE e RITTER, 2007)

O grupo de antibióticos mais conhecido é composto pelas penicilinas que pertencem ao grupo dos β -lactâmicos por possuírem um anel tiazolidínico ligado a um anel β -lactâmico com um grupo amino secundário que atuam diretamente na síntese de peptidoglicanos. Também pertencem ao grupo dos grupos dos β -lactâmicos as Cefalosporinas, e Cefamicinas, Carbapenens e Monobactâmicos (RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013).

As Cefalosporinas foram descritas em 1945 produzidas a partir do fungo *Cephalosporium*. As Cefalosporinas são o grupo de antibióticos mais utilizados e conseqüentemente que possuem maior resistência bacteriana registrada. A Primeira geração de Cefalosporinas contempla a Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina e Cefazolina, a segunda geração é formada pelos antibióticos Ceflacor, Cefprozil, Cefuroxima e Cefoxitina, a terceira geração inclui os antibióticos Ceftriaxona, Cefotaxima e Ceftazidima, atualmente a quarta geração de Cefalosporinas contempla apenas o antibiótico Cefepima (RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013).

As Cefamicinas são produzidas por micro-organismos do gênero *Streptomyces* que dão origem aos antibióticos de ação similar a Cefalosporinas. Os Monobactâmicos assim como os Carbapenens são aplicados no combate aos micro-organismos gram-negativos produtores de β -lactamase resistentes a penicilinas. Atualmente o antibiótico Aztreonam é o único antibiótico utilizado da classe dos Monobactâmicos. O uso dos antibióticos do grupo dos Carbapenens pode afetar a microbiota natural do organismo reduzindo a resistência contra infecções bacterianas, além de serem neurotóxicos, deste grupo são utilizados os antibióticos Imipenem e Meropenem, sendo este último o que apresenta menor efeito neurotóxico (RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013).

Em 1936 Domagk evidenciou que um corante denominado Prontosil era uma droga inativa *in vitro* que precisava ser metabolizada *in vivo* para produzir o princípio ativo Sulfanilamida, que apresentava efeitos antimicrobianos capazes de reduzir a evolução de uma infecção bacteriana, através da inibição da síntese e ação do folato pelas bactérias. O antibiótico do grupo sulfa deriva da substituição do componente amida [SO_2NHR] por pró drogas que devem ser ativadas no corpo, sendo comumente utilizada na forma de sais de sódios, como Sulfadiazinas, Sulfadimidina, Sulfametoxazol, Sulfametopirazina, Sulfassalazina. Outras Sulfonamidas foram desenvolvidas inclusive com a modificação de sua estrutura dando origem a outros grupos importantes de drogas como diuréticos por exemplo. A ampla utilização das Sulfonamidas gerou o surgimento da resistência microbiana a este

composto, que juntamente com o surgimento de outros antibióticos reduziu seu uso a infecções urinárias não complicada (RANG, DALE e RITTER, 2007; BARROS *et al.*, 2013).

Em 1947 o antibiótico Clorafenicol foi isolado de culturas de *Streptomyces*. Este antibiótico atua na subunidade 50S do ribossomo bacteriano no mesmo local que a Eritromicina e a Clidamicina podendo competir no caso de usos de mais de uma destas drogas incidindo na ineficiência do medicamento. Atualmente o Clorafenicol é comercializado como os antibióticos Quemicetina e Sintomicetina (BARROS *et al.*, 2013; RANG, DALE e RITTER, 2007).

Os antibióticos do grupo das Tetraciclina foram apresentados em 1950, as Tetracilinas se diferem por apresentar um efeito bacteriostático e não de bactericida. Este grupo é composto pelos antibióticos Tetraciclina, Oxitetraciclina e a Minociclina que afetam a síntese protéica nas bactérias (BARROS *et al.*, 2013; RANG, DALE e RITTER, 2007).

Assim como as Tetraciclina, os Aminoglicosídeos afetam a síntese protéica das proteínas nas bactérias exercendo, no entanto uma atividade antimicrobiana. Os primeiros registros de utilização dos Aminoglicosídeos datam de 1950. Fazem parte do grupo dos Aminoglicosídeos os antibióticos Gentamicina, Estreptomina, Amicacina, Tobramicina, Netilmicina, Neomicina e a Framicetina. O ano de 1950 ainda foi marcado pela descoberta dos Macrolídeos, que também afetam a síntese protéica das bactérias e que tem a nomenclatura relacionada à estrutura de um anel de lactona de vários membros onde se ligam um ou mais desoxi-açúcares. Por quarenta anos a Eritromicina foi o único antibiótico utilizado do grupo dos macrolídeos, entretanto recentemente foram descobertos a Claritromicina e a Azitromicina amplamente utilizada (BARROS *et al.*, 2013; RANG, DALE e RITTER, 2007)

Os Glicopeptídeos foram isolados em 1958, apresentando a Vancomicina como o principal antibiótico utilizado. Salienta-se que após trinta e cinco anos de uso deste antibiótico foram relatados casos de enterococos resistentes a este tratamento no mundo inteiro (BARROS *et al.*, 2013; RANG, DALE e RITTER, 2007).

Os antibióticos que afetam a topoisomerase II nos micro-organismos foram isolados em 1962 dando origem ao grupo das Quinolonas que apresentam o maior número de antibióticos na atualidade. Foram descritas cinco gerações de Quinolonas sendo a primeira compreendida por medicamentos não fluoretados como os Ácidos Nalidíxico, Pipemídico e Piromídico. As quatro gerações seguintes apresentam a utilização de átomos de flúor, sendo a segunda geração compreendida pela Norfloxacin, a terceira geração pela Ciprofloxacina,

Pefloxacina, Ofloxacina e Lomefloxacina, a quarta geração é composta por Levofloxacina (isômero ativo da Ofloxacina) e por Gatifloxacina, a quinta geração composta por Moxifloxacina e Gemifloxacina que apresentam maior eficiência na atividade antimicrobiana (BARROS *et al.*, 2013; RANG, DALE e RITTER, 2007).

Em 1962 foi desenvolvido o grupo de antibióticos denominado Estreptograminas, apresentando as mesmas características dos Macrolídeos, com atuação na inibição da síntese protéica. Este grupo conta atualmente com um único antibiótico em uso o Synercid composto da junção de duas Pristinamicinas a Quinupristina e a Dalfopristina. (KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010)

Em 1968 foi identificado o grupo das Trimetoprimas, similares as Sulfonamidas estes antibióticos interferem a na síntese e ação do folato produzido pelas bactérias. As Trimetoprimas apresentam forma estrutural similar ao componente Pteridina do Folato sendo facilmente assimilada pela bactéria causando um efeito bacteriostático (RANG, DALE e RITTER, 2007).

Após trinta e dois anos da identificação das Trimetoprimas, em 2000 foram identificadas as Oxazolidinonas, antibióticos sintéticos derivados de oxazolidin-2-ona. Oxazolidinonas assim como as Trimetoprimas atuam na inibição da síntese protéica. (KOHANSKI, DWYER *et al.*, 2010).

Em 2004 foram identificados o Cetolídeos do grupo dos macrolídeos são formados a partir da Eritromicina com a substituição da 3-cladinose por uma cetona. O primeiro medicamento utilizado deste grupo foi a Telitromicina em infecções por bactérias já resistentes a outros macrolídeos. (FERNANDES, PEREIRA *et al.*, 2011).

No ano seguinte em 2005 foram identificadas as Glicilclicinas. Sintetizado a partir da Tetraciclina a Tigeciclina é o único antibiótico em uso representante deste grupo. Assim Como as Tetraciclinas as Glicilclicinas inibem a síntese protéica nas bactérias (KASBEKAR, 2006).

Apesar do *gap* de inovação entre os anos de 1968 e 2000, a demanda pelo desenvolvimento de novos antibióticos, fez com que setores de P&D buscassem composições de forma natural ou sintética, para a formulação de antibióticos capazes de inibir infecções causadas por micro-organismos resistentes (LEVIS, 2013).

Apesar do risco eminente do aumento da resistência aos antibióticos existentes, o desenvolvimento de novas composições incorre no risco de que o investimento em P&D pode

não ser recuperado até que os micro-organismos criem resistência e a droga caia em desuso (KRESSE, BELSEY *et al.*, 2007).

Algumas ações estão sendo tomadas mundialmente para o investimento em P&D de novos antibióticos capazes de enfrentar micro-organismos resistentes, neste sentido, a União Européia desenvolveu um programa para a inovação em medicamentos denominado *New Drugs 4 Bad Bugs* (ND4BB) com investimentos de €223.7 milhões a serem despendidos para o trabalho conjunto da indústria e academia. Outro destaque na busca por novos antibióticos fez referência aos Estados Unidos, que no ano de 2012 através da Lei *Generating Antibiotics Incentives Now* (GAIN) que concedeu um aumento de cinco anos para o período de exclusividade para o laboratório com medicamento no mercado para antibióticos prioritários (KAPLAN, WIRTZ *et al.*, 2013).

A busca por novos medicamentos é apresentada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a única forma de evitar que as populações voltem a morrer em decorrência de infecções antes controladas por antibióticos, que atualmente não combate a resistência microbiana (OMS, 2014).

Cabe destacar, que além da necessidade de desenvolvimento, produção e comercialização de novos antibióticos, se faz necessário a identificação dos impactos ambientais por eles provocados, bem como na elaboração de normas e limites para o descarte seguro dessas substâncias no ambiente. Também há a necessidade do aprimoramento no tratamento de efluentes da produção desses novos compostos. Destaca-se ainda que tanto no Brasil quanto em outros países não há limites estabelecidos pela legislação vigente, para o despejo de efluentes com resíduos de fármacos (COLAÇO; GOMES e PERALTA-ZAMORA, 2015; CUNHA *et al.*, 2016).

4. GESTÃO DE EFLUENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E REÚSO

O volume de água consumida e de efluente gerado na indústria está relacionado ao produto, à tecnologia de produção empregada, as condições climáticas e a cultura organizacional. A indústria farmacêutica demanda o consumo de um grande volume de água. É considerado o terceiro maior consumidor de recursos hídricos no mundo (ANDRADE, 2014). A água consumida na indústria deve ter níveis de pureza adequados a sua linha de produção, sendo previamente tratada para uso em processos de sanitização, análises laboratoriais, pesquisa e desenvolvimento e na produção propriamente dita (FRANCO e BILOTA, 2014).

O efluente da indústria farmacêutica é normalmente composto por águas de lavagem das linhas de produção, resíduos da produção e sobras de substâncias removidas de máquinas e equipamentos (GIORDANO e SURERUS, 2015). Ele apresenta características específicas que podem variar em função dos produtos que são fabricados pela unidade industrial. O Quadro 03 apresenta características gerais da gestão de efluentes de uma indústria farmacêutica (GIORDANO e SURERUS, 2015).

Quadro 03. Características da gestão adotada para efluentes da indústria farmacêutica

Principais poluentes	Parâmetros de Caracterização
Antibióticos, Hormônios e anti-inflamatórios, Vitaminas, Aminoácidos, Óleos e Graxas, Sais orgânicos e inorgânicos de sódio, potássio, cálcio e magnésio, Fosfatos, Essências, Pigmentos, Corante sintético e natural, Surfactantes diversos, Biocidas diversos.	DQO, DBO, Cálcio, Magnésio, Detergentes (MBAS), Óleos e graxas, Sólidos Suspensos, Sólidos Suspensos voláteis, Sólidos sedimentáveis, pH, Cor, Nitrogênio Kjeldahl, Fósforo Total

Fonte: Adaptado de Giordano; Surerus, 2015.

Conforme o Quadro 05 os principais parâmetros de caracterização e monitoramento do tratamento de efluentes da indústria farmacêutica não levam em consideração os principais poluentes biodisponíveis como antibiótico, hormônios e anti-inflamatórios.

O efluente gerado pela produção de antibióticos pode carrear resíduos de princípio ativo que devem ser inativados e/ou removidos antes de seu descarte. Desse modo, devem

passar por um processo de inativação ou eliminação do princípio ativo, capaz de impactar a biota presente na etapa biológica de tratamento. O não tratamento adequado deste tipo de resíduos pode favorecer o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos (VASCONCELOS, 2011).

A gestão de efluentes da indústria farmacêutica de forma eficiente reduz o risco de descontaminação ambiental e pode contribuir para amenizar o problema crescente no Brasil de escassez hídrica, através do reúso de seu efluente tratado. Esta prática além de reduzir a extração de água pela companhia, ela minimiza o descarte de efluentes nos mananciais (ANDRADE, 2014).

As modalidades de reúso podem ser adotadas de acordo com a necessidade da indústria. O reúso indireto é o mais difundido, onde os efluentes tratados são lançados em rios e lagos e, posteriormente, captados e tratados (OMS, 1973). O reúso direto, também considerado como reúso não potável, está relacionado ao uso de efluentes industriais tratados na jardinagem e na lavagem de veículos ou de áreas externas. Para usos mais específicos, estes efluentes devem passar por tratamento adequado à qualidade exigida para sua aplicação (OMS, 1973). Mierzwa, Rodrigues e Silva (2007) citam que a indústria pode realizar o reúso direto do efluente de um processo em outro. Este tipo de reúso é realizado em processos que exijam água de menor qualidade.

Outra forma de reúso adotado é a reciclagem interna. Neste tipo de reúso é previsto um sistema fechado de recirculação da água e o efluente tratado retorna ao início do processo para ser utilizado. Tais métodos devem ser cuidadosamente estudados para não comprometer o desempenho do processo (OMS, 1973).

Por fim, o reúso potável direto é a prática quase inexistente no Brasil devido aos riscos associados à contaminação humana, bem como pela resistência dos consumidores (OMS, 1973).

Atividades de apoio desempenhadas na indústria demandam água com menor nível de pureza como, torres de resfriamento, jardinagem, lavagem de pátios e calçadas, água para sanitários e construção civil. Dependendo das características do efluente o seu reúso após tratamento poderá ocorrer em diferentes processos. Esta água de reúso deve resguardar os riscos de contato e de contaminação do trabalhador (CASANI; ROUHANY e KNOCHEL, 2005). Logo devem ser observadas a eficiência do tratamento de efluentes para os diferentes tipos de reúso, principalmente aqueles contendo resíduos de fármacos (MELO *et al.*, 2009).

Em suma, se possível de ser realizada de acordo com a especificidade de cada indústria, a prática de reúso pode apresentar-se como um mecanismo de proteção aos recursos hídricos e uma atividade de viabilidade econômica com retornos financeiros uma vez que reduz o volume de água a ser captado, como também o custo pela sua utilização.

5. CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR FÁRMACOS E OS RISCOS A SAÚDE PÚBLICA

Diversas classes de compostos farmacêuticos, como antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, contraceptivos, psicotrópicos, contrastes de exames radiológicos e cosméticos são considerados poluentes emergentes (PETROVIĆ; GONZALEZ e BARCELÓ, 2003). A presença desses poluentes no meio ambiente pode ser originada do descarte direto de medicamentos vencidos, pela excreção natural ou pelo despejo de efluentes industriais como mostra a Figura 02 (BILLA e DEZOTTI, 2003)

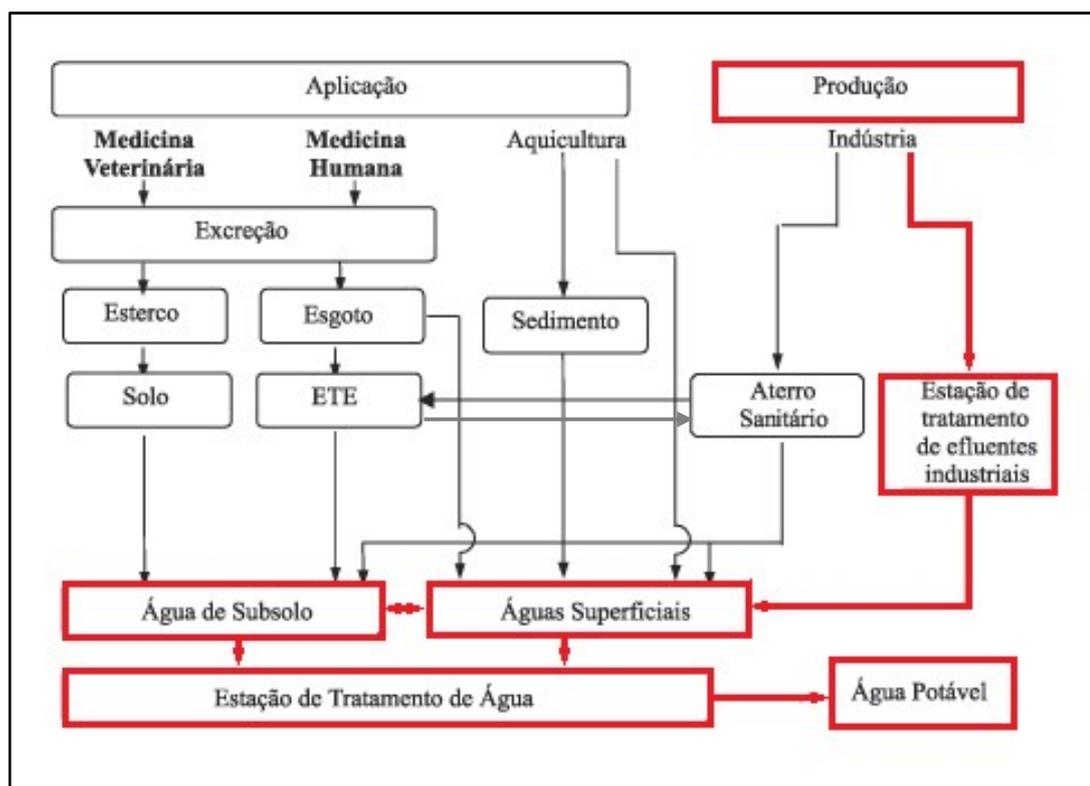


Figura 02. Possíveis rotas de lançamento de fármacos no meio ambiente. Fonte: Adaptado de Billa e Dezotti, 2003.

A figura mostra que o lançamento de fármacos no ambiente a partir da produção industrial esta diretamente ligada à capacidade de depleção destes contaminantes em estações de tratamento de efluentes industriais. A rota da contaminação no ecossistema depende de diversas interações podendo passar do corpo hídrico para o solo e deste para o lençol freático atingindo as fontes de abastecimento de água potável além de expor os diversos organismos a presença destes contaminantes, estabelecendo ainda a circulação dos resíduos de fármacos em diversos níveis tróficos. A ausência ou ineficiência de tratamento de efluentes da indústria

farmacêutica pode efetivar a liberação de substâncias químicas no meio ambiente. Estudos realizados no Brasil, Estados Unidos e Europa evidenciaram na faixa de a presença de produtos farmacêuticos como antibióticos, anti-inflamatórios e desruptores endócrinos em efluentes, águas residuais municipais, águas superficiais, subterrâneas e em menor medida em água potável. Esta situação torna emergente a necessidade de ações que minimizem este tipo de contaminação (DESCHAMPS *et al.*, 2012; BORRELLY *et al.*, 2012; CUNHA *et al.*, 2016). Acrescenta ainda, a falta de programa de monitoramento desses resíduos em água e de legislação que estabeleça parâmetros de qualidade citando limites para esses resíduos em água superficial, subterrânea e para consumo (CUNHA *et al.*, 2016).

Agrava-se, ainda, esta situação pela falta de conhecimento quanto ao impacto provocado por esses resíduos sobre a biota selvagem e ao homem. Ressalta-se que apesar destas substâncias muitas vezes, estarem em baixas concentrações da faixa de microgramas por litro ($\mu\text{g/L}$) até nanogramas por litro (ng/L), afetar a biota aquática e bioacumular na cadeia trófica. (KLAVARIOTI; MANTZAVINOS e KASSINOS, 2009; MIÈGE *et al.*, 2009; DEBLONDE; COSSU-LEGUILLE e HARTEMAN, 2011; BOXALL *et al.*, 2012; SANGION e GRAMATICA, 2016).

Bound *et al.*, (2005) apresentam três classes de fármacos com maior risco de impacto no ecossistema, os antibióticos, hormônios e antidepressivos. Esta classificação está relacionada com o número de substâncias com efetivo risco de impacto ambiental em cada classe. Apesar das possíveis baixas concentrações de descarte destes contaminantes o lançamento contínuo, conduz a persistência dos antibióticos no meio ambiente (DAUGHTON, 2004).

Os resíduos de antibióticos têm como principal impacto o desenvolvimento de resistência bacteriana, em decorrência da exposição a baixas concentrações do princípio ativo desses medicamentos. Há, inclusive, evidência da resistência microbiana em ambientes naturais como rios, mares e áreas costeiras que podem ter sido desenvolvidas pela presença de antibióticos no meio oriundo do descarte de efluentes da produção de antibióticos ou do incorreto descarte domiciliar (HALLING-SORENSEN *et al.*, 1998; SANDERSON *et al.*, 2004; BAQUERO, 2008). Amostras coletadas em um rio para o antibiograma de *Aeromonas* demonstraram resistência do micro-organismo aos antibióticos clorafenicol, trimetropim, sulfametoxazol e tetraciclina. Trabalhos como de Peak (2007) e Cattoir (2008) expuseram a presença de micro-organismos resistentes aos antibióticos do grupo das Quinolonas, no corpo hídrico, este fato alerta para o risco de doenças de veiculação hídrica por bactérias que já

apresentam a resistência aos medicamentos. A resistência microbiana se tornou um problema de saúde pública. Existem bactérias que já apresentam resistência a maioria ou a todos os antibióticos atualmente utilizados (OMS, 2014).

Evidencia-se ainda que 90% das bactérias presentes na água do mar apresentam resistência à pelo menos um antibiótico. Outros 20% apresentam resistência a mais que um antibiótico. A maioria dos micro-organismos resistentes são encontrados nas áreas costeiras ou de baía, o que mostra a possibilidade da resistência estar ligada ao descarte inadequado de efluentes no ambiente marinho (MIRANDA *et al.*, 1998; MARTINEZ, 2003; DE SOUZA, 2006; BAQUERO, 2008)

A contaminação ambiental por resíduos de antibióticos em diversos países motivou a busca por metodologias de tratamento de efluentes capazes de mitigar os danos ao meio ambiente. O risco de impacto por resíduos de antibióticos no ecossistema está relacionado às condições de produção, gestão de resíduos e monitoramento dos despejos gerados por cada indústria (LINNERER *et al.* 2000; BINIECKA *et al.* 2005)

A presença de antibióticos no meio ambiente pode impactar o ciclo de vida dos micro-organismos inibindo a ação ou crescimento, entretanto a persistência no meio pode vir a causar genotoxicidade danificando o material genético de diversos organismos presentes no ecossistema aquático (KLEINJANS e SCHOOTEN, 2002; WATERS *et al.*, 2003)

6. SISTEMAS DE TRATAMENTO DE EFLUENTES

O manejo dos efluentes industriais pode ocorrer de forma segregada, ou seja, separando os efluentes do processo produtivo e os de origem sanitária, ou de forma mista onde todos os efluentes são tratados em conjunto (UNEP, 2000). Os processos de tratamento de efluentes podem ser divididos em físicos, químicos ou biológicos. Assim, os sistemas de tratamento de efluentes normalmente utilizam a combinação desses diferentes processos (JORDÃO e PESSOA, 2005).

Os processos físicos mais utilizados adotam métodos de filtração, sedimentação ou flotação por ar dissolvido. Os processos de gradeamento e peneiramento são métodos de filtração utilizados para a remoção de sólidos grosseiros de diâmetro superiores a 10 mm, através de grades, ou 1 mm no processo de peneiramento. Já a filtração por processos com membranas remove sólidos entre: 10 e 0,1 μm (microfiltração); entre 100 e 10 nm (ultrafiltração); entre 10 e 1 nm (nanofiltração), ou ainda, menores que 1 nm adotando a osmose reversa. Atualmente, a filtração por membranas é o processo de maior desenvolvimento na indústria, podendo ser aplicado em reatores de lodo ativado de forma submersa ou no polimento para remoção de micro-organismos, partículas coloidais ou moléculas orgânicas recalcitrantes (GIORDANO e SURERUS, 2015).

O método de sedimentação para a remoção de sólidos utiliza a força da gravidade para a deposição de partículas sólidas presentes nos efluentes. Este método está associado aos processos como caixa de areia e decantadores. As caixas de areia possuem uma alta relação comprimento/largura onde o efluente percorre com uma alta taxa superficial e baixo tempo de retenção hidráulica favorecendo a sedimentação somente de partículas com maior densidade como areia, pó de pedra e outros sólidos similares. Esta sedimentação é importante para que não haja colmatação das tubulações e nem entupimento das bombas nos tratamentos posteriores. Os decantadores são tanques onde há um alto tempo de retenção hidráulica, o efluente permanece por um tempo maior do que nas caixas de areia. Eles podem ser equipados com motoredutores, que a partir da baixa rotação, formam um vortex em baixa velocidade, condicionando os sólidos a se depositarem no fundo do tanque, para posterior remoção. Estes equipamentos ainda podem ser dotados de rapadores superficiais para a remoção de material flutuante (escuma) como óleos e graxas (GIORDANO e SURERUS, 2015).

Outro processo físico utilizado é o método de flotação, que separa substâncias dos efluentes, pela diferença de densidade. Óleos e graxas, por exemplo, podem ser removidos do efluente em caixas separadoras de água e óleo, por método de flotação. O material sobrenadante é removido por raspadores automáticos ou manuais (GIORDANO e SURERUS, 2015).

Os processos químicos promovem reações ou interações moleculares e são responsáveis pela remoção de sólidos dissolvidos e até pela degradação de alguns poluentes orgânicos. Como exemplo a hidrólise é um método químico realizado em tanques onde ocorre a alteração brusca do pH do efluente da faixa alcalina para a ácida ou vice-versa através do doseamento de óxido de cálcio [CaO] ou de hidróxido de sódio [NaOH], para hidrólise alcalina e ácido sulfúrico [H₂SO₄] para hidrólise ácida.

Processos físico-químicos podem combinar métodos físicos como a sedimentação e flotação aos químicos. O processo de adsorção reúne interações eletrostáticas físicas com ligações de hidrogênio e as forças de Van der Waals onde o material adsorvente interage com os poluentes. A adsorção consiste na transferência de um ou mais constituintes (adsorbatos) de uma fase aquosa para a superfície de uma fase sólida (adsorvente). O processo de adsorção é amplamente utilizado e vem ganhando a contribuição da pesquisa de diversos adsorventes, além do já utilizado carvão ativado (BORGES, 2010; WANG e WANG, 2016).

O método de coagulação e floculação também é um processo químico onde agentes coagulantes como cloreto férrico [FeCl₃], sulfato de alumínio [Al₂(SO₄)₃] ou sulfato ferroso [FeSO₄] são adicionados aumentando as forças de atração entre as partículas e agregando o material em suspensão de difícil sedimentação formando o floco. Este floco é então submetido a um decantador para promover a separação dos flocos com os poluentes e o sobrenadante clarificado (JORDÃO e PESSOA, 2005; GIORDANO e SURERUS, 2015). A performance deste processo é normalmente mediada pela alteração do pH e pela adição de agentes floculantes adicionais como os polieletrólitos catiônicos e/ou aniônicos. O meio alcalino, por exemplo, pode provocar a precipitação de metais em formas de hidróxidos ou carbonatos, já os compostos orgânicos podem ser precipitados em forma de sais orgânicos ou ácidos graxos (GIORDANO e SURERUS, 2015).

A oxidação química pode ser utilizada para decomposição de compostos recalcitrantes, a partir da adição de agentes oxidantes (ECKENFELDER, 2000), os chamados processos oxidativos avançados (POA). Em alguns casos, pode ocorrer a associação de um agente químico oxidante como o sulfato ferroso [FeSO₄], peróxido de hidrogênio [H₂O₂] ou

dióxido de titânio [TiO₂], a um destes associa-se um agente físico de oxidação como a radiação ultravioleta. O princípio dos POA é a geração de radicais livres com alto poder oxidativo como a hidroxila com um elétron livre [OH•]. O peróxido de hidrogênio, por exemplo, é muito utilizado em processos de degradação de corantes persistentes de efluentes (BRITO e SILVA, 2012).

Os processos biológicos se baseiam na oxidação e/ou redução biológica dos compostos dependendo da condição ambiental implantada. Esses processos se baseiam na decomposição matéria orgânica por micro-organismos (bactérias, protozoários e micrometazoários) transformando os poluentes em produtos mais simples como sais minerais e gases (JORDÃO e PESSOA, 2005; GIORDANO e SURERUS, 2015). Dentre os processos biológicos mais conhecidos destacam-se as lagoas, o lodo ativado, o filtro biológico e os reatores do tipo *Upflow Anaerobic Sludge Blanket* (UASB).

O processo de lodos ativados consiste na mistura de lodo com o efluente sob condições aeróbias nos chamados tanques de aeração. Neste local a matéria orgânica é degradada pelo metabolismo aeróbio dos micro-organismos (respiração aeróbia) formando os flocos que são separados em um decantador. Este lodo é então separado do efluente tratado, retornando ao tanque de aeração. O tempo de contato entre o efluente a ser tratado e o lodo é definido por tempo de retenção hidráulica (TRH) do processo. A degradação da matéria orgânica favorece o crescimento de biomassa (lodo) que periodicamente deve ser descartado. O tempo de uso de uma mesma biomassa no processo é definido por idade do lodo (Θ). Devido a essas duas variáveis (TRH e Θ), o processo por lodos ativados normalmente pode variar em convencional (TRH entre 4 e 8 horas e Θ entre 4 e 10 dias) e aeração prolongada (TRH entre 16 e 24 horas e Θ entre 10 e 30 dias), no entanto, outros diferentes processos foram desenvolvidos a partir deste processo tais como o *Moving Bed Bio-Reactor* (MBBR) e Reatores em Batelada Sequenciais (RBS) (GIORDANO e SURERUS, 2015). Vale destacar ainda que dependendo da configuração do processo por lodos ativados, o lodo descartado deve passar por processos de estabilização devido a sua elevada concentração de matéria orgânica endógena, para desinfecção, ou seja, para redução da carga de patógenos e redução da umidade através da secagem (VON SPERLING 1996; MOTTA, 2003; OLIVEIRA, 2006).

Ao contrário do processo por lodos ativados que demanda uma condição aeróbia, os reatores anaeróbios têm como princípio a decomposição compostos orgânicos por micro-organismos na ausência de oxigênio. Essa decomposição passa por quatro fases distintas, a hidrólise da matéria orgânica mais complexa como carboidratos e polipeptídios, a

acidogênese onde ocorre a formação de ácidos orgânicos voláteis. A acetogênese onde a matéria orgânica menos complexa é transformada em acetato e a metanogênese pela transformação da matéria orgânica em metano.

Inicialmente o processo anaeróbio era utilizado para a digestão da biomassa excedente do processo por lodos ativados devido à alta taxa de crescimento celular bem como a baixa velocidade bioquímica dos processos anaeróbios. Entretanto, com a descoberta do lodo granular anaeróbio onde um grânulo é composto por diferentes grupos microbianos que favorecem a ocorrência de todas as etapas ao mesmo tempo (ou quase ao mesmo tempo) e encurta o tempo de metabolização do substrato. A partir desta descoberta, os reatores anaeróbios foram ganhando espaço.

Os reatores anaeróbios podem ser classificados quanto a forma de retenção de lodo. Neste sentido, reatores que apresentam material suporte para aderência do lodo são conhecidos como filtros anaeróbios, nos reatores onde o lodo se apresenta em floco suspenso na massa líquida é conhecido como Reator Manta de Lodo ou usualmente UASB este tipo de reator ainda pode ser classificado quanto ao seu fluxo, pela necessidade de separação eficiente dos gases estes reatores são projetados em fluxo ascendente sendo denominados de Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente (RAFA) ou Digestor Anaeróbio de Fluxo Ascendente (DAFA). Outra variante deste tipo de reator é quando o lodo se mantém na superfície do material particulado, formando um biofilme no material em suspensão sendo denominado de Reator Anaeróbio de Leito Fluidizado (RALF). Uma importante característica dos processos anaeróbios é a geração de gás metano que podem ser queimados ou utilizados como fonte de energia térmica (JORDÃO e PESSOA, 2005; GIORDANO e SURERUS, 2015).

A filtração biológica é um processo realizado em tanques que utilizam meio suporte para aderência de micro-organismos que vão compor a biomassa do processo. Os tipos de meio suporte variam desde brita até material plástico em forma de colméias. O efluente é distribuído uniformemente pela parte superior do tanque, de modo que o líquido percole toda a biomassa aderida. Por isso que este processo também é conhecido por filtro percolador. Vale destacar que o filtro possui uma maior largura em relação a sua altura, além de ser aberto para promover a entrada de ar atmosférico (processo aeróbio). A biomassa aderida tende a se desenvolver formando ambientes distintos, o externo com características aeróbias e o interno mais anaeróbio e/ou anóxico. Com o tempo, este biofilme tende a se desprender do meio suporte devido a ação hidrodinâmica do processo. É prevista uma sedimentação do efluente tratado para separar esta biomassa do efluente tratado. Esta biomassa que se desprende é

normalmente descartada. No filtro biológico há a possibilidade de recirculação do efluente no filtro para promover maior nitrificação e a taxa de aplicação superficial, o que interfere no tempo de residência hidráulica e de contato com a biomassa. Das variantes deste processo se destacam o Reator de Leito Fixo Submerso e os Biodisco (JORDÃO e PESSOA, 2005; GIORDANO e SURERUS, 2015).

As lagoas de estabilização são os processos mais antigos e que mais se aproximam dos sistemas naturais. Dentre as mais estudadas destacam-se as lagoas facultativas, as anaeróbias, as aeradas, as de maturação, as de polimento e as de alta taxa. Ainda são processos variantes as lagoas de macrófitas e os sistemas de alagados ou *wetland*. Estes processos são realizados em diques construídos e alagados onde o efluente é tratado por diferentes grupos microbianos como algas e bactérias para a redução da matéria orgânica (MARA, 2004) ou ainda funcionam como separadores físicos. As terminologias “lagoas de estabilização” ou “lagoas de oxidação” se referem às unidades destinadas a estabilizar ou oxidar a matéria orgânica. Normalmente as lagoas são construídas em série alternando diferentes tipos de lagoas, como por exemplo, a anaeróbia seguida de uma lagoa facultativa e, por fim, uma de maturação, dependendo da necessidade (PASSOS, 2012).

As lagoas anaeróbias são aquelas que predominam processos de fermentação anaeróbia, ou seja, micro-organismos atuam na ausência de oxigênio. Um ponto importante deste tipo de lagoa é a formação de uma espuma protetora que evita a penetração da luz para promover a fotossíntese, bem como a saída de gases nocivos como o sulfídrico. Já as lagoas facultativas são aquelas onde podem ocorrer ao mesmo tempo a decomposição anaeróbia, a oxidação aeróbia e a produção fotossintética. A fotossíntese ocorre nas primeiras camadas da coluna d'água pela penetração da luz solar e ação dos organismos fotossintetizantes. Na área mais profunda prevalece o metabolismo anaeróbio. Isto somente é possível pela maior profundidade da lagoa. As lagoas aeradas são aquelas que contam com a aeração mecânica por insufladores de ar ou por agitação mecânica e que permitem a oxidação aeróbicas. As lagoas de maturação têm por finalidade a remoção de patógenos tendo como padrão o nível de redução de *E. coli*. As lagoas de polimento são utilizadas como forma de complementar o tratamento a fim de remover algum tipo de contaminante que persistiu nas lagoas anteriores e, assim, o aumentar a qualidade do efluente tratado. Alguns sistemas lacunares adotam lagoas com macrófitas aquáticas ou processos de alagado ou *wetland* para compor uma lagoa de polimento, principalmente pela sua eficiência na remoção de nutrientes como nitrogênio e fósforo, de metais e de outros contaminantes(JORDÃO e PESSOA, 2005).

Acrescenta-se ainda que, o sistema de tratamento a ser adotado vai depender da composição dos efluentes, bem como o custo de cada processo e a disponibilidade espacial para sua instalação (JORDÃO e PESSOA, 2005).

7. METODOLOGIA

7.1. Tipo de Estudo

A presente pesquisa foi caracterizada por seus objetivos como exploratória e descritiva. Exploratória por investigar a eficácia dos tipos de tratamento de efluentes farmacêuticos contendo resíduos de antibióticos, para a redução de riscos a saúde humana e dos ecossistemas pelo descarte e descritiva por descrever as características dos tratamentos de efluentes pesquisados.

Esta pesquisa foi classificada quanto ao método como um trabalho de revisão bibliográfica integrativa e documental. Pesquisa bibliográfica integrativa e documental se diferenciam pela especificidade do material de consulta.

A pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir da análise de material já elaborado, presente em livros e artigos científicos e a pesquisa documental a partir da análise de documentos e materiais que não receberam ainda tratamento analítico (GIL, 2002). Neste sentido, a revisão bibliográfica integrativa pesquisou alternativas tecnológicas para o tratamento de efluentes gerados pela produção de antibióticos e também identificou as alternativas para o reúso do efluente tratado. A pesquisa documental identificou os aspectos legais e normativos sobre o lançamento deste tipo de efluente nos corpos receptores e/ou redes de coleta de esgoto sanitário doméstico.

7.1.1. Revisão bibliográfica integrativa

O trabalho de revisão integrativa caracteriza-se pela possibilidade de inclusão de estudos experimentais, não experimentais, questões teóricas e empíricas para a compreensão completa do fenômeno analisado. Esta metodologia proporciona a síntese do conhecimento acerca de uma determinada temática e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (COOPER, 1989; SOUZA; SILVA e CARVALHO, 2010; DYNIEWICZ, 2014).

Estudos de revisão bibliográfica integrativa são caracterizados pela execução de seis fases de estudo, sendo a primeira fase para a identificação do tema e elaboração da pergunta norteadora; a segunda fase consiste na amostragem da literatura, com consulta a base de dados eletrônicos por meios de critérios de inclusão e exclusão; a terceira fase trata-se da coleta de

dados que objetiva organizar e sumarizar as informações; a quarta fase refere-se a análise crítica dos estudos, buscando avaliar o rigor e as características de cada estudo; a quinta fase a discussão dos resultados, com a interpretação, síntese e comparação, e a sexta fase a apresentação da revisão integrativa, proporcionando ao leitor avaliar criticamente os resultados (MENDES; SILVEIRA e GALVÃO, 2008; SOUZA; SILVA e CARVALHO, 2010; DYNIEWICZ, 2014).

7.1.2. Pesquisa documental

Esta metodologia busca identificar informações factuais, para isto, podem ser analisados diversos tipos de documentos, como por exemplo, documentos escritos, filmes, vídeos e fotografias, em suma este tipo de material não passou por tratamento analítico, sendo assim, cabe ao pesquisador, o atento estudo destes materiais para a extração de informações que contribuam com a elaboração do trabalho científico (LUDKE e ANDRÉ, 1986; FIGUEIREDO, 2007; OLIVEIRA, 2007; APOLINARIO, 2011; MINAYO, 2008).

Por tanto, a partir da análise de leis, medidas provisórias, decretos, instruções normativas, portarias, resoluções, normas técnicas e manuais poderão ser identificados os aspectos legais e normativos sobre o lançamento de efluentes.

7.2. Estratégias de busca

7.2.1. Fontes de Busca do Estudo

Foram utilizados para a revisão integrativa, artigos indexados, recuperados a partir da busca por descritores, nas bases *Science Direct*, *Scopus*, *Web Of Science*, *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por intermédio do sitio eletrônico do Periódico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Foram utilizados para a pesquisa documental leis, medidas provisórias, decretos, instruções normativas, portarias, resoluções, normas técnicas e manuais de acesso irrestrito, recuperados a partir da busca por palavras localizadoras, em sites oficiais. O Quadro 04 apresenta a distribuição de fontes de busca para a pesquisa documental.

Quadro 04. Distribuição de fontes oficiais para a pesquisa documental.

Organização	Tipo de documento	Fonte de consulta
Nível Federal – Brasil		
Palácio do Planalto Presidência da República	Leis; Medidas Provisórias e Decretos	http://www.planalto.gov.br
Ministério do Meio Ambiente	Instruções Normativas; Portarias e Resoluções do Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA	http://www.mma.gov.br/
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA	Instruções Normativas; Portarias e Resoluções da Diretoria Colegiada.	http://portal.anvisa.gov.br/
Associação Brasileira de Norma Técnicas - ABNT	Norma Técnicas	http://www.abnt.org.br/
Nível Estadual – Rio de Janeiro		
Governo do Estado do Rio de Janeiro	Leis; Medidas Provisórias e Decretos	http://www.rj.gov.br
Assembléia Legislativa - ALERJ		http://www.alerj.rj.gov.br
Instituto Estadual do Ambiente – INEA	Portarias; Normas Técnicas; Instruções Técnicas; Diretrizes e Manuais	http://www.inea.rj.gov.br
Nível Municipal – Rio de Janeiro		
Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro	Leis; Medidas Provisórias e Decretos	http://www.rio.rj.gov.br/web/
Secretaria de meio Ambiente da Cidade do Rio de Janeiro - SMAC	Resoluções e Portarias.	http://www.rio.rj.gov.br/web/smac/

Fonte: Elaboração própria.

7.2.2. Seleção dos descritores

Os descritores para a recuperação de artigos em bases indexadas, foram escolhidos a partir da busca realizada no vocabulário controlado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH), conforme Quadro 05 e 06, selecionaram-se os termos “antibiotics”, “wastewater treatment”, “industrial effluents treatment”, “Industrial Waste”, “Reuse” e “Recycling”.

Quadro 05. Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por termos ou palavras nos descritores em ciências da saúde (DeCS)

Palavra ou termo pesquisado	Descritor /Idioma	Definição	Sinônimos
Antibiótico	<p>Inglês: <i>Anti-Bacterial Agents</i></p> <p>Espanhol: <i>Antibacterianos</i></p> <p>Português: Antibacterianos</p>	<p>Substâncias que reduzem a proliferação ou a reprodução de bactérias.</p>	<p>Antibacteriano</p> <p>Agentes Antibacterianos</p> <p>Agente Antimicobacteriano</p> <p>Agentes</p> <p>Antimicobacterianos</p> <p>Agentes Bactericidas</p> <p>Antibiótico</p> <p>Antibióticos</p> <p>Antibacteriano</p> <p>Antimicobacteriano</p> <p>Antimicobacterianos</p> <p>Bactericida</p> <p>Bactericidas</p> <p>Fármaco Antimicobacteriano</p> <p>Fármacos Antibacterianos</p> <p>Fármacos Antibióticos</p> <p>Fármacos</p> <p>Antimicobacterianos</p> <p>Germicida</p> <p>Germicidas</p> <p>Medicamentos Antibióticos</p>
	<p>Inglês: <i>Antibiotic Prophylaxis</i></p> <p>Espanhol: <i>Profilaxis Antibiótica</i></p> <p>Português: Antibióticoprofilaxia</p>	<p>Utilização de antibióticos antes, durante ou após um procedimento diagnóstico, terapêutico ou cirúrgico para prevenir complicações infecciosas.</p>	<p>Profilaxia por Antibióticos</p> <p>Pré-Medicação Antibiótica</p> <p>Pré-Medicação com Antibiótico</p>
Efluentes	<p>Inglês: <i>Sewage</i></p> <p>Espanhol: <i>Aguas del Alcantarillado</i></p> <p>Português: Esgotos</p>	<p>Líquido ou matéria residual que corre nos esgotos.</p>	<p>Águas de Esgoto</p> <p>Águas Sépticas</p> <p>Despejos Líquidos</p> <p>Efluentes</p> <p>Esgoto</p> <p>Esgoto Sanitário</p> <p>Lodos</p>

Quadro 05(Continuação). Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por termos ou palavras nos descritores em ciências da saúde (DeCS)

Palavra ou termo pesquisado	Descritor /Idioma	Definição	Sinônimos
Efluentes	Inglês: <i>Combined Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Combinados</i> Português: Efluentes Combinados	-	-
	Inglês: <i>Raw Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Crudos</i> Português: Efluentes Brutos	-	-
	Inglês: <i>Industrial Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Industriales</i> Português: Efluentes Industriais	-	Resíduos Líquidos Industriais Despejo Industrial
	Inglês: <i>Primary Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Primários</i> Português: Efluentes Primários	-	-
	Inglês: <i>Secondary Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Secundários</i> Português: Efluentes Secundários	-	-
	Inglês: <i>Tertiary Effluents</i> Espanhol: <i>Efluentes Terciários</i> Português: Efluentes Terciários	-	-

Quadro 05(Continuação). Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por termos ou palavras nos descritores em ciências da saúde (DeCS)

Palavra ou termo pesquisado	Descritor /Idioma	Definição	Sinônimos
Efluentes	<p>Inglês: <i>Treated Effluents</i></p> <p>Espanhol: <i>Efluentes Tratados</i></p> <p>Português: Efluentes Tratados</p>	-	-
	<p>Inglês: <i>Radioactive Effluents</i></p> <p>Espanhol: <i>Efluentes Radiactivos</i></p> <p>Português: Efluentes Radioativos</p>	-	-
	<p>Inglês: <i>Industrial Effluent Treatment</i></p> <p>Espanhol: <i>Tratamiento de Efluentes Industriales</i></p> <p>Português: Tratamento de Efluentes Industriais</p>	-	-
	<p>Inglês: <i>Fishing Industry Effluents</i></p> <p>Espanhol: <i>Agua de Cola</i></p> <p>Português: Efluente de Indústria Pesqueira</p>	Efluentes a indústria pesqueira.	Efluentes da Indústria de Pesca
	<p>Inglês: <i>Industrial Effluents Disposal</i></p> <p>Espanhol: <i>Eliminación de Efluentes Industriales</i></p> <p>Português: Eliminação de Efluentes Industriais</p>	-	Disposição de Efluentes Industriais

Quadro 05(Continuação). Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por termos ou palavras nos descritores em ciências da saúde (DeCS)

Palavra ou termo pesquisado	Descritor /Idioma	Definição	Sinônimos
Tratamento de águas residuárias	Inglês: <i>Wastewater Treatment</i>	-	-
	Espanhol: <i>Tratamiento de Aguas Residuales</i>		
	Português: Tratamento de Águas Residuárias		
Reúso	Inglês: <i>Wastewater Use</i>		Água de Reúso Recuperação de Água Reúso de Águas Residuais
	Espanhol: <i>Uso de Aguas Residuales</i>		
	Português: Uso de Águas Residuais		
	Inglês: <i>Solid Waste Use</i>		Aproveitamento de Resíduos Sólidos Reciclagem de Lixo Recuperação de Resíduos Sólidos Resíduos Sólidos Reusáveis Reúso de Resíduos Sólidos
	Espanhol: <i>Uso de Residuos Sólidos</i>		
	Português: Uso de Resíduos Sólidos		
	Inglês: <i>Recycling</i>	Extração e recuperação de material útil ou valioso a partir de lixo ou outros materiais descartados. (Tradução livre do original: <i>McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, 6th ed.</i>)	Recuperação Reúso Reutilização
	Espanhol: <i>Reciclaje</i>		
	Português: Reciclagem		

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 06. Descritores do vocabulário controlado localizados em busca por MeSH no *Medical Subject Headings*.

Palavra ou termo pesquisado	Descritor /Idioma	Definição	Sinônimos
<i>Antibiotics</i>	Inglês: <i>Anti-Bacterial Agents</i>	Substâncias que reduzem a proliferação ou a reprodução de bactérias.	<i>Agents, Anti-Bacterial</i> <i>Anti Bacterial Agents</i> <i>Antibacterial Agents</i> <i>Agents, Antibacterial</i> <i>Anti-Bacterial</i> <i>Compounds</i> <i>Anti Bacterial</i> <i>Compounds</i> <i>Compounds, Anti-</i> <i>Bacterial</i> <i>Bacteriocidal Agents</i> <i>Agents, Bacteriocidal</i> <i>Bacteriocides</i> <i>Anti-Mycobacterial</i> <i>Agents</i> <i>Agents, Anti-</i> <i>Mycobacterial</i> <i>Anti Mycobacterial</i> <i>Agents</i> <i>Antimycobacterial</i> <i>Agents</i> <i>Agents,</i> <i>Antimycobacterial</i> <i>Antibiotics</i> <i>Antibiotic</i>
<i>Effluents</i>	Inglês: <i>Industrial Waste</i>	Material inútil, danificado, defeituoso, supérfluo ou efluente das operações industriais.	<i>Waste, Industrial</i> <i>Industrial Wastes</i> <i>Wastes, Industrial</i>
<i>Wastewater Treatment</i>	-	-	-
<i>Recycling</i>	-	Extração e recuperação de material útil ou valioso a partir de lixo ou outros materiais descartados. (Tradução livre do original: <i>McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, 6th ed.</i>)	-

Fonte: Elaboração própria.

7.2.3. Seleção das Palavras Localizadoras para Pesquisa Documental

As palavras localizadoras foram escolhidas, com base no tema deste trabalho. A investigação do conteúdo de leis, medidas provisórias, decretos, instruções normativas, portarias, resoluções, normas técnicas e manuais, será realizada a partir da busca pelas seguintes palavras localizadoras: “antibióticos”, “indústria farmacêutica”, “licenciamento ambiental”, “efluentes”, “tratamento de efluentes”, “lançamento de efluentes”, “parâmetros de lançamento de efluentes” e “reúso”, sendo realizadas buscas individuais para cada uma destas palavras localizadoras.

7.2.4. Procedimento de Busca

A partir da seleção dos descritores e das palavras-chave, a recuperação de referências nas bases indexadas foi realizada a partir de duas expressões de busca, sendo a primeira composta por termos dos vocabulários controlados DeCS e MeSH e palavras chave, sendo: ((*“antibiotic”*) AND (*“wastewater treatment”* OR *“industrial effluents treatment”* OR *“industrial waste”*)) AND (*“recycling”* OR *“reuse”*)), destinada as bases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Science Direct*, *Scopus* e *Web Of Science* e a segunda expressão, sendo: ((*“antibiotic”*) AND (*“wastewater treatment”* OR *“industrial effluents treatment”* OR *“industrial waste”*)) AND (*“recycling”*)) com a mesma composição, entretanto com a exclusão do termo *“reuse”* que não agregou resultados para a base *PubMed*.

O procedimento de busca para a revisão bibliográfica integrativa e para a pesquisa documental, foi realizado nas respectivas fontes de recuperação, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, utilizando para o gerenciamento dos artigos e documentos encontrados o Software livre Zotero Standalone®, que permitiu ainda a identificação de referências encontradas em duplicidade.

7.3. Critérios de inclusão e exclusão

7.3.1. Revisão bibliográfica integrativa

Foram utilizados como critérios de inclusão nesta revisão bibliográfica, publicações classificadas como artigos originais e de revisão, em revistas científica nacional ou

internacional, no período entre 2007 e 2017 e publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. Após a recuperação das publicações nas bases, foi realizado um processo de triagem a partir da leitura do título e do resumo adotando como critério de inclusão a presença de dados sobre o tratamento de efluentes industriais da produção de antibióticos.

Apesar da utilização dos filtros oferecidos pelas bases de dados, foram observados livros, artigos de opinião e patente, que deveriam ter sido extraídos. Após o detalhamento da leitura essas referências foram excluídas e em seguida foram excluídas do conjunto de referências selecionadas as duplicatas.

Após a exclusão das duplicatas, foi realizada a leitura integral dos artigos, sendo excluídos ainda os artigos de acesso restrito ou pagos, artigos que abordavam o tratamento de efluentes hospitalares, esgoto sanitário, efluente veterinário e resíduos sólidos, que passaram pela triagem do título e do resumo, porém apresentaram informações divergentes no conteúdo do artigo.

7.3.2. Pesquisa Documental

Foram utilizados como critérios de inclusão, para a pesquisa documental, leis, medidas provisórias, decretos, instruções normativas, portarias e resoluções, em vigência e de atendimento legal compulsório, para a gestão de efluentes indústrias, no que tange a coleta, tratamento, reúso e despejo no meio ambiente. Ainda foram incluídas as normas técnicas e manuais e suas revisões, que foram citados nas referências legais.

7.4. Aspectos Éticos da Pesquisa

Em observância ao que determina a Resolução do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da saúde Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 que incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado (BRASIL, 2012).

Informo que este trabalho não contou com a participação direta ou indireta de seres humanos, sendo dispensado pelo comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assim como

não se fez necessária à apresentação do Termo de Anuência para acessar a bases de dados de acesso restrito.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1. Aspectos legais e técnicos de descarte de efluentes industriais e seu reúso

A partir da busca documental realizada não foi possível encontrar aspectos legais e técnicos específicos para o descarte de efluentes da produção de antibióticos tendo em vista que o processo de gestão dos aspectos ambientais incluindo o manejo de efluentes é determinado por um conjunto de avaliações observadas caso a caso.

Durante as buscas, foi observado que a pesquisa documental em sites oficiais de mesmo nível governamental apresentava as mesmas referências, muitas vezes direcionando para uma mesma base de dados. Assim sendo, foram recuperadas as referências federais do Ministério do Meio Ambiente e da Associação Brasileira de Norma Técnicas (ABNT) e estaduais do Instituto Estadual do Ambiente (INEA). As buscas realizadas nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Companhia Estadual de Água e Esgoto (CEDAE), Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro (FIRJAN), Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro e a Secretaria de meio Ambiente da Cidade do Rio de Janeiro (SMAC) não retornaram documentos relevantes para este trabalho.

O Quadro 07 apresenta as referências legais e normativas dos níveis federal e estadual, aplicáveis no estado do Rio de Janeiro, acompanhados da fonte de consulta.

Quadro 07. Referências legais e normativas aplicáveis no Estado do Rio de Janeiro

Nível Federal/Estadual	Referência	Fonte de consulta
Federal – Brasil	Lei nº 6.938/1981 - Política Nacional do Meio Ambiente	Ministério do Meio Ambiente http://www.mma.gov.br/
	Lei 9.433/1997 - Política Nacional de Recursos Hídricos	
	Resolução CONAMA 237/1997. Dispõe sobre a revisão e complementação dos procedimentos e critérios utilizados para o licenciamento ambiental.	

Quadro 07(continuação). Referências legais e normativas aplicáveis no Estado do Rio de Janeiro

Nível Federal/Estadual	Referência	Fonte de consulta
Federal – Brasil	Resolução CONAMA N° 357/2005. Classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e da outras providências.	Ministério do Meio Ambiente http://www.mma.gov.br/
	Resolução CNRH N° 54/2005. Dispõe sobre as modalidade, diretrizes e critérios gerais sobre a prática de reúso direto não potável em todo o território nacional	
	Resolução CONAMA N° 430/2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a resolução n° 357/2005	
	ABNT NBR 13.969-1997 Tanques sépticos - Unidades de tratamento complementar e disposição final dos efluentes líquidos - Projeto, construção e operação.	Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT http://www.abnt.org.br/
Estadual - Rio de Janeiro	Lei n° 7.424 de 24 de agosto de 2016. Dispõe sobre obrigatoriedade da utilização de água de reúso pelos órgãos integrantes da administração pública estadual direta, das autarquias, das fundações instituídas ou mantidas pelo poder público, das empresas em cujo capital do estado do rio de janeiro tenha participação, bem como pelas demais entidades por ele controladas direta ou indiretamente.	Instituto Estadual do Ambiente – INEA http://www.inea.rj.gov.br
	Decreto Estadual n° 42.050/2010. Disciplina o procedimento de descentralização do licenciamento ambiental mediante a celebração de convênios com os municípios do estado do rio de janeiro, e dá outras providências	

Quadro 07(continuação). Referências legais e normativas aplicáveis no Estado do Rio de Janeiro

Nível Federal/Estadual	Referência	Fonte de consulta
Estadual - Rio de Janeiro	Decreto Estadual Nº 44.820 /2014. Dispõe sobre o Sistema de Licenciamento Ambiental – SLAM	Instituto Estadual do Ambiente – INEA http://www.inea.rj.gov.br
	Resolução INEA Nº12 /2010. Dispõe sobre os empreendimentos e atividades cujo licenciamento ambiental pode ser transferido aos municípios, por meio de convênio, e dá outras providências.	
	Norma Técnica INEA 202.R-10 . Critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos	
	Diretriz INEA 205. R-6. Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem industrial	
	Resolução INEA Nº 12 de 8 Junho de 2010 que dispõe sobre os empreendimentos e atividades cujo licenciamento ambiental pode ser transferido aos municípios, por meio de convênio, e dá outras providências.	
	Diretriz INEA 942. R-7 - Diretriz do programa de autocontrole de efluentes líquidos - PROCON água	

Fonte: Elaboração própria.

Conforme estabelecido na legislação o descarte de efluentes das indústrias é delimitado com base no seu processo de licenciamento ambiental. O licenciamento ambiental é um instrumento definido pela Política Nacional do Meio Ambiente(Lei nº 6.938/1981) (BRASIL,1981). A partir desta lei, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis (IBAMA) publicou a resolução CONAMA nº 237/1997 que definiu os critérios de licenciamento(BRASIL, 1997b). Nesta regulamentação constam as exigências e os

requisitos gerais a serem adotados de acordo com a tipologia e o potencial poluidor da atividade industrial.

Na fase de planejamento a indústria deve solicitar a licença prévia (LP) onde são exigidos o Estudo de Impacto Ambiental (EIA) e o Relatório de Impacto Ambiental (RIMA). Após a análise e aprovação do EIA e o RIMA, a emissão da LP autoriza a localização da indústria, além de apresentar as condicionantes ambientais a serem atendidas nesta fase. Dentre as exigências a serem cumpridas para a emissão da LP estão a publicidade do RIMA aos interessados e envolvidos e a participação em audiências públicas justificando suas atividades junto a população envolvida/afetada pela atividade industrial. Destaca-se ainda que algumas atividades industriais são potencialmente poluidoras e em seu RIMA deve constar as medidas compensatórias que a indústria propõe a executar. Sendo concedida a LP, a indústria pode solicitar a licença de instalação (LI) que aprovará o processo produtivo a ser instalado e seus mecanismos de controle ambiental que serão efetivados durante a fase de operação. A obtenção da licença de operação (LO) só é possível com a comprovação do atendimento de todos os requisitos das licenças anteriores. Entretanto, as licenças ambientais podem ser expedidas isoladamente ou sucessivamente de acordo com as especificidades da indústria, conforme analisado pelo órgão ambiental licenciador (BRASIL, 1997b).

O licenciamento ambiental no Brasil é descentralizado. O IBAMA é responsável pelo licenciamento de empreendimentos e atividades com significativo impacto ambiental no âmbito nacional e nas regiões de fronteiras. O licenciamento de atividades desenvolvidas em mais de um município de um mesmo estado, bem como, atividades de potencial dano ambiental em áreas de conservação de domínio estadual são licenciadas por órgãos ambientais estaduais. Ao município cabe somente o licenciamento de atividades de impacto local daquelas que forem delegadas por instrumento legal ou convênio (BRASIL, 1997b).

O Instituto Estadual do Ambiente (INEA) é o órgão estado do Rio de Janeiro responsável pelo licenciamento. Os critérios do licenciamento estão definidos no decreto estadual nº 44.820 (RIO DE JANEIRO, 2014). Já o decreto estadual nº 42.050 (RIO DE JANEIRO, 2010) autoriza os municípios a realizarem seus próprios licenciamentos desde que comprovem possuírem estrutura mínima necessária para realizar as atividades inerentes ao processo. A resolução INEA Nº12 de 08 de junho de 2010 estabelece quais municípios a estão autorizados a realizar o processo de licenciamento das diversas atividades dentre elas indústria farmacêutica.

As licenças ambientais expedidas pelo INEA e secretarias municipais de meio ambiente, para as indústrias apresentam como condicionante o enquadramento da qualidade de seus efluentes em padrões conforme a norma técnica NT - 202. R10 (RIO DE JANEIRO, 1986) e a diretriz DZ-205. R6 (RIO DE JANEIRO, 2007). Caso a atividade industrial ocorra envolvendo outros estados, os efluentes devem atender as exigências técnicas de cada estado, bem como ao enquadramento do corpo receptor conforme a Resolução CONAMA 357/2005 (BRASIL 2005) e as exigências da resolução CONAMA nº 430 (BRASIL, 2011). No Estado do Rio de Janeiro, a DZ-942. R7(RIO DE JANEIRO, 1991) estabelece a necessidade do encaminhamento de um Relatório de Acompanhamento de Efluentes Líquidos (RAE) ao INEA. Neste relatório a indústria deve apresentar os resultados da redução da carga orgânica, de sólidos suspensos e de óleos e graxas do efluente, bem como os valores de pH e temperatura do efluente tratado. Vale destacar que durante o processo de licenciamento o órgão ambiental pode exigir o monitoramento de determinados poluentes no efluente em função da atividade da unidade industrial. Este monitoramento deve ser sempre ajustado quando a unidade industrial modificar seu *layout* ou ainda se propor a alterar seu *portfólio* nas suas linhas de produção.

Apesar da obrigatoriedade de reportar os dados analíticos de controle de qualidade de efluentes, não há nas resoluções Resolução CONAMA 357/2005 (BRASIL, 2005) e na resolução CONAMA nº 430 (BRASIL, 2011) a nível federal e na norma técnica NT - 202. R.10 (RIO DE JANEIRO, 1986) e na diretriz DZ-205. R6 (RIO DE JANEIRO, 2007) a nível estadual, limites de referência para o lançamento de antibióticos no corpo receptor, podendo este fato estar associado ao baixo número de pesquisas capazes de embasar a normatização.

Quanto a legislação referente ao reúso de efluente foi identificada na Política Nacional de Recursos Hídricos (Lei nº 9.433/ 1997) (BRASIL, 1997a). Esta legislação é um marco nas definições de usos da água, a fim de manter seus reservatórios naturais. Nesta política é sinalizada a necessidade de regulamentação na cobrança pela retirada da água do meio ambiente, bem como as outorgas pelo uso, dependendo das condições dos recursos hídricos.

A resolução nº 54 do Conselho Nacional de Recursos Hídricos(CNRH) (BRASIL, 2005)estabelece modalidades, diretrizes e critérios gerais sobre a prática de reúso direto não potável de água em todo o território nacional. Além disso, a Associação Brasileira de Norma Técnicas (ABNT) recomenda, a partir da NBR 13.969 (ABNT, 1997), diferentes níveis de reúso de esgotos tratados, a saber: lavagem de carros e outros usos que requerem contato direto do usuário com a água, com possível aspiração de aerossóis pelo operador (Classe 1);

lavagens de pisos, calçadas e irrigação dos jardins, manutenção de lagos e canais para fins paisagísticos (Classe 2); descarga em vasos sanitários (Classe 3); e pomares, cereais, forragens, pastagens para gado e outros cultivos através de escoamento superficial ou por sistema de irrigação pontual (Classe 4). O Quadro 08 apresenta as características consideradas na classificação das águas de reúso. No entanto, por ser uma norma técnica, ela não pode ser considerada como uma normatização legal e a sua adoção não é compulsória.

Quadro 08. Parâmetros de classificação das águas de reúso conforme NBR 13.969.

Parâmetros	Turbidez	Coliformes Fecais	Sólidos Dissolvidos Totais	Cloro Residual	Oxigênio Dissolvido	pH
Classe 1	< 5	< 200 NMP/100mL	< 200mg/L	0,5 – 1,5 mg/L	-	6,0 – 8,0
Classe 2	< 5	< 500 NMP/100mL	-	0,5 mg/L.	-	-
Classe 3	< 10	< 500 NMP/100mL	-	-	-	-
Classe 4	-	< 5 000 NMP/100mL	-	-	2,0 mg/L	-

Fonte: ABNT, 1997.

Lei Nº 7.424 é a única do Estado do Rio de Janeiro que obriga o reúso de efluentes pelas instituições públicas mantidas pelo estado, mas não faz referência a quais parâmetros de qualidade devem ser atendidos para esta prática. Esta determinação pode pôr em risco os usuários e operadores que fizerem esta prática (RIO DE JANEIRO, 2016).

8.2. Identificação das alternativas tecnológicas para o tratamento de efluentes gerados pela produção de antibióticos.

Conforme descrito na metodologia o processo de recuperação de referências consistiu na realização da busca nas bases indexadas, leitura dos títulos e resumos de todos as referências com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, remoção das duplicatas, leitura integral dos artigos com a aplicação de outros critérios de inclusão e exclusão e categorização.

A partir dos critérios de busca e os filtros utilizados inicialmente foram catalogados 400 referências sendo 26 da base Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 33 da base *Science*

Direct, 134 da base *Scopus*, 29 da base *Web Of Science* e 178 da base *PubMed*, conforme Figura 03.

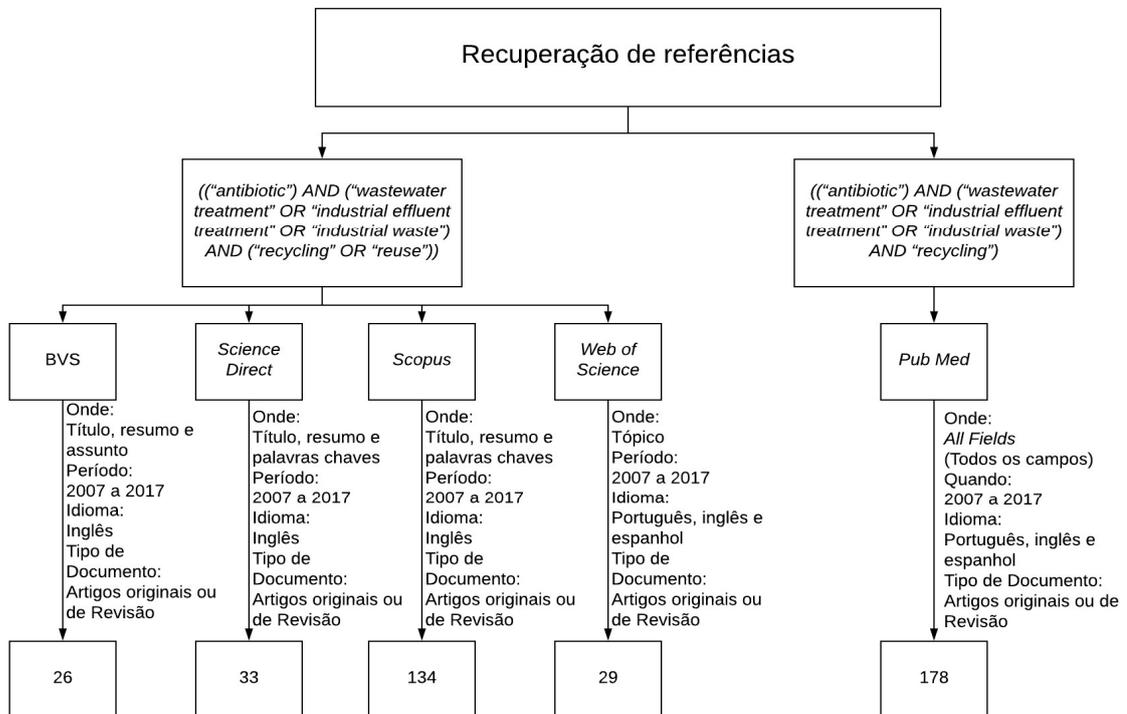


Figura 03. Fluxograma 01: Recuperação de referências nas bases de dados. Fonte: Elaboração própria.

Após a busca procedeu-se uma triagem com os 400 artigos recuperados inicialmente. Durante a leitura foram selecionados artigos que abordavam no título e resumo o tratamento de efluentes industriais da produção de antibióticos. Esta triagem de referências resultou na exclusão de 341 artigos que apresentavam temas variados como efluente hospitalar, efluente veterinário, desenvolvimento de catalisadores, tratamento de esgoto sanitário e tratamento de resíduos sólidos dentre outros, sendo selecionados de 59 artigos com o critério de inclusão, sendo 08 artigos indexados na base *BVS*, 12 na *Science Direct*, 25 na base *Scopus*, 02 na base *Web Of Science* e 12 base *PubMed*. A listagem de 59 artigos foi reduzida a 44 artigos conforme critério de exclusão para a eliminação de referências em duplicata, com o auxílio do Software livre *Zotero Standalone®*, conforme (Figura 04).

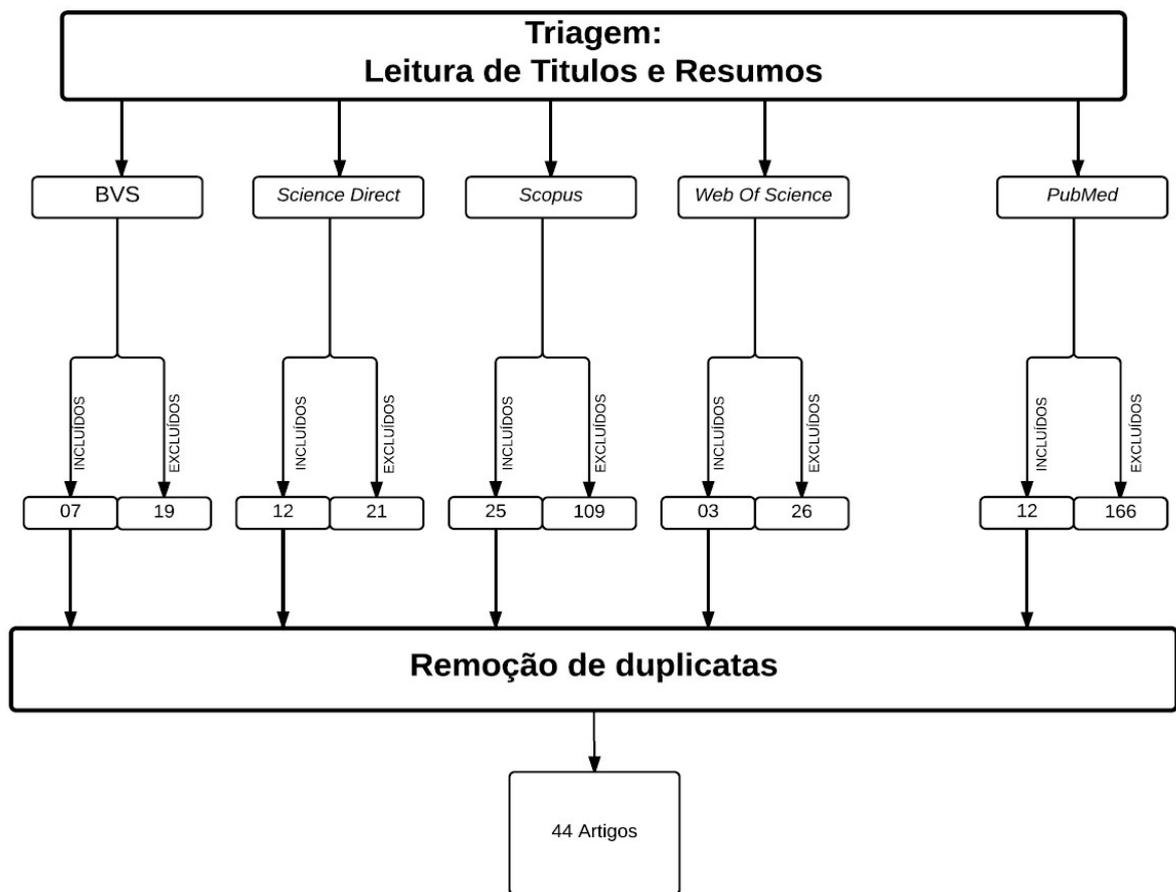


Figura 04. Fluxograma 02: Triagem de artigos conforme critérios de inclusão e exclusão e remoção de duplicatas. Fonte: Elaboração própria.

A leitura integral dos 44 artigos resultou na inclusão de 31 artigos que atendiam aos critérios de inclusão deste trabalho e na exclusão de 13 artigos que não atendiam aos requisitos de inclusão, conforme (Figura 05).

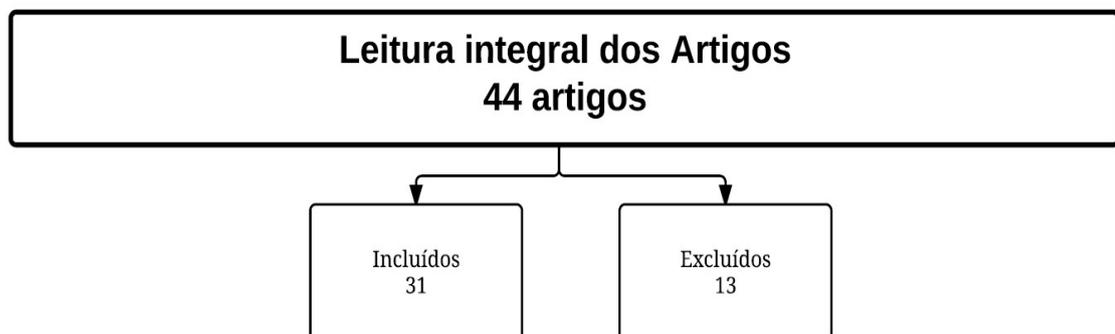


Figura 05. Fluxograma 03: Leitura integral dos artigos incluídos na revisão integrativa. Fonte: Elaboração própria.

Os 13 artigos que foram excluídos estavam relacionados à temática divergente do objeto deste trabalho e foram categorizados como: 01 referente à produção de energia por biomassa, 05 sobre o tratamento de esgoto sanitário, 01 artigo de acesso restrito, 02 apresentando o tratamento de efluentes veterinários, 01 sobre a pirólise de resíduos sólidos, 01 sobre a produção de antimicrobianos para enxaguante bucal, 01 sobre a produção de membranas e 01 trabalho apresentou o mesmo conteúdo com diferenciação na ordem dos autores, no título e no resumo, sendo a sua utilização neste trabalho caracterizada como trabalho em duplicata.

Os artigos incluídos foram relacionados quanto à distribuição geográfica da realização de estudos, observando-se que com maior número de trabalhos, destaca-se a China com 17 artigos, seguida da Índia com 04 artigos, França e Irã com 02 artigos cada e Brasil, Espanha, Finlândia, Israel, Malásia e Portugal com 01 artigo conforme distribuição na Figura 06.

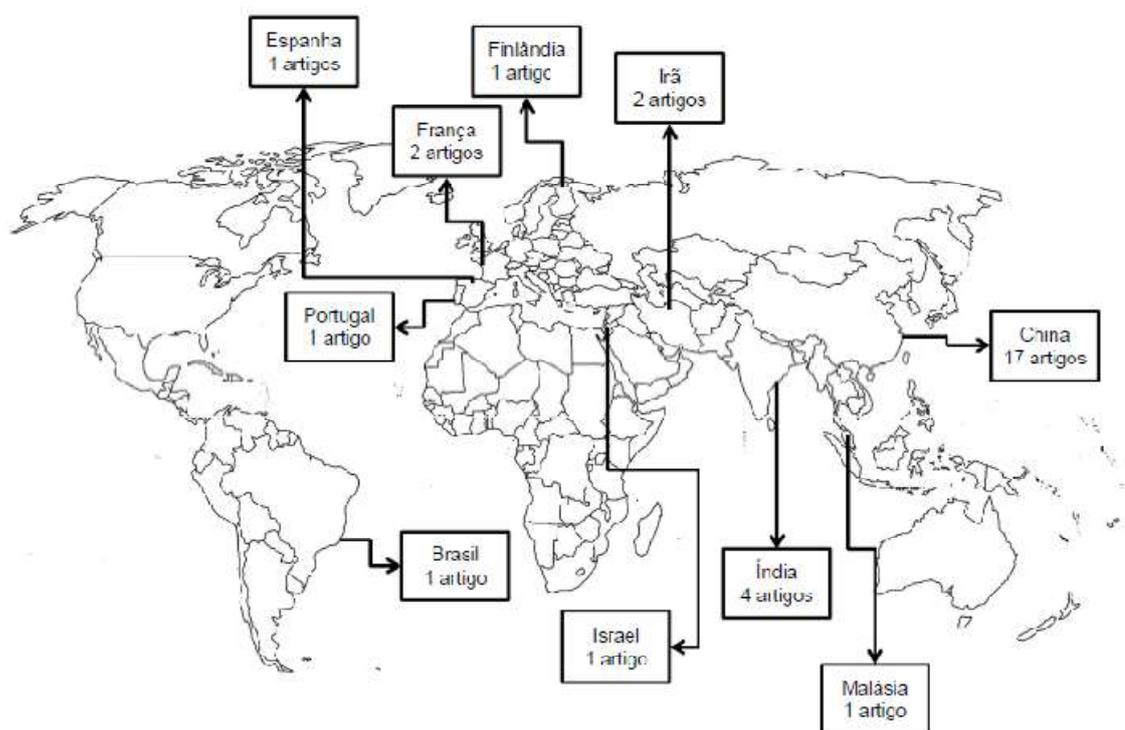


Figura 06. Distribuição geográfica dos artigos utilizados na revisão integrativa. Fonte: Elaboração própria

A cerca do tratamento de efluentes da produção de antibióticos, pode-se observar que é necessária a ampliação de estudos que visem a o aumento da eficiência de remoção de resíduos de antibióticos por diversos processos e combinações de processos de tratamento. Salienta-se que houve uma maior concentração de estudos na China pela notória expansão econômica após a abertura comercial, além da necessidade de adequação a leis de patentes que deixaram de permitir a reprodução de diversos produtos industrializados inclusive os fármacos. Esta evolução econômica abarcou o setor farmacêutico, principalmente no que tange a produção de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). (DING, J. *et al.*, 2011; CHITOUR, 2013 e DELGADO, 2015)

Os 31 artigos foram categorizados por processo de tratamento dos efluentes ou pela combinação de processos, conforme Figura 07.

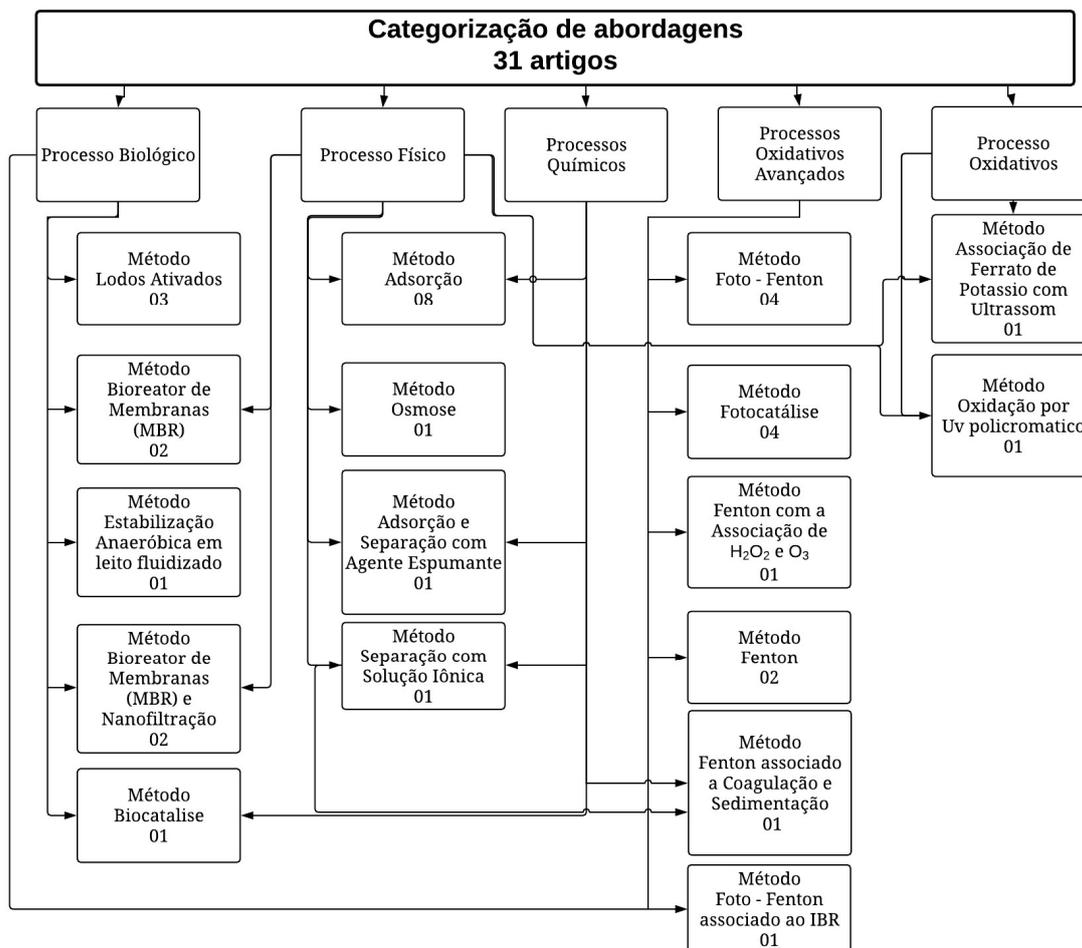


Figura 07. Fluxograma 04: Categorização de abordagens de tratamento de efluentes conforme processo e método. Fonte: Elaboração própria.

Dos 31 artigos, 09 artigos abordavam processos biológicos, sendo exclusivamente a aplicação de processos biológicos identificada em 04 trabalhos destes, 03 com o método de lodos ativados e 01 com reator anaeróbio. Outros 04 trabalhos associaram métodos biológicos e físicos, sendo 02 associaram as membranas filtrantes pelo método de biorreatores de membrana e 02 da associação do método de biorreatores de membrana e método de nanofiltração. E o último trabalho que abordou a associação do processo biológico com o processo químico de biocatálise.

Em relação aos processos físicos, somente 01 artigo abordava o processo exclusivamente físico, com a aplicação da metodologia de osmose reversa. Os outros 10 artigos utilizavam processos físico-químicos sendo 08 de adsorção, 01 de separação por agente espumante e adsorção e 01 de separação com uso solução iônica.

Para processos oxidativos, foram identificadas 02 artigos, sendo 01 com associação do método de oxidação pelo ferrato de potássio e o método físico de ultrassom e 01 com a oxidação física por UV policromático.

Quanto aos processos Oxidativos Avançados (POA) foram identificados a abordagem de 13 artigos, sendo 11 métodos exclusivamente de POA, destes, 04 aplicando o método fotofenton, 04 aplicando o método de fotocatalise e 01 associando a oxidação por peróxido de hidrogênio e ozônio (H_2O_2 e O_3) e 02 utilizando a metodologia de fenton. Dois artigos utilizavam POA associado a outros tipos de processo sendo 01 associando fenton aos métodos químicos de coagulação e ao método físico de sedimentação e 01 associando o método de fotofenton ao método biológico de Reator de Biomassa Imobilizado (IBR). Estas referências são apresentadas no Quadro 09.

O Quadro 09 caracteriza os artigos, quanto ao país de realização do estudo, o resíduo de antibiótico analisado, o tipo de processo ou associação destes, a escala de estudo, os parâmetros de monitoramento, métodos de análise para cada um dos parâmetros, método de tratamento dos efluentes, além da sua eficiência e a recomendação ou não de reutilização do efluente tratado. Quanto à eficiência apresentada, destaca-se que será apresentada a conclusão de cada um dos artigos, já que os métodos não foram reavaliados neste trabalho.

Quadro 09. Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros Analisados	Métodos de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
01	Brasil	Amoxicilina Norfloxacina, Sulfaguanidina e Sulfadiazina	Químico POA	Bancada	Amoxicilina Norfloxacina, Sulfaguanidina e Sulfadiazina Ácido Amoxicilloico	<p><i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA, 2005)</p> <p>Cromatografia Gasosa (CG) em Cromatografo a gás <i>Finnigan Surveyor Plus</i> com Amostragem automática.</p> <p>Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS)</p>	Hidrolise Química	Não	Não	DESCHAMPS <i>et al.</i> (2012)
							Hidrolise Química Fenton	Sim		

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros Analisados	Métodos de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
02	China	Espiramicina e Nova Espiramicina	Biológico Físico	Piloto	DQO, DBO, Amônia, Nitrogênio Total, Fósforo Total, Turbidez TOC Espiramicina e Nova Espiramicina	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA,1998) Nefelometria Turbidímetro portátil TURB 550, WTW, Alemanha. Analisador de Carbono Total TOC-VCPN (SHIMADZU, 2003) Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas (UPLC-MS)	MBR Nanofiltração	Sim	Sim	WANG <i>et al.</i> (2014)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros Analisados	Métodos de Análise	Método de tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
03	China	Espiramicina e Nova Espiramicina	Biológico Físico	Piloto	DQO, DBO, Amônia, Nitrogênio Total, Fósforo Total, Turbidez TOC Espiramicina e Nova Espiramicina Toxicidade Análise da comunidade microbiana.	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA,1998) Turbidímetro portátil TURB 550, WTW, Alemanha. Analisador de Carbono Total TOC-VCPN (SHIMADZU, 2003) Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas (UPLC-MS) Bioluminescência com <i>Photobacterium phosphoreum</i> . PCR-DGGE	MBR Nanofiltração Reator Anaeróbio Valo de Oxidação	Sim	Sim	WANG <i>et al.</i> (2015)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros Analisados	Métodos de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
04	China	Dioxíciclina	Físicoquímico	Bancada	Dioxíciclina	Espectroscopia UV-vis (U-3501, Hitachi, Japão)	Adsorção	Sim	Não	LI <i>et al.</i> (2017)
05		Gatifloxacina	Físicoquímico	Bancada	Gatifloxacina	Espectroscopia UV-vis (HACA, USA)	Adsorção	Sim	Não	YAO <i>et al.</i> (2009)
06		Cefalexina e Cefradina	Físicoquímico	Bancada	Cefalexina Cefradina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (AGILENT, USA)	Adsorção	Sim	Não	LI; YANG; YE. (2017)
07		Sulfametoxazol	Físicoquímico	Bancada	Sulfametoxazol	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (AGILENT, USA)	Adsorção	Sim	Não	HAN <i>et al.</i> (2013)
08		Tetraciclina	Físicoquímico	Bancada	Tetraciclina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (AGILENT, USA)	Adsorção	Sim	Não	LIU <i>et al.</i> (2013a)
09		Ciprofloxacina	Físicoquímico	Bancada	Ciprofloxacina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (Dionex, USA)	Adsorção	Sim	Não	WANG <i>et al.</i> (2016)
10		Sulfato de Estreptomicina	Físicoquímico	Bancada	Sulfato de Estreptomicina	Espectrofotômetro UV-vis (752-N Shanghai Precision Scientific Instrument .China)	Separação e Adsorção	Sim	Não	KOU <i>et al.</i> (2015)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros	Método de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
11	China	Cefpirome, Latamofex, Aztreonam, Cefoperazone, Cefatrizine e Ceftazidima	POA Químico Físico	Bancada	DQO Cor	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA,1998)	Fenton, Coagulação e Sedimentação	Sim	Sim	XING e SUN. (2009)
12		Sulfadiazina, Sulfamerazina e Sulfametoxazol	Oxidativo	Bancada	Sulfadiazina, Sulfamerazina e Sulfametoxazol	Cromatografia Líquida Moderna Acoplada à Espectrometria de Massas(LC/MS/MS)	Oxidação por Ferrato de Potássio e Ultrassom	Sim	Não	ZHANG <i>et al.</i> (2015)
13		Norfloxacina	POA	Bancada	Norfloxacina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (<i>Tedia Company, USA</i>)	Fotocatálise C-Tio2/Vis	Sim	Não	CHEN; CHU. (2012)
14		Oxitetraciclina	POA	Bancada	Oxitetraciclina	Espectroscopia UV-vis (<i>Optizen-2120UV</i>)	Fotocatálise Tio ₂ /NiFe ₂ O ₄	Sim	Não	CHEN; LIU. (2017)
15		Tetraciclina	POA	Bancada	Tetraciclina	Espectrofotômetro UV-vis 8000S (<i>Shanghai Metash, China</i>)	Fotocatálise	Sim	Não	LI <i>et al.</i> (2017)
16		Tetraciclina	POA	Bancada	Tetraciclina	Espectroscopia UV-vis	Foto-Fenton	Sim	Não	YA-PING <i>et al.</i> (2014)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros	Método de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
17	China	Tetraciclina	POA	Bancada	Tetraciclina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (<i>Waters, Millipore. USA</i>)	Foto-Fenton	Sim	Não	LIU <i>et al.</i> (2013b)
18		Sulfametoxazol Sulfadimetoxina Sulfamethazine Eritromicina Tartarato de Tilosina	POA	Bancada	Sulfametoxazol, Sulfadimetoxina, Sulfamethazine, Eritromicina e Tartarato de Tilosina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas (UPLC-MS/MS)	Fenton [O ₃ /H ₂ O ₂]	Sim	Não	LIN <i>et al.</i> (2009)
19	Espanha	Ácido Nalidixico	POA Biológico	Piloto	Ácido Nalidixico Carga Orgânica	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Ultra Violeta (HPLC-UV) (<i>AGILENT Technologies, Series 1100</i>)	IBR associado Foto-Fenton	Sim	Não	SIRTORI <i>et al.</i> (2009)
20	Finlândia	Ampicilina, Amoxicilina e Ciprofloxacina	Biológico	Bancada	DQO, pH, Oxigênio Ampicilina, Amoxicilina e Ciprofloxacina	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA, 2005) Cromatografia Líquida com espectrômetro de massa (LC-MS/MS <i>Agilent series G1100</i>)	Lodo Ativado	Não	Não	ABBASSI <i>et al.</i> (2016)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros	Método de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
21	França	Eritromicina Sulfametoxazol Tetraciclina	Biológico Físico Químico	Piloto	Eritromicina Sulfametoxazol Tetraciclina	-	Lodo Ativado MBR Biocatálise	Não	Não	DE CAZES <i>et al.</i> (2014)
22	França	Tetraciclina	Físico-químico	Bancada	Tetraciclina	Espectroscopia UV-vis(Perkin Elmer Lambda 35 UV/Vis)	Adsorção	Sim	Não	ACOSTA <i>et al.</i> (2016)
23	Índia	Ampicilina Oxitetracilina	POA Físico-químico	Bancada	Ampicilina Oxitetracilina	Espectroscopia UV-vis(UV/Vis)	Fotocatálise - Biocl Adsorção	Sim	Não	PRIYA <i>et al.</i> (2016)
24		Fluoroquinolonas	Biológico	Real	Amplicon 16s Rna - Illumina	Sequenciamento do Amplicon 16s Rna	Lodo Ativado	Não	Não	MARATHE <i>et al.</i> (2016)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros	Método de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
25	Índia	Cefalexina	Biológico Físico	Bancada	Ácido 7-Amino-3-Desacetoxitocalosporânico; Ácido Fenil Acético; Cefalexina e Cefalosporina	Cromatografia Gasosa (CG)	Reator Anaeróbio MBR Bioaugmentação	Sim	Não	SARAVANANE e SUNDARARAMAN. (2009)
26	Índia	Amoxicilina	Físicoquímico	Bancada	DQO	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA, 1989)	Adsorção	Sim	Não	PACHAURI <i>et al.</i> (2009)
27	Irã	Amoxicilina Ampicilina	Físico	Bancada	Amoxicilina, Ampicilina	Espectrofotometria UV - vis (CE-7400, Cecil)	Osmose	Sim	Não	GHOLAMI <i>et al.</i> (2012)
28	Israel	Sulfametoxazol	POA	Bancada	pH DQO Sulfametoxazol	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater</i> (APHA, 2005) Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	Fenton	Sim	Não	DEHGHANI <i>et al.</i> (2013)

Quadro 09(continuação). Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Nº	País	Antibiótico	Processo	Escala Bancada/ Piloto/ Real	Parâmetros	Método de Análise	Método de Tratamento	Eficiente	Reúso	Autor, ano
29	Israel	Sulfametoxazol Oxtetraciclina e Ciprofloxacina	Oxidativo	Bancada	Sulfametoxazol, Oxtetraciclina e Ciprofloxacina	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC/MS)	Fotólise	Sim	Sim	AVISAR; LESTER e MAMANE. (2010)
30	Malásia	Amoxicilina Cloxacilina	POA	Bancada	DQO TOC Amoxicilina Cloxacilina	<i>Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater (APHA, 2005)</i> Cromatografia Líquida com espectrômetro de massa (LC-MS/MS <i>Agilent series G1100</i>)	Foto-Fenton	SIM	Não	ELMOLLA e CHAUDHUR. (2010)
31	Portugal	Ciprofloxacina, Enrofloxacin, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina e Sarafloxacina	Físico Químico	Bancada	Ciprofloxacina, Enrofloxacin, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina e Sarafloxacina	Espectrofotometria UV - vis	Extração Líquido- Líquido	Sim	Não	ALMEIDA; FREIRE e MARRUCHO. (2016)

Fonte: Elaboração própria.

Quanto aos processos de tratamento, observou-se que em relação aos processos biológicos Abbassi *et al.*, (2016) utilizou a metodologia de lodos ativados e analisou o impacto dos antibióticos ampicilina, amoxicilina e ciprofloxacina no tratamento biológico por lodos ativados, bem como a taxa de remoção destes compostos. Observou-se que apesar de manter constantes as variáveis de temperatura, pH e oxigênio dissolvido, houve uma drástica redução na concentração de micro-organismos nos reatores contaminados com os antibiótico, diferente do reator controle que apresentou decréscimo conforme aumento da idade do lodo em decorrência dos micro-organismos entrarem em uma fase de crescimento endógeno.No estudo de

Abbassi *et al.* (2016) houve a redução da concentração de micro-organismos mas não a eliminação completa, resultado do processo de seletividade da interação de micro-organismos e antibióticos.

Este fato também foi observado por Marathe *et al.*, (2016) que analisou geneticamente o lodo ativado de uma ETE, localizada em Hyderabad - Índia, que recebe efluentes da produção de antibióticos a granel a base fluorquinolonas.

Marathe *et al.*, (2016) verificou após o sequenciamento de Amplicon 16S rRNA baseado em Illumina, que a diversidade bacteriana foi reduzida. Explicou o ocorrido devido à presença dos resíduos de antibióticos dentro dos tanques de aeração. Constatou uma realidade diferente em sete plantas de tratamento de águas residuais municipais, que recebe constantemente efluentes domésticos com resíduos de fármacos, onde não houve a redução da diversidade bacteriana, demonstrando a sensibilidade dos micro-organismos ao efluente de antibióticos (MARATHE *et al.*, 2016).

Entretanto, esta seletividade pode ser solucionada com a aclimação de micro-organismos para o tratamento, mas que demanda um maior tempo de retenção e conseqüentemente o aumento da idade do lodo. Esta constatação não ocorreu em todos os antibióticos, sendo avaliado apenas para alguns antibióticos como a ampicilina, amoxicilina e um mix destes antibióticos. Mesmo com maior tempo de retenção, no teste com ciprofloxacina, a concentração de micro-organismos se manteve em decaimento (ABBASSI *et al.*, 2016).

Levando em consideração os níveis de redução da concentração de antibióticos nos efluentes pelo processo de lodos ativados, os trabalhos de De Cazes *et al.*, (2014) e Abbassi *et al.* (2016) demonstraram que o aumento do tempo de retenção hidráulica e da idade do lodo podem melhorar a eficiência de remoção destes compostos. Através do desenvolvimento de

biomassa resistente aos antibióticos. Também outros estudos como de Sirtori *et al.*, (2009) e De Cazes *et al.*, (2014) verificaram a possibilidade da utilização de outros tratamentos biológicos pelos métodos de Biorreatores de Membrana (MBR) e Reatores de Biomassa Imobilizada (IBR) para tratar efluentes da produção de antibióticos através da aclimação dos micro-organismos após o aumento (TRH) e da idade do lodo. Como resultado houve aumento da degradabilidade do antibiótico, mas não sua eliminação por completo.

A metodologia de IBR foi analisada por Sirtori *et al.*, (2009) para a degradação antibiótico com ácido nalidixico, pertencente ao grupo das quinolonas. O experimento consistiu na realização de um teste de Zahn-Wellens com duas diluições 1:2 e 1:8 sendo a primeira conforme metodologia recomendada por Zahn-Wellense a segunda para avaliar o comportamento dos micro-organismos a baixas concentrações do antibiótico. Ambas as diluições demonstraram que a carga orgânica do efluente foi reduzida após um período de 15 dias de adaptação da biomassa ao efluente em decorrência da presença do antibiótico. Verificaram também, que o antibiótico não foi degradado durante o tratamento e concluíram que havia a necessidade da associação do IBR com outros processos de tratamento.

Assim sendo, Sirtori *et al.*, (2009) procederam, com dois testes em plantas pilotos de oxidação por foto-fenton um cinético com excesso de H_2O_2 e o outro com a adição controlada de H_2O_2 , ambas com a adição do sulfato ferroso hepta-hidratado ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$). O efluente pré-tratado foi direcionado ao IBR constituído por lodo ativado de uma estação de tratamento de águas residuais em *El Ejido*, Espanha, imobilizado em anéis suportes em suspensão do tipo *Pall Ring*. O ácido nalidixico foi degradado pela metodologia de foto-fenton e a associação dos métodos de tratamento foi responsável pela redução de 95% da carga orgânica sendo 33% dessa remoção efetivada pelo foto-fenton e 62% pelo IBR. Concluíram que a utilização do IBR somente, não é efetiva, ainda que com a aclimação dos micro-organismos pelo aumento do tempo de retenção. Recomendaram ainda a avaliação da formação de sub-compostos e a persistência da toxicidade.

Como outra possibilidade de aumentar o tempo de retenção e a resistência microbiana sem aumentar o número de sólidos em suspensão e de aprimorar a taxa de depleção dos antibióticos Saravanane e Sundararaman (2009) realizaram um experimento de bancada para o tratamento de efluentes com a instalação de um reator anaeróbio antes do MBR, contando ainda com um método de bioaugmentação, onde há um incremento de micro-organismos selecionados que são mantidos aclimatados em meio enriquecido. Foi testado o tratamento do efluente da produção de antibióticos de uma indústria farmacêutica localizada em Chennai -

Índia. Concluíram que o experimento demonstrou a possibilidade de redução da concentração através da biotransformação da cefalexina e dos intermediários, o ácido 7-amino-3-desacetoxitocalosporânico e o ácido fenil acético, isoladamente ou em combinação com outros compostos no biorreator de membrana anaeróbio. Entretanto, a mesma eficiência não foi encontrada no trabalho de Wang *et al.*, (2014) que aplicou a metodologia de MBR no tratamento de efluentes da produção de espiramicina e nova espiramicina em uma empresa farmacêutica, localizada na cidade de Wuxi, China. Também os parâmetros analisados não tiveram a redução necessária para o enquadramento do efluente para o reúso, somente após a associação com a metodologia de nanofiltração (NF) é que houve a remoção maior que 95% da concentração dos antibióticos, bem como a remoção de DQO e TOC demonstrando eficiência na redução de carga orgânica. Enquanto o uso somente do MBR apresentou apenas 55% da remoção da concentração de antibióticos. Entretanto, o aumento da taxa de remoção de antibióticos no processo de NF está relacionado à transferência de massa da fase líquida para a fase sólida retida na membrana.

No ano seguinte, Wang *et al.*, (2015) comparou a associação da metodologia de MBR/NF com a digestão anaeróbica associada ao valo de oxidação instalado na mesma indústria do trabalho realizado. Concluíram que os valores dos parâmetros de DQO, DBO, TOC, NH_4^+ , Nitrogênio total, Fósforo total, Turbidez e Toxicidade foram reduzidos, bem como, houve a depleção dos antibióticos produzidos. O efluente tratado apresentou concentração dos parâmetros conforme o preconizado na China pela diretriz (GB21903-2008) de padrão de qualidade da água para reúso industrial.

Wang *et al.*, (2015) analisaram ainda o impacto dos antibióticos na diversidade de micro-organismos através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase associada à Eletroforese em Gel com Gradiente Desnaturante (PCR-DGGE), os autores constataram que a diversidade de micro-organismos do valo de oxidação era ligeiramente inferior a do MBR. Concluíram que ambas as metodologias apresentavam as mesmas características microbiológicas com a exposição ao antibiótico.

Wang *et al.*, (2014) e Wang *et al.*, (2015) assinalaram a possibilidade de tratamento dos efluentes da produção de antibióticos pela associação do MBR/NF e recomendaram este tratamento pela possibilidade do uso de menor de área em comparação com a digestão anaeróbia e o valo de oxidação, além da possibilidade de reutilizar cerca de 92% do efluente tratado. A associação de MBR/NF possui como desvantagem a geração de resíduos contendo resíduos de antibióticos ainda biodisponíveis a serem descartados como resíduos sólidos.

Quanto à utilização da metodologia de MBR, De Cazes *et al.*, (2014) esclareceram que eliminação dos resíduos da produção de antibiótico dos efluentes, por processos de tratamento biológico, pode se dar de quatro formas: pela incorporação dos compostos na massa de lodo, pelo efluxo do fármaco da célula; pela modificação do composto ou pela síntese de enzimas capazes de destruir seletivamente a ação de tais compostos. Entretanto, em decorrência da redução da atividade microbiana pela presença de tais contaminantes, De Cazes *et al.* (2014) apontaram como opção a utilização da metodologia de MBR com a aplicação de enzimas configurando o MBR em um reator enzimático. O reator deixa de ser um reator biológico para ser um reator bioquímico, entretanto o aumento da eficiência enzimática para alguns compostos pode demandar a associação do peróxido de hidrogênio ou de seringaldeído para facilitar a atividade enzimática, configurando um processo de biocatálise. Esta metodologia pode ser aplicada de duas formas, a primeira através da fixação das enzimas ao MBR e a segunda onde o efluente é misturado com enzima em um reator em separado e depois este é encaminhado ao MBR. Na primeira, pode incorrer o risco do acúmulo de sólidos e da perda da área de contato entre a contaminante e a enzima. Na segunda, o processo será mais de filtração da mistura que de reações propriamente dita. Entretanto ambas as metodologias podem apresentar um elevado custo para a aquisição de enzimas específicas para remoção dos contaminantes (DE CAZES *et al.*, 2014).

Além da metodologia física de nanofiltração apresentada no trabalho de De Cazes *et al.*, (2014), o trabalho de Gholami *et al.* (2012) utilizou o método de filtração por osmose reversa, em escala piloto para a remoção dos antibióticos amoxicilina e ampicilina de um efluente industrial sintético. Estes compostos foram escolhidos por serem os mais produzidos na indústria farmacêutica Iraniana. A remoção da amoxicilina variou entre 73,52% e 99,36% com o fluxo de descarte entre 12,7 a 18,5 L/m².h. Já a remoção da ampicilina com o fluxo de descarte entre 12 e 18,73 L/m².h variou entre 75,1% e 98,8% (GHOLAMI *et al.*, 2012). Esta eficiência na remoção pode ser explicada devido ao processo de osmose reversa apresentar boa remoção de compostos orgânicos não ionizáveis com peso molecular entre 200 e 400g/mol possuem maior tendência de serem removidos por osmose reversa, neste sentido a amoxicilina pode ter apresentado uma maior eficiência de remoção por ter peso molecular superior a ampicilina (GHOLAMI *et al.*, 2012).

Outras metodologias capazes de reduzir a concentração dos antibióticos nos efluentes podem ser associadas ao tratamento biológico como pré tratamento ou pós tratamentos em processos customizados, para cada tipo de indústria.

Almeida, Freire e Marrucho (2016) recomendaram como pré tratamento um processo físico-químico, aplicando a metodologia de extração líquido-líquido, com uso de uma solução iônica para remoção dos antibióticos ciprofloxacina, enrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina e sarafloxacina. Este processo obteve como resultado a remoção de 98% dos antibióticos analisados.

Ainda como um pré tratamento físico-químico o trabalho de Kou *et al.*, (2015) associou as metodologias de extração de antibióticos de efluentes pela formação de espumas com a metodologia de adsorção. O experimento foi composto por duas unidades, sendo uma de fracionamento de espuma que consistiu na remoção do Sulfato de Estreptomicina (SE) de um efluente sintético e a outra de separação por adsorção utilizando uma resina acrílica catiônica de estrutura macroporosa denominada D152 que separou o SE do Dodecil Sulfato de sódio (DSS)(KOU *et al.*, 2015).A associação deste dois métodos de tratamento removeu 94,1% de SE e recuperou para a reutilização 93,7% de DSS. Após a adsorção em resina e a remoção do DSS, o efluente industrial pré tratado pode ser encaminhado para o tratamento de efluentes convencional, contudo a resina D152 apresenta a baixa seletividade como uma desvantagem (KOU *et al.*, 2015).

Outras metodologias físico-químicas podem ser aplicadas como pré e pós tratamentos, neste sentido Pachauri *et al.*(2009)observaram que a metodologia de adsorção pode ser uma forma simples e eficaz para o tratamento de efluentes da produção de antibióticos podendo ser aplicado como pré tratamento de efluentes que possuem em sequência métodos biológicos de tratamento.

A metodologia de adsorção pode ser aplicada com o uso de uma variedade de matérias denominados adsorventes. O trabalho de Li *et al.* (2017) avaliou a capacidade de remoção do antibiótico dioxíclicina por adsorção com o uso da membrana da casca do ovo impregnada de $MgFe_2O_4$.O teste de adsorção foi realizado em soluções com concentração entre 50 e 300 mg/L de dioxíclicina preparadas a partir de uma solução mãe de 1000 mg/L. Li *et al.* (2017) realizaram o experimento e análise de dados concluindo que o $[MgFe_2O_4]$ sintetizado na calcinação da membrana do ovo é capaz de adsorver 308 mg/g do antibiótico dioxíclicina.

Esta metodologia foi recomendada para o tratamento de efluentes industriais ainda com a possibilidade de extração do antibiótico adsorvido do adsorvente após uma lavagem com ácido e água, o que contribui para reaproveitar o adsorvente para um novo tratamento.

Outro adsorvente eficiente e amplamente utilizado o carvão ativado foi utilizado para um teste de bancada de um efluente sintético com concentrações equivalentes dos parâmetros de águas residuais, tais como DQO, DBO, condutividade e pH, contendo amoxicilina a uma concentração entre 100 – 200 mg/L. O estudo relata que com a utilização de 700mg/l de carvão ativado em pó é possível a remoção de 75% da DQO e 60% da amoxicilina. Já no teste com o leito de carvão ativado granulado de 15 cm de altura e 1cm de diâmetro, houve uma retenção inicial de 3min até o início da saída do percolado estando a coluna saturada ao 6min, tendo removido 90% da DQO E 80% da amoxicilina (PACHAURI *et al.*, 2009)

Em alternativa ao uso do carvão ativado mineral um estudo foi realizado para a adsorção do antibiótico gatifloxacina, com dois tipos carvão ativado produzidos a partir do lodo de uma estação de tratamento de esgoto Gaobeidiana em Pequim, o primeiro foi lavado, seco em forno, moído e peneirado, já o segundo foi preparado a partir da lama seca com a adição de Cloreto de Zinco [ZnCl₂]. Yao *et al.*, (2009) conclui que o carvão ativo preparado a partir do lodo ativado e modificado com [ZnCl₂] tem maior capacidade de adsorção do antibiótico podendo adsorver de 6 a 7mg/g de gatifloxacina em um período de 5 a 10 horas de contato com o efluente, sendo recomendado para o tratamento de efluentes indústrias da produção de fármacos pela possibilidade de reuso do lodo no tratamento de efluentes.

Assim como Yao *et al.*, (2009), o trabalho de Li; Yang; Ye. (2017) também buscou alternativas de materiais para a produção de carvão ativado, para o tratamento de efluentes da produção de antibióticos do grupo das cefalosporina em especial a cefalexina e a cefradina. A partir da observação do grande volume de vegetais utilizados para a produção de fármacos na China, o trabalho utilizou rizomas, folhas e frutas secos e calcinados na proporção de 5:4:2 para a composição do carvão ativado a ser utilizado. Este estudo foi realizado na cidade de Guangzhou, China, com efluentes da Companhia Produtora de Antibióticos de Guangzhou.

A eficiência de adsorção do carvão ativo esta relacionada aos sítios ativos, a diversidade de vegetais utilizados na composição deste carvão, demandou um maior tempo de retenção. Foi observado que a adsorção máxima dos compostos analisados para este tipo de carvão foi de 7,1mg/g removendo cerca de 84% da concentração total de cefalexina e cefradina presente no efluente industrial. Este tipo de carvão ativado foi recomendado para a redução da contaminação ambiental por antibióticos (LI; YANG e YE, 2017).

Similar a capacidade de adsorção do carvão ativo preparado a partir da mistura de vegetais, a palha de arroz foi utilizada no trabalho de Han *et al.* (2013) para a remoção simultânea de sulfametoxazol e cádmio (Cd). Este tipo de carvão ativado tem a capacidade

de adsorver cerca de 80% de Cd em solução pura e 97% na mistura de Cd e sulfametoxazol. Já a remoção do sulfametoxazol em solução pura foi de 84% e de 98% na mistura com Cd, demonstrando a eficácia da utilização do carvão ativado da palha de arroz e que as interações químicas do metal e do composto orgânico podem facilitar o método de adsorção no tratamento de efluentes (HAN *et al.*, 2013).

Além dos resíduos vegetais, outros materiais podem ser bons adsorventes, Acosta *et al.*, (2016) analisaram a possibilidade de adsorção da tetraciclina em meio aquoso a partir da utilização do rejeito sólido da produção do óleo extraído da pirólise de pneus em forma de carvão ativado pela adição do Hidróxido de Potássio [KOH]. A taxa de máxima de adsorção de tetraciclina foi de 312 mg/g^{-1} de carvão ativado de pirólise, na temperatura de 25°C em 15h de agitação (ACOSTA *et al.*, 2016).

Além dos métodos de adsorção baseados em carvão ativo e suas variáveis, há também o desenvolvimento de compostos sólidos que desempenham uma função similar a do carvão. Um destes compostos foi analisado no estudo de Liu *et al.*, (2013a) a partir da utilização do composto MCM-41 impregnado por zeólito formado o A-MCM-41. O A-MCM-41 removeu 99% da tetraciclina da solução aquosa em um teste dinâmico e 100% em um experimento de leito fixo, sendo recomendado para o tratamento de águas residuais contaminadas por tetraciclina (LIU *et al.*, 2013a).

Outra alternativa para material adsorvente foi estudada por Wang *et al.* (2016) que analisou a remoção do antibiótico ciprofloxacina de efluentes utilizando o método de adsorção por um nano compósito mesoporoso de grafeno e quitosana. Neste experimento foi verificado que a associação de grafeno e quitosana pode adsorver 284 mg/g de ciprofloxacina, sendo recomendado pelo autor como eficiente e ecológico devido a capacidade de recuperação do nano compósito para reutilização (WANG *et al.*, 2016).

Acompanhando Wang *et al.*, (2016), o trabalho de Priya *et al.*, (2016) também observou a capacidade de adsorção dos antibióticos ampicilina e oxitetraciclina pelo meio suporte formado por grafeno e quitosana para a aplicação do catalisador Oxidoreto de Bismuto [BiOCl] na metodologia de fotocatalise. O experimento realizado em escala de bancada, testou 3 compostos [BiOCl], [BiOCl] + grafeno e [BiOCl]+ quitosana separadamente. O composto com melhor resposta para a degradação fotocatalítica e adsorção foi a associação de [BiOCl] + grafeno, tendo promovido a remoção completa de ampicilina em 10h de reação e 70% de remoção de oxitetraciclina no mesmo período. Sendo

recomendado pelo autor tanto o uso dos compostos adsorventes como do fotocatalisador (PRIYA *et al.*, 2016).

A utilização de meio suporte para a aplicação da metodologia de fotocatalise também foi apresentada por Li *et al.* (2017) que avaliou a degradação do antibiótico tetraciclina. O meio suporte utilizado neste método fotocatalítico foi a membrana de acetato de celulose impregnado com Silíciotúngstico [SiW₁₂]. Após 120min de incidência luminosa, foram removidos 23,5% da concentração total de tetraciclina, sendo este valor superior ao de fotodegradação utilizando apenas [SiW₁₂] que ficou em torno de 4,7% da concentração total de tetraciclina, sendo observado pelo autor a vantagem de poder recuperar o composto de [SiW₁₂] com acetato de celulose pra reutilizar no tratamento (LI *et al.*, 2017).

Além da metodologia de fotocatalise apresentada por Priya *et al.*, (2016) e Li *et al.*, (2017) outras formas de fotocatalise podem ser utilizadas, como a apresentada no trabalho de Chen e Chu (2012) que analisou a degradação do antibiótico norfloxacin através da fotocatalise C-TiO₂/Vis. Os resultados de análise apresentam que a depleção narfloxacin teve melhor resposta com a adição de 2,0g/L de C-TiO₂ que degradou 100% do antibiótico em 20min de reação fotoquímica. O aumento da concentração de C-TiO₂ para 3,0g/L demandou 40min de reação para remover 100% da concentração do antibiótico. Os autores esclareceram que a necessidade do aumento de tempo para a degradação, pode ocorrer devido a maior concentração de partículas em suspensão, que reduz a passagem dos fótons. Devido à remoção completa do antibiótico, os autores sugeriram a possibilidade de ampliação para o tratamento de efluentes em escala real (CHEN e CHU, 2012).

Outros resultados de depleção de antibióticos em efluentes foram relatados no trabalho de Chen e Chu, (2012) que utilizou um composto de [TiO₂] / [NiFe₂O₄] / diatomácea para a remoção de oxitetraciclina de efluentes. O composto formado para a fotocatalise removeu da solução 28,8% de oxitetraciclina sem a incidência de luz por 90min e 65,6% durante a exposição à fonte luminosa. Foi recomendado para a remoção de antibióticos de efluentes, já que proporciona a remoção do solido catalisador [NiFe₂O₄] do efluente através do auxilio de um imã, podendo reutilizá-lo para um novo tratamento de efluentes (CHEN; CHU, 2012)

Diferentemente da fotocatalise que necessita de um agente catalisador para a degradação dos resíduos de antibióticos, a oxidação fotolítica demanda apenas da fonte luminosa (AVISAR; LESTER; MAMANE, 2010). A oxidação fotolítica dos antibióticos sulfametoxazol (SMX), oxtetraciclina (OTC) e ciprofloxacina (CIP) em efluente foi testada com a utilização de irradiação ultra violeta direta, induzido pela adequação do pH para a

remoção total dos antibióticos (AVISAR; LESTER e MAMANE, 2010). Os resultados analíticos demonstraram que para os antibióticos em separado, com a exposição ao UV e a elevação do pH da água solução de 5 para 7, manteve a degradação de SMX de 99% e elevou a degradação de OTC de 54% para 91% e de CIP de 26% para 96%. Este tratamento foi recomendado para efluentes industriais da produção de antibióticos segregados ou como tratamento terciário no caso de tratamentos *end of pipe* (AVISAR; LESTER e MAMANE, 2010).

Além da fonte luminosa utilizada nos processos de oxidação outros componentes físicos podem ser utilizados no tratamento de efluentes. Zhang *et al.*, (2015) associou a oxidação por ferrato de potássio e ultrassom [Fe(VI)] – US para a degradação dos antibióticos Sulfadiazina, Sulfamazina e Sulfametoxazol. Este experimento resultou na remoção de 77,46% sulfadiazina, 82,46% sulfamerazina e 82,46% sulfametoxazol após o tempo de reação 30min. Os resultados mostraram que, a associação de [Fe (VI)] -US tem um papel significativo na degradação de antibióticos do grupo sulfa (ZHANG *et al.*, 2015).

Outro tipo de processo oxidativo conta com a adição de compostos que liberaram na solução o radical Hidroxila (OH●) aumentando o potencial de oxidação denominando-se de Processos Oxidativos Avançados (POA). O trabalho de Pachauri *et al.*(2009) testou a degradabilidade da amoxicilina com o a utilização de peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Os resultados da oxidação apresentam que a redução da DQO foi de até 60% para a solução para uma concentração de 200mg/L do antibiótico amoxicilina. Observou-se, também, que a remoção de DQO foi maior conforme o aumento da concentração de (H₂O₂). Os testes demonstraram que para uma solução de 1000mg/L de amoxicilina a aplicação de 441.17 mM/L (50 ml/L, 30% p/v) de peróxido de hidrogênio pode reduzir cerca de 90% da concentração de DQO. O autor relatou que nesse estudo houve uma relação direta da depleção da concentração de DQO com a degradação da amoxicilina e sugeriu como forma de pré tratamento de efluentes da produção de antibióticos a oxidação por [H₂O₂] (PACHAURI *et al.*, 2009).

Outro trabalho que correlacionou a depleção de antibióticos à redução da concentração de parâmetros usuais foi o estudo de Xing e Sun. (2009) que associou o POA, metodologia de fenton com os processos fisicoquímicos de coagulação e sedimentação, com a utilização de sulfato poliférrico (SPF) no tratamento de efluentes da produção de cefpirome, latamofex, aztreonam, cefoperazone, cefatrizine, propilenoglicol e ceftazidima de uma empresa farmacêutica localizada em Harbin, na China. Com esta associação houve a remoção final de

96,9% de DQO, 97,3% de cor e 86,7% dos sólidos sedimentáveis da concentração inicial do efluente Xing e Sun. (2009) sugeriram que o efluente tratado fosse reutilizado na limpeza de equipamentos, o que geraria a redução do consumo de água pela indústria farmacêutica. No entanto, Deghani *et al.*, (2013) apesar ter comprovado com a mesma metodologia a remoção de 99,99% do antibiótico do sulfametoxazol, e a remoção de 70,67% de DQO, recomendou este método como pré tratamento do tratamento biológico.

Portanto, verificou-se a redução destes antibióticos pela metodologia de fenton, mas há a possibilidade de formação de outros compostos com efeitos diversos ao tratamento biológico de efluentes ou ao meio ambiente, como relatado no trabalho de Deschamps *et al.*, (2012) que analisou a tratabilidade de efluentes de duas indústrias instaladas no Estado de Minas Gerais, Brasil.

Deschamps *et al.*, (2012) comparou as metodologias de hidrólise do anel-beta lactâmico, físico-químico convencional e a oxidação por fenton/[H₂O₂], tendo como resultado a degradação dos resíduos de amoxicilina em ácido amoxiciloico, no entanto, houve o aumento da DQO, além dos efluentes permanecerem com características antimicrobianas. Os autores concluíram não ser adequado o uso destas metodologias para o pré tratamento para sistemas biológicos de tratamento de efluentes. O estudo de Deschamps *et al.*, (2012)

A melhoria da depleção dos antibióticos, no entanto, é sugerida por Ya-ping *et al.*, (2014) que testou a metodologia de foto-fenton associando um catalisador heterogêneo a base de [Fe⁺³]+ [Ce⁺³]/bentonita na presença de peróxido de hidrogênio [H₂O₂] sob a irradiação de luz ultra violeta. Os resultados mostraram que a taxa de remoção de tetraciclina foi de 98,13%.

Além da irradiação luz ultravioleta o método de fenton pode estar associado a incidência de corrente elétrica para potencializar a reação, conforme testado no trabalho de Liu *et al.*(2013b) que aplicou o método de eletro-fenton para o tratamento de efluentes contendo tetraciclina. A tetraciclina foi completamente degradada em 150min de reação. A velocidade de degradação da tetraciclina foi proporcional a liberação do radical hidroxila [OH⁻] a partir da geração *in situ* do peróxido de hidrogênio [H₂O₂] a partir da redução do oxigênio dissolvido [O₂] (LIU *et al.*, 2013b). Foi ainda testado o foto-fento com irradiação Ultra Violeta, um branco sem irradiação e o eletro-foto-fenton que demandou a junção da corrente elétrica com a irradiação luminosa. Observou-se a seguinte degradação da

tetraciclina:eletro-foto-fenton degradou 98,3%, eletro-Fenton degradou 87,7%, irradiação ultra violeta 13,5% e o branco 0,0% de degradação. Os autores recomendaram o sistema eletro-foto-fenton para a degradação do antibiótico tetraciclina como pré-tratamento de efluentes (LIU *et al.*, 2013b)

Lin *et al.* (2009), no entanto, testou como pós tratamento o método de oxidação por ozônio[O₃] em comparação com metodologia de fenton associando [H₂O₂] com [O₃] para a degradação dos antibióticos Sulfametoxazol (SMX), sulfadimetoxina (SDM), sulfamethazine (SMT), do grupo das sulfonamidas e eritromicina (ERM) e tartarato de tilosina (TYL) do grupo dos macrólidos em efluentes farmacêuticos.O experimento foi realizado utilizando a concentração de 200mg/L de dos antibióticos. Observou-se que durante os primeiros 10min de ozonização com 0,17 gO₃/min houve a remoção de 93% de SMX, 96% de SDM, 95% de SMT, 99% de ERM e 99% de TYL. Após 20min de exposição, os antibióticos foram completamente degradados.

A adição de $2,8 \times 10^{-4}$ M/H₂O₂ associado ao [O₃] reduziu o tempo de reação de parra 05min obtendo a mesma depleção da concentração dos antibióticos observada no tratamento com [O₃], entretanto com o aumento da concentração de [H₂O₂] o tempo de reação aumenta para 40min. Os autores concluíram que a ozonização independente da aplicação do[H₂O₂] é uma metodologia eficiente para a remoção dos antibióticos podendo ser utilizada como um pós tratamento (LIN *et al.*, 2009).

Observou-se na análise dos 31 artigos incluídos neste trabalho que 29 artigos apresentam metodologias eficientes para o tratamento de efluentes da produção de antibióticos. Apenas 02 artigos que aplicaram o processo biológico pela metodologia de lodos ativados exclusivamente e não foram eficientes para a remoção de antibióticos.Entretanto, os trabalhos que associaram lodos ativados com outros processos apresentaram ser eficientes para a depleção dos antibióticos.

8.3. Identificação das recomendações para o reúso do efluente tratado na indústria farmacêutica.

Das 31 referências recuperadas para a revisão integrativa deste trabalho apenas 04 indicaram a realização de uso de efluentes tratados da produção de antibióticos. Xing e Sun. (2009) recomendaram o reúso de efluentes tratados em escala de bancada, após a remoção dos antibióticos Cefpirome, Latamofex, Aztreonam, Cefoperazone, Cefatrizine e Ceftazidima. Utilizaram como método de tratamento a associação das metodologias de Fenton, Coagulação

e Sedimentação. Já o trabalho de Avisar; Lester e Mamane. (2010) apresentou a possibilidade de reúso de efluentes tratados em bancada após a remoção dos antibióticos Sulfametoxazol, Oxtetraciclina e Ciprofloxacina pela metodologia de fotólise. O trabalho de Wang *et al.*, (2014) e Wang *et al.*, (2015) associaram a remoção dos antibióticos Espiramicina e Nova Espiramicina pelo método MBR com a Nanofiltração tendo como produto final um efluente possível de ser reutilizado para atividades da industrial.

Portanto, observou um número reduzido e de trabalhos que recomendam a reutilização de efluentes tratados na indústria farmacêutica. Este fato pode estar relacionado com as exigências sanitárias para uso de água nessa tipologia industrial (LINNINGER, *et al.*, 2000), entretanto, são observados outros trabalhos que aplicaram a reutilização de efluentes em diversas tipologias industriais, estando a critério de cada unidade fabril a melhor forma de aplicação da prática de reúso. O reúso de efluentes é relatado em atividades industriais que por critérios de qualidade não sejam incorporados ao produto, sendo evidenciado com maior frequência o reúso de efluentes após tratamentos específicos em torres de refrigeração e caldeiras (ASANO, 1991; CROOK e SURAMPALLI, 1996; MUJERIEGO e ASANO, 1999; MANCUSO e DOS SANTOS, 2003)

Bordonali e Mendes (2009) descreve o processo de reúso de 100% dos efluentes tratados em uma indústria recicladora de plástico. Os efluentes da pré lavagem e lavagem de plásticos e esgotos sanitários são direcionados ao Sistema de Tratamento de Águas Residuárias, o efluente tratado é somado a águas pluviais precipitadas sobre a indústria e retroalimenta o processo produtivo. Nagel-Hassemer *et al.*, (2012) descreveu a aplicação do reúso em uma indústria têxtil a partir do pós tratamento do efluente por processo oxidativo avançado.

Além dos processos industriais, outros seguimentos também já realizam a prática de reúso como descreve o trabalho de Carvalho e Machado (2009) que apresenta o caso do Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro (AIRJ), que após o tratamento dos efluentes industriais e sanitários direciona o efluente tratado para o reúso em torres de resfriamento do AIRJ reduzindo o consumo de até 33.000 m³/mês de água potável em apenas um de seus processos operacionais.

A observação da aplicação o reúso em outros processos produtivos, evidenciam a necessidade de novos estudos que possibilitem a realização do reúso de efluentes tratados na indústria farmacêutica em conformidade com seus critérios de qualidade.

9. CONCLUSÃO

A partir desta revisão integrativa e documental sobre o tratamento de efluentes da indústria farmacêutica, fabricante de antibióticos, identificou-se que tratamentos de efluentes, exclusivamente biológicos, pelo método de Lodos Ativados não foram eficientes para a eliminação ou redução da concentração destes compostos, antes do lançamento no meio ambiente. Entretanto, a associação de Lodos Ativados com MBR e Biocatálise apresentou a remoção dos resíduos de antibióticos, assim como o processo biológico anaeróbio e a associação de métodos biológicos e o método físico de nanofiltração.

Além dos processos biológicos associados, foi possível ainda identificar processos físicos, químicos, oxidativos e oxidativos avançados que, individualmente ou associados, são capazes de reduzir e remover resíduos de antibióticos dos efluentes industriais.

Em se tratando de processos físicos, a osmose demonstrou bom desempenho na remoção dos contaminantes, assim como os processos fisicoquímicos empregados nos métodos de adsorção, de separação por agente espumante associado à adsorção e de separação com uso de solução iônica. A diversificação de material adsorvente encontrado nos artigos selecionados demonstra que este tipo de metodologia pode possuir vantagem frente aos demais pela versatilidade no uso de matérias naturais e até mesmo de rejeitos de outros processos.

Outros processos com maior empenho tecnológico e com potencial oxidativo como a associação do método de oxidação pelo ferrato de potássio e o método físico de ultrassom e a oxidação física por UV policromático, também foram eficientes para o tratamento destes efluentes. Entretanto, as metodologias mais avaliadas nos artigos eram dos Processos Oxidativos Avançados (POA) através da aplicação dos métodos fenton, fenton associado aos métodos químico de coagulação e ao método físico de sedimentação, foto-fenton, foto fenton ao método biológico de Reator de Biomassa Imobilizado (IBR), fotocatalise, associação da oxidação por peróxido de hidrogênio e ozônio (H_2O_2 e O_3).

Apesar do número de metodologias analisadas, a análise da concentração dos antibióticos em efluentes para o lançamento, não é determinada na legislação brasileira. A normatização federal e estadual apesar de apresentar parâmetros para diversos contaminantes dentre estes pesticidas e metais, não faz referência a fármacos sobre tudo os antibióticos objeto de estudo desta revisão. Observou-se, ainda, que em algumas condições o efluente industrial não é lançado após o tratamento em um corpo receptor diretamente, mas é coletado em redes de coleta de esgoto sanitário doméstico. Este efluente após ser lançado na rede coletora e

misturado aos esgotos domiciliares é direcionado para ser tratado em estações de tratamento de efluentes operadas pelo poder público ou concessionárias, que podem não ser eficientes para a remoção destes antibióticos lançando-os em rios e mares ocasionando impactos no ecossistema e na saúde humana com o risco de aumento da resistência bacteriana.

Observa-se, ainda, que apesar da necessidade em diversos países de redução do consumo de água, poucos trabalhos apresentaram a possibilidade de reúso destes efluentes, podendo isto estar ligado as demandas regulatórias quanto a qualidade da água a ser utilizada. Entretanto, pode haver na prática a efetivação de projetos de reúso na indústria farmacêutica não relatados, já que esta prática pode ser adotada pela indústria sem ser informada em artigos indexados.

RECOMENDAÇÕES

As buscas realizadas para a composição deste trabalho, delimitadas por um conjunto de critérios de inclusão e exclusão de referências não esgota o volume de trabalhos a cerca do tratamento de efluentes indústrias da produção de antibióticos. Contudo, as limitações de tempo de estudo e desenvolvimento deste trabalho demandam um estreitamento do material a ser analisado direcionando para a informação mais específica e objetiva possível.

Demanda-se a continuidade deste trabalho com a realização de experimentos de bancada, capazes de comparar metodologias utilizadas para um grupo específico de antibióticos, com condições experimentais controladas podendo assim comparar na prática a eficiência dos métodos. Complementando-se ainda esta análise com o desenvolvimento de estudos que visem à divulgação da possibilidade de reúso destes efluentes como forma de atender os pilares da sustentabilidade garantindo a redução da extração de recursos hídricos, mitigando o risco de contaminação dos ecossistemas e efeitos à saúde humana, bem como, trazendo retorno financeiro à indústria.

Os artigos recuperados para esta revisão deixam uma serie de possibilidades, sobre tudo os artigos que apresentam a metodologia de adsorção com materiais adsorventes encontrados na natureza como folhas e flores. Recomenda-se aqui o teste de adsorção com outros matérias naturais calcinados como algas, casca de coco e casca de Castanha do Pará.

REFERÊNCIAS

- ABBASSI, B. E. et al. Antibiotics in wastewater: Their degradation and effect on wastewater treatment efficiency. **Journal of Food, Agriculture and Environment**, v. 14, n. 3–4, p. 95–99, 2016.
- ABIQUIFI. Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos. **ABIQUIFIFLASH**. Disponível em http://abiquifi.org.br/em-foco_/abiquiflashes/. Acesso em 20/02/2017.
- ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR ABNT. 13.969. **Tanques sépticos- Unidades de tratamento complementar e disposição final dos efluentes líquidos - Projeto, construção e operação**. Rio de Janeiro: ABNT- Associação Brasileira de Normas Técnicas, 1997.
- ACOSTA, R. et al. Tetracycline adsorption onto activated carbons produced by KOH activation of tyre pyrolysis char. **Chemosphere**, v. 149, p. 168–76, fev. 2016.
- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª Ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2013.
- ALMEIDA, Edna; ASSALIN; Márcia Regina; ROSA, Maria Aparecida. Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. **Química Nova**. v. 2, p. 818-824, 2004.
- ALMEIDA, H. F. D.; FREIRE, M. G.; MARRUCHO, I. M. Improved extraction of fluoroquinolones with recyclable ionic-liquid-based aqueous biphasic systems†. **Green chemistry : an international journal and green chemistry resource : GC**, v. 18, n. 9, p. 2717–2725, 7 maio 2016.
- APPOLINÁRIO, Fabio. **Dicionário de metodologia científica: um guia para a produção do conhecimento científico**. São Paulo: Atlas. 2ª Ed. p.320, 2011.
- ASANO, T. Planning and implementation of water reuse projects. **Water Sci. and Techn.**, v. 24, n. 9, p 1–10, 1991.
- AVISAR, D.; LESTER, Y.; MAMANE, H. pH induced polychromatic UV treatment for the removal of a mixture of SMX, OTC and CIP from water. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1–3, p. 1068–1074, 2010.
- BAQUERO, F; MARTÍNEZ, J. L; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 19, p. 260 - 265, Jun. 2008.
- BARROS, Elvino; MACHADO, Adão; BITTENCOURT, Henrique; CARAMORI, Maria Luiza; SPRINZ, Eduardo. Antimicrobianos: Consulta Rápida. 5ª edição. **Porto Alegre: Artmed Editora**, 2013
- BATISTELLA, Carlos Eduardo Colpo. Saúde, Doença e Cuidado: complexidade teórica e necessidade histórica. In: FONSECA, Angélica Ferreira; CORBO, Ana Maria D'Andrea.

(Org.). **O Território e o Processo Saúde-Doença**. Rio de Janeiro: EPSJV/Fiocruz, p. 25-49, 2007.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.

BINIECKA, M., CAMPANA, P., IANNILLI, I., The technological and economic management of the environmental variable in the pharmaceutical-chemical industry, **Microchem. J.**, v. 79, p. 325-9, 2005

BLAIR, B. D; CRAGO, J. P; HEDMAN, C. J; TREGUER R. J; MAGRUDER, C; ROYER, L. S; KLAPER, R. D; Science of the total environment evaluation of a model for the removal of pharmaceuticals, personal care product, and hormones from wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 444, p. 515–521, 2013.

BORDONALLI, A.C.O.; MENDES, C.G.N. Reuso de água em indústria de reciclagem de plástico tipo PEAD. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, 2009.

BORGES, Rívea Medri. **Avaliação da remoção de compostos farmacológicos em filtros de carvão granular biologicamente ativado em escala de laboratório**. 2010, p. 88, Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/98045>. Acesso em 02/02/2017.

BORRELY S.I.; CAMINADA S.M.L. PONEZI A.N.; DOS SANTOS D.R.; SILVA V.H.O. Contaminação das águas por Resíduos de Medicamentos: Ênfase ao Cloridrato de Fluoxetina. **Mundo da Saude**. v. 36, n. 4, p. 556 - 563, 2012.

BOTELHO, Stephanie Ferreira; MARTINS, Maria Auxiliadora Parreiras; REIS, Adriano Max Moreira. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 215-228, 2018.

BOXALL, Alistair B. A., RUDD, Murray A; BROOKS, Bryan W; CALDWELL, Daniel J, *et al*. "Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions?" **Environmental Health Perspectives**.v. 120, n. 9, p. 1221-1229, 2012.

BRASIL. Lei 6.938 de 31 de agosto de 1981. **Dispõe Sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, Seus Fins e Mecanismos de Formulação e Aplicação, e da Outras Providências**. Diário Oficial da União. Brasília, 1981.

BRASIL. Lei nº. 9.433, de 8 de Janeiro de 1997. **Estabelece a Política Nacional de Recursos Hídricos**. Diário Oficial da União. Brasília, 1997a.

BRASIL. Ministério da Defesa. Exército Brasileiro. Comando Militar do Leste. Laboratório Químico Farmacêutico do Exército. **LQFEx 200 anos: história de uma grande jornada**. Rio de Janeiro, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC ANVISA Nº 17, de 16 de Abril de 2010. **Boas Práticas De Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União. Brasília, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Impactos na saúde e no sistema único de saúde decorrentes de agravos relacionados a um saneamento ambiental inadequado.** Brasília p.246, 2010b. Disponível em funasa.gov.br/internet/arquivos/biblioteca/estudospesquisas_coletaseletiva.pdf. Acesso em 05/01/2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. **Política Nacional de Medicamentos.** Diário Oficial da União. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 237, de 19 de dezembro de 1997. **Dispõe sobre a revisão e complementação dos procedimentos e critérios utilizados para o licenciamento ambiental.** Diário Oficial da União. Brasília, 1997b.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº430, de 13 de Maio de 2011. **Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente.** Diário Oficial da União. Brasília, 2011.

BRASIL.Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 **Considerando o disposto na Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, que impõe revisões periódicas a ela, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética, resolve: Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Diário Oficial da União. Brasília, 2012.

BRASIL.Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional de Recursos Hídricos. Resolução nº 54, de 28 de novembro de 2005. **Estabelece modalidades, diretrizes e critérios gerais para a prática de reúso direto não potável de água, e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Brasília, 2005.

BRITO, Núbia Natália; SILVA, Victor Borges Marinho. Processo oxidativo avançado e sua aplicação ambiental. **REEC-Revista Eletrônica de Engenharia Civil**, v. 3, n. 1, p. 36-47, 2012. Disponível em <http://www.revistas.ufg.br/reec/article/view/17000/10840>. Acesso em 13/01/2017

CALDWELL, D. J; MERTENS, B; KAPPLER, K; SENAC, T; JOURNEL, R; WILSON, P; MURRAY-SMITH, R. *et al.* A risk-based approach to managing active pharmaceutical ingredients in manufacturing effluent. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 813–822, April 2016.

CARVALHO, Denize Dias; MACHADO, Bernardo José Farah. Reuso de efluentes em torres de resfriamento-estudo conceitual: Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro. **Acta Scientiarum. Technology**, v. 32, n. 3, 2009

CASANI, S.; ROUHANY, M.; KNOCHER, S.. A discussion paper on challenges and limitations to water reuse and hygiene in the food industry. **Water Research.**, v. 39, n. 6, p. 1134-1146, 2005.

CATTOIR, V; POIREL, L; AUBERT, C; SOUSSY, C. J; NORDMANN, P. Unexpected Occurrence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Environmental *Aeromonas* spp. **Emergency Infect Diseases**. v. 14, p. 231 – 237, Fev. 2008.

CHEN, M.; CHU, W. Degradation of antibiotic norfloxacin in aqueous solution by visible-light-mediated C-TiO₂ photocatalysis. **J Hazard Mater**, v. 219–220, p. 183–9, maio 2012.

CHEN, Y.; LIU, K. Magnetic Ce-doped TiO₂/NiFe₂O₄/diatomite ternary composite: Enhanced visible-light-driven photocatalytic performance. **Powder Technology**, v. 313, p. 44–53, 15 maio 2017.

CHITOUR, Hind-Louiza. Big Pharma in China - the driving forces behind their success - A qualitative analysis. **Chinese Studies**. v. 2, n. 4, p. 169-177, 2013.

COLAÇO, Rosângela; GOMES, Eliane Carneiro; PERALTA-ZAMORA, Patrício Guillermo. Poluição por resíduos contendo compostos farmacologicamente ativos: aspectos ambientais, geração a partir dos esgotos domésticos e a situação do Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, 2015.

COOPER, Harris M. Integrating research: A guide for literature reviews. In: **Applied social research methods series**. 2º Ed. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications v. 2, p. 157, 1989.

CORDI, Livia; ASSALIN, Márcia Regina; DIEZ, Maria Cristina; DURAN, Nelson. Montagem, partida e operação de um sistema de lodos ativados para o tratamento de efluentes: parâmetros físico-químicos e biológicos. **Engenharia Ambiental - Espírito Santo do Pinhal**, v. 5, n. 1, p. 97-115, jan/abr 2008.

CROOK, J.; SURAMPALLI, R Y. Water reclamation and reuse criteria in the U.S. **Water Sci. and Techn.** v.33, n.10-11, p. 451–462, 1996.

CUNHA, Danieli Lima; PAULA, Lícia Murito; SILVA, Samuel Muylaert Camargo; BILA, Daniele Maia; FONSECA, Estefan Monteiro; OLIVEIRA, Jaime Lopes da Mota. A Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 1-13, 2016.

DAUGHTON, Christian G. Non-regulated water contaminants: emerging research. **Environmental Impact Assessment Review**, v. 24, n. 7, p. 711-732, 2004.

DE CAZES, M. et al. Membrane Bioprocesses for Pharmaceutical Micropollutant Removal from Waters. **Membranes**, v. 4, n. 4, p. 692–729, dez. 2014.

DE SOUZA, M. J; NAIR, S; BHARATHI, P. L; CHANDRAMOHAN, D. Metal and antibiotic resistance in psychotropic bacteria from Antarctic Marine waters. **Ecotoxicology**. v. 15, n. 4, p. 379 – 384, 2006

DEBLONDE, Tiphany; COSSU-LEGUILLÉ, Carole; HARTEMANN, Philippe. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, n. 6, p. 442-448, 2011.

DEHGHANI, S. et al. Sulfonamide antibiotic reduction in aquatic environment by application of fenton oxidation process. **Iranian Journal of Environmental Health Science e Engineering**, v. 10, n. 1, p. 29, 2013.

DELGADO, Ignacio Godinho **Política industrial para os setores farmacêutico, automotivo e têxtil na China, Índia e Brasil**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA, maio 2015

DESCHAMPS, E. et al. Management of effluents and waste from pharmaceutical industry in Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4, p. 727–736, 2012.

Ding, J., Xue, Y., Liang, H., Shao, R., & Chen, Y. From imitation to innovation: A study of China's drug R&D and relevant national policies. **Journal of technology management & innovation**, v. 6, n. 2, p. 1-13, 2011.

DYNIWICZM Ana Maria. **Metodologia da pesquisa em saúde para iniciantes**. 2ª ed. São Caetano do Sul (SP): Difusão. p.247, 2009.

EUROPEAN COMMISSION . **Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 Establishing a Framework for Community Action in the Field of Water Policy**. Oficial Journal 22 December 2000 L 327D 1. European Commission, Brussels. 2000.

EUROPEAN COMMISSION. **Directive 2013/39/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing**. Luxembourg: Official Journal of the European Union, v. 24, 2013.

EUROPEAN COMMISSION. **Decision 2015/495/EC of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council**. Luxembourg: Official Journal of the European Union, v. 40, 2015.

ECKENFELDER, William Wesley. **Industrial water pollution control**. in Water Resources and Environmental Engineering.. 3 ºEd. New York: McGraw-Hill Series. p. 400, 2000.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Photo-fenton treatment of antibiotic wastewater. **Nature Environment and Pollution Technology**, v. 9, n. 2, p. 365–370, 2010.

FENAFAR. Federação Nacional dos Farmacêuticos. **Caderno Institucional** 2013/2015. Disponível em <http://fenafar.org.br/pdf/caderno-institucional.pdf>. Acesso em 12/12/2016.

FERNANDES, P; PEREIRA, D; JAMIESON, B; KEEDY, K. Solithromycin. Macrolide antibiotic. **Drugs of the Future**, v. 36, n. 10, p. 751-758 2011.

FERREIRA, Aldo Pacheco. Ocorrência e detecção de desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: complicações ao meio ambiente. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, n. 2, p. 255-264, 2012.

FIGUEIREDO, Nélia Maria Almeida. **Método e metodologia na pesquisa científica**. São Paulo: Yendis. v. 3,. 2007.

FRANCO, Leticia; BILOTTA, Patrícia. Implantação de um Laboratório de Análise da Qualidade da Água e Efluentes de uma Indústria Farmacêutica. **Revista Gestão Industrial**, v. 10, n. 2, 2014.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; VARGAS, Marco Antônio; MALDONADO, José Manuel dos Santos; BARBOSA, Pedro Ribeiro. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde no Brasil: formas de articulação e implicações para o SNI em saúde. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 12, n. 2, p. 251-282, jul/dez 2013.

GHOLAMI, M. et al. Performance evaluation of reverse osmosis technology for selected antibiotics removal from synthetic pharmaceutical wastewater. **Iranian Journal of Environmental Health Science e Engineering**, v. 9, n. 1, p. 19, 2012.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo:Atlas. v. 5, p. 61, 2002.

GIORDANO, Gandi; SURERUS, Vitor. **Efluentes Industriais – Estudo de Tratabilidade**. Rio de Janeiro: Publit. v.1, p. 196, 2015.

GOMES, Renata de Pinho; PIMENTEL, Vitor Paiva; CARDOSO, Márcia Lousad; PIERONI, João Paulo. **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira**. Rio de Janeiro: BNDES Setorial. n. 39, 2014.

GUIMARÃES, José Roberto; MANIERO, Milena Guedes. Tratamento de água e efluentes líquidos. In: ROSA, André Henrique; FRACETO, Leonardo F.; MOSCHINI-CARLOS, Viviane. Orgs. **Meio ambiente e sustentabilidade**. Porto Alegre: Bookmam. cap. 14, p.322-345, 2009.

HALLING-SORENSEN, B., NIELSEN, N. S., LANZKY, P. F., INGERSLEV, F. , H. LÜTZHOFT, C. H., JORGENSEN, S. E., Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. **Chemosphere**, v.36, n.2, p.357-394, 1998.

HAMMER, Mark J.; HAMMER, Mark J. Jr. **Water and Wastewater Technology**. 5. ed. Brasil:Prentice-Hall, p. 519, 1996.

HAN, X. et al. Simultaneous removal of cadmium and sulfamethoxazole from aqueous solution by rice straw biochar*. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 14, n. 7, p. 640–649, jul. 2013.

HASENCLEVER, Lia; FIALHO, Beatriz; KLEIN, Helena; ZAIRE, Carla. **Economia industrial de empresas farmacêuticas** Rio de Janeiro: E-papers. p.194.2010.

HESPANHOL, Ivanildo. Conservação e reúso como instrumentos de gestão para atenuar os custos de cobrança pelo uso da água no setor industrial. In: **Bicudo**, CEM; Tundisi, JG; Cortesão S., M. Orgs. **Águas do Brasil: Análises estratégicas**. Estado de São Paulo:Academia Brasileira de Ciências, Secretaria Meio Ambiente, p.57-78, 2010.

JORDÃO, Eduardo Pacheco; PESSÔA, Constantino Arruda. **Tratamento de Esgotos Domésticos**. Rio de Janeiro: ABES. 5º ed. p.1050, 2005.

KAPLAN, W; WIRTZ, V; MANTEL, A; BÉATRICE, P. S. U. **Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update**. 9 Jul 2013. 2013

KASBEKAR, Nishaminy. Tigecycline: A new glycycline antimicrobial agent. **American journal of health-system pharmacy**, v. 63, n. 13, p. 1235-1243, 2006.

KLAVARIOTI, Maria; MANTZAVINOS, Dionissios; KASSINOS, Despo. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. **Environment International**, v. 35, n. 2, p. 402-417, 2009.

KLEINJANS, J.C.S; SCHOOTEN, F.J., Ecogenotoxicology: the evolving field, *Environm. Sci. Pharmacol.*, v. 11, p.173-9, 2002.

KOHANSKI, M. A; DWYER, D. J; COLLINS, J. J. How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 6, p. 423-435 2010

KOU, Q.-Y. et al. Recovery of streptomycin sulfate from the wastewater using foam fractionation coupled with adsorption separation for reusing sodium dodecyl sulfate. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**, v. 90, n. 5, p. 874–879, 2015.

KRESSE, H; BELSEY, M; ROVINI, H. The antibacterial drugs market. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, n. 1, p. 19-20 2007

LEWIS, K. Platforms for antibiotic discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 5, p. 371-387 2013.

LI, J. et al. Eggshell membrane-derived MgFe₂O₄ for pharmaceutical antibiotics removal and recovery from water. **Chemical Engineering Research and Design**, [s.d.].

LI, S.; YANG, Q.; YE, Y. Preparation of activated carbon from herbal residues and kinetics of cephalosporin antibiotic adsorption in wastewater. **BioResources**, v. 12, n. 2, p. 2768–2779, 2017.

LI, W. et al. Electrospun H₄SiW₁₂O₄₀/cellulose acetate composite nanofibrous membrane for photocatalytic degradation of tetracycline and methyl orange with different mechanism. **Carbohydrate Polymers**, v. 168, p. 153–162, 15 jul. 2017.

LIN, A. Y.-C. et al. O₃ and O₃/H₂O₂ treatment of sulfonamide and macrolide antibiotics in wastewater. **Journal of Hazardous Materials**, v. 171, n. 1–3, p. 452–458, 2009.

LINNINGER, A. A; CHAKRABORTY, A; COLBERG, R.D., Planning of waste reduction strategies under uncertainty, **Comp. Chem. Eng.**, v. 24, p. 1043-8, 2000.

LIU, M. et al. MCM-41 impregnated with A zeolite precursor: Synthesis, characterization and tetracycline antibiotics removal from aqueous solution. **Chemical Engineering Journal**, v. 223, p. 678–687, 1 maio 2013a.

LIU, S. et al. The degradation of tetracycline in a photo-electro-Fenton system. **Chemical Engineering Journal**, v. 231, p. 441–448, set. 2013b.

LUDKE, Menga; ANDRÉ, Marli E.D.A. **Pesquisa em educação: abordagens qualitativas**. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, v.989, p. 99, 1986.

MANCUSO, P. C.; DOS SANTOS, H. F. **Reúso de água**. São Paulo: Ed. Manole Ltda, 2003. 576p.

MARA, David Ducan. **Domestic wastewater. Treatment in developing countries**. London: EarthScan Routledge. p. 210, 2004.

MARATHE, N. P. et al. Limited Bacterial Diversity within a Treatment Plant Receiving Antibiotic-Containing Waste from Bulk Drug Production. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, 2016.

MARTINEZ, J. L. Recent advances on antibiotic resistance genes. **Molecular Genetics of Marine Organisms**. v. 10, p. 13 – 32, 2003.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, p.188-197, 2009.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e contexto - Enfermagem**. [online] v.17, n. 4, p.758-764, 2008. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em: 20/02/2017.

MIÈGE, C., CHOUBERT J; RIBEIRO, L; EUSÈBE, M; COQUERY, M. Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants—conception of a database and first results. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 5, p. 1721-1726, 2009.

MIERZWA, J.C; RODRIGUES, L .B.; SILVA, M. Manual de Conservação e Reúso de Água na Indústria. Rio de Janeiro: Divisão de Documentação e Normas – Biblioteca Sistema **FIRJAN**, 2007. Disponível em: <http://www.firjan.org.br/data/pages/2C908CE9215B0DC4012164A77509221B.htm> Acesso em: 12/01/2017.

MIERZWA, José Carlos; HESPANHOL, Ivanildo. **Água na indústria: uso racional e reúso**. São Paulo:Oficina de Textos, 2005.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. Rio de Janeiro: HUCITEC 11ª Ed. p. 269, 2008.

MIRANDA, C. D.; CASTILLO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. **Science Total Environment**. v. 224, p. 167, Dez. 1998

MONTEIRO, Sara C.; BOXALL, Alistair BA. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. In: **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**. Springer. New York, p. 53-154. 2010.

MORAES, Danielle Serra de Lima; JORDAO, Berenice Quinzani. Degradação de recursos hídricos e seus efeitos sobre a saúde humana. **Revista Saúde Pública[online]**. v. 36, n.3, p.370-374,2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000300018>.

MOTTA, S. **Introdução a Engenharia Ambiental**. Rio de Janeiro:ABES. 2ªEd. p. 419, 2003

MUJERIEGO, R; ASANO, T. Tratamento avançado em esgotos, água recuperada e reúso. **Water Sci. and Techn.**, v. 40, p. 1-9. 1999.

NAGEL-HASSEMER, M., CORAL, L. A., LAPOLLI, F. R., AMORIM, M. T. Processo UV/H₂O₂ como pós-tratamento para remoção de cor e polimento final em efluentes têxteis. **Química Nova**, v. 35, n. 5, p. 900-9004, 2012.

OLIVEIRA, A. S. **Tratamento de esgoto pelo sistema de lodos ativados no município de Ribeirão Preto, SP: avaliação da remoção de metais pesados**. p.176. Tese de Doutorado. Dissertação (Saúde Pública) –Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

OLIVEIRA, Maria Marly. **Como fazer pesquisa qualitativa**. Rio Janeiro: Vozes, p. 232, 2007.

OMS. Organização Mundial Da Saúde. **Reuse of effluents: methods of wastewater treatment and health safeguards (Technical Report Series number 517)**. Geneva, 1973. Disponível em: http://www.who.int/ageing/mulheres_saude.pdf. Acesso em 10/01/2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [OMS] **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Organização Mundial de Saúde [OMS]. Genebra: abr. 2014, p.257. 2014

PACHAURI, P. et al. Removal of amoxicillin in wastewater using adsorption by powdered and granular activated carbon and oxidation with hydrogen peroxide. **Nature Environment and Pollution Technology**, v. 8, n. 3, p. 481–488, 2009.

PASSOS, Ricardo Gomes. **Avaliação de desempenho de lagoas de estabilização por meio de dados de monitoramento e modelagem em Fluidodinâmica Computacional (CFD)**. p. 278. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos da UFMG. 2012. Disponível em <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUBD-92RJ35?show=full>. Acesso em: 20/01/2016

PEAK, N; KNAPP, C. W; YANG, R. K; HANFELT, M. M; SMITH, M. S; AGA, D. S; GRAHAM, D. W. Abundance of six tetracycline resistance genes in wastewater lagoons at cattle feedlots with different antibiotic use strategies. **Environmental Microbiology**. v. 9, n.1, p. 143 – 151, Jan. 2007.

PETROVIĆ, Mira; GONZALEZ, Susana; BARCELÓ, Damià. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 22, n. 10, p. 685-696, 2003.

PIMENTEL, Vitor Paiva; GOMES, Renata de Pinho; LANDIM, Andre Borges; MACIEL, Mauricio Bernhardt. O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 38, p. [173]-211, set. 2013

PRIYA, B. et al. Photocatalytic mineralization and degradation kinetics of ampicillin and oxytetracycline antibiotics using graphene sand composite and chitosan supported BiOCl. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 423, p. 400–413, 2016.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M; MOORE, P. K. Farmacologia. 6ª edição. **Rio de Janeiro: Guabunara, Koogan AS**, 2007

RIO DE JANEIRO. Decreto Nº 42.050 De 25 de Setembro de 2009. **Disciplina o procedimento de descentralização do licenciamento ambiental mediante a celebração de convênios com os municípios do estado do rio de janeiro, e dá outras providências.** Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2009.

RIO DE JANEIRO. Decreto Nº 44.820 de 02 de Junho de 2014. **Dispõe sobre o Sistema de Licenciamento Ambiental – SLAM.** Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2009.

RIO DE JANEIRO. Lei nº 7.424 de 24 de agosto de 2016. **Dispõe sobre obrigatoriedade da utilização de água de reúso pelos órgãos integrantes da administração pública estadual direta, das autarquias, das fundações instituídas ou mantidas pelo poder público, das empresas em cujo capital do estado do rio de janeiro tenha participação, bem como pelas demais entidades por ele controladas direta ou indiretamente.** Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2016.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado do Ambiente. Instituto Estadual do Ambiente. Comissão Estadual de Controle ambiental – CECA. Diretriz INEA DZ 205. R6. **Diretriz de controle de carga orgânica em efluentes líquidos de origem Industrial.** Aprovada pela Deliberação CECA nº 4887, de 25 de setembro de 2007. Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2007.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado do Ambiente. Instituto Estadual do Ambiente. Comissão Estadual de Controle ambiental – CECA. Diretriz INEA DZ 942. R7. **Diretriz do programa de autocontrole de efluentes líquidos - PROCON água.** Aprovada pela Deliberação CECA nº 1.995, de 10 de outubro de 1990. Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1991.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado do Ambiente. Instituto Estadual do Ambiente. Comissão Estadual de Controle ambiental – CECA. Norma Técnica INEA NT 202.R-10. **Critérios e padrões para lançamento de efluentes líquidos.** Aprovada pela Deliberação CECA nº 1007, de 04 de dezembro de 1986. Diário oficial do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1986.

SANDERSON, Hans; JOHNSON ,David J; REITSMA, Tamara; BRAIN, Richard A; WILSON, Christian J; SOLOMON, Keith R. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 39, n. 2, p. 158-183, 2004.

SANGION, Alessandro; GRAMATICA, Paola. Hazard of pharmaceuticals for aquatic environment: Prioritization by structural approaches and prediction of ecotoxicity. **Environment International**, v. 95, p. 131-143, 2016, Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.008>. Acesso em: 10/02/2017.

SANTOS, Emerson Costa dos; FERREIRA, Maria Alice. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. **Nexus Econômicos**.v. 6. n. 2. p. 95-120. Dez. 2012

SARAVANANE, R.; SUNDARARAMAN, S. Effect of loading rate and HRT on the removal of cephalosporin and their intermediates during the operation of a membrane bioreactor

treating pharmaceutical wastewater. **Environmental Technology**, v. 30, n. 10, p. 1017–1022, 2009.

SIDUSFARMA. **Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo. Mercado Farmacêutico – Brasil.** Disponível em: http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_indicadores. Acesso em 05/02/2017

SIRTORI, C. et al. Decontamination industrial pharmaceutical wastewater by combining solar photo-Fenton and biological treatment. **Water Research**, v. 43, n. 3, p. 661–668, 2009.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. v.8, n.1, p.102-106.2010.

TÉRCIO, Janson. **As aventuras de um sanitarista bandeirante**. Rio de Janeiro: ENSP, 2011. 152 p.

UNEP. United Nations Environment Programme. **Global Environment Outlook .GEO-2000**. Chapter One. Global Perspectives. Responses. Business and Industry. Disponível em: <http://www.unep.org/geo2000/english/0029.htm>. Acesso em 13.02.2017.

VASCONCELOS, O. M. S. R. **Degradação do antibiótico amoxicilina em efluente de indústria farmacêutica**. p. 120. Dissertação de Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Universidade Federal de Minas Gerais. 2011.

VON SPERLING, Marcos. **Princípios do Tratamento Biológico de Águas Residuárias – Lagoas de Estabilização**. Minas Gerais: ABES. v.3. p. 196, 1996.

WANG, F. et al. Removal of ciprofloxacin from aqueous solution by a magnetic chitosan grafted graphene oxide composite. **Journal of Molecular Liquids**, v. 222, p. 188–194, out. 2016.

WANG, J. et al. Fate of organic pollutants in a pilot-scale membrane bioreactor-nanofiltration membrane system at high water yield in antibiotic wastewater treatment. **Water Sci Technol**, v. 69, n. 4, p. 876–81, fev. 2014.

WANG, J. et al. Performance and fate of organics in a pilot MBR-NF for treating antibiotic production wastewater with recycling NF concentrate. **Chemosphere**, v. 121, p. 92–100, 2015.

WANG, Jianlong; WANG, Shizong. Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: a review. **Journal of Environmental Management**. v. 182, p. 620-640, 2016.

WATERS, M.D; SELKIRK, J.K; OLDEN, K., The impact of new technologies on human population studies, **Rev. Mut. Res.**, v. 544, p. 349-60, 2003

XING, Z.-P.; SUN, D.-Z. Treatment of antibiotic fermentation wastewater by combined polyferric sulfate coagulation, Fenton and sedimentation process. **Journal of Hazardous Materials**, v. 168, n. 2–3, p. 1264–1268, 2009.

YAO, H. et al. Experiment of gatifloxacin adsorption by sludge activated carbon. **Journal of Residuals Science and Technology**, v. 6, n. 4, p. 171–177, 2009.

YA-PING, Z. et al. Heterogeneous photo-assisted Fenton catalytic removal of tetracycline using Fe-Ce pillared bentonite. **Journal of Central South University**, v. 21, n. 1, p. 310–316, jan. 2014.

ZHANG, K. et al. Degradation Effect of Sulfa Antibiotics by Potassium Ferrate Combined with Ultrasound (Fe(VI)-US). **BioMed Research International**, v. 2, 2015.