

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE AMBIENTAL, DO TRABALHADOR E VIGILÂNCIA DAS  
EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA  
COORDENAÇÃO GERAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE AMBIENTAL  
PROGRAMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA QUALIDADE DA ÁGUA PARA CONSUMO  
HUMANO



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



# **Revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS Nº 2914/2011)**

## **Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem**

### **Substâncias Químicas – Fármacos e Desreguladores Endócrinos**

#### **Subsídios para Discussão e Orientações para Revisão**

**Abril 2020**

# **Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem**

## **Substâncias Químicas – Fármacos e Desreguladores Endócrinos**

### **Subsídios para Discussão e Orientações para Revisão da Portaria MS nº 2914 / 2011**

Prof. Emanuel Manfred F. Brandt | Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Prof. Sérgio Francisco de Aquino | Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Prof. Rafael Kopschitz X. Bastos | Universidade Federal de Viçosa (UFV)

#### **Colaboradores:**

Prof<sup>a</sup>. Sue Ellen Costa Bottrel | UFJF

Prof<sup>a</sup>. Renata de Oliveira Pereira | UFJF

Mariana Alves Correa | mestranda ProAmb/UFOP

Fernanda Bento Rosa Gomes | estudante graduação UFJF



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE: FÁRMACOS E DESREGULADORES ENDÓCRINOS.....</b>	<b>4</b>
<b>3. ARCABOUÇO LEGAL E NORMATIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>4. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS E OBTENÇÃO DOS VALORES-GUIA PARA FÁRMACOS E DESREGULADORES ENDÓCRINOS EM ÁGUA DE CONSUMO HUMANO .....</b>	<b>9</b>
<b>5. OCORRÊNCIA EM MANANCIAS DE ABASTECIMENTO E EM ÁGUA TRATADA E EXPOSIÇÃO VIA CONSUMO DE ÁGUA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. DIRETRIZES PARA REVISÃO DO PADRÃO DE POTABILIDADE.....</b>	<b>61</b>
<b>7. ENCAMINHAMENTOS DEFINIDOS PELO GT QUÍMICOS .....</b>	<b>78</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE A – ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS RESULTADOS DA PESQUISA COORDENADA PELA UFOP .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO B – SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS DE OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E DESREGULADORES ENDÓCRINOS EM ÁGUA NATURAL E TRATADA EM OUTROS PAÍSES .....</b>	<b>110</b>

## 1. Introdução

Esta publicação compõe uma série de estudos / documentos técnicos de suporte ao processo de revisão do Anexo XX da Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017 do Ministério da Saúde (antiga Portaria MS nº 2914/2011), doravante referida apenas como PRC nº 5/2017.

Apresentam-se aqui informações com vistas à discussão do padrão de potabilidade de compostos orgânicos com potencial risco à saúde classificados como ‘fármacos’ ou ‘desreguladores endócrinos’. Mais especificamente, são apresentados os critérios adotados para a seleção de compostos dessas classes candidatos a compor o padrão de potabilidade.

De início foram considerados 56 compostos classificados como fármacos ou desreguladores endócrinos que possuem elevada comercialização no Brasil e/ou que tem sido detectados/quantificados em mananciais de abastecimento e água tratada do País. Desse rol inicial de compostos, 7 foram selecionados para detalhamento por apresentarem maior risco à saúde da população brasileira, considerando o binômio toxicidade e exposição. Tal detalhamento foi feito levantando-se em consideração as seguintes informações: (i) principais usos das substâncias e fontes de contaminação da água; (ii) ocorrência em mananciais de abastecimento de água e em água tratada e distribuída para consumo humano, com especial atenção à realidade brasileira; (iii) dinâmica ambiental da substância; (iv) métodos de análise laboratorial e limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ); (v) remoção no tratamento de água; (vi) aspectos toxicológicos.

Via de regra, há poucas informações sobre fármacos e desreguladores endócrinos nas normas e documentos de apoio que têm sido utilizados no processo de revisão da PRC nº 5/2017. Dessa forma, o detalhamento feito para as substâncias elencadas foi baseado em publicações científicas nacionais e internacionais, nos documentos chancelados pela OMS intitulados *Pharmaceuticals in Drinking Water*<sup>1</sup> e *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*<sup>2</sup>, e no documento do Governo Australiano intitulado *Australian Guidelines for Water Recycling – Augmentation of Drinking Water Supplies*<sup>3</sup>. Em relação aos aspectos de toxicidade, recorreu-se

---

<sup>1</sup> World Health Organization (2012). *Pharmaceuticals in Drinking Water*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150208 5.

<sup>2</sup> World Health Organization (2012). *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. BERGMAN, Å.; HEINDEL, J. J.; JOBLING, S.; KIDD, K. A.; ZOELLER, R. T. (eds.) United Nations Environment Programme and the World Health Organization, p. 260.

<sup>3</sup> EPHC/NRMMC/AHMC (2008). *Australian Guidelines for Water Recycling: Augmentation of Drinking Water Supplies*. May, 2008. A publication of the Environment Protection and Heritage Council, the National Health and Medical Research Council and the Natural Resource Management Ministerial Council. Web copy: ISBN 1 921173 19 X. Print copy: ISBN 1 921173 20 3.

a publicações científicas e também a informações sistematizadas por organismos internacionais, tais como: ATSDR – *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>), IRIS - *Integrated Risk Information System* da USEPA (<http://www.epa.gov/IRIS/>), ITER - *International Toxicity Estimates for Risk* (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?iter>). Adicionalmente, especificamente em relação à carcinogenicidade, recorreu-se à classificação efetuada pela IARC - *International Agency for Research on Cancer* (<http://monographs.iarc.fr/>), e USEPA (2005).

Cabe esclarecer que este documento inclui as propostas originalmente preparadas por integrantes do Grupo Técnico Coordenador da revisão do Tema 2 (os autores do documento) para seleção de compostos classificados como fármacos ou desreguladores endócrinos, submetidas à deliberação do Grupo de Trabalho responsável pela elaboração da Minuta para revisão do padrão de potabilidade de substâncias químicas. Por fim são apresentados, ainda, os encaminhamentos definidos no “GT Químicos”.

Por fim, foram selecionados, dentre os 231 compostos, aqueles candidatos a compor o padrão de potabilidade, conforme critérios detalhados a seguir.

## **2. Contaminantes de Preocupação Emergente: Fármacos e Desreguladores Endócrinos**

Há quase três décadas o monitoramento ambiental dos denominados “microcontaminantes orgânicos” vem recebendo grande atenção da comunidade científica devido aos indícios de toxicidade aquática, genotoxicidade, perturbação endócrina, indução de resistência a antimicrobianos, dentre outros. O termo microcontaminantes é usado pelo fato desses compostos serem normalmente encontrados em concentrações traço, na ordem de  $\mu\text{g/L}$  a  $\text{ng/L}$ , nos ambientes aquáticos e outras matrizes ambientais. Nesse grupo de contaminantes estão incluídos fármacos de diversas classes (p. ex.: analgésicos, antibióticos, antilipêmicos, anti-inflamatórios, anticoncepcionais), substâncias utilizadas em produtos de limpeza e higiene pessoal (p. ex.: surfactantes como os alquilfenóis etoxilados, fragrâncias como a tonalid e antissépticos como o triclosan), além de hormônios naturais e/ou sintéticos excretados por humanos e outros animais (p. ex.: estrona, estradiol, estriol, etinilestradiol). A Tabela 2.1 mostra os principais grupos/classes de compostos classificados como microcontaminantes orgânicos.

Pelo fato de não haver consenso ou evidências suficientes sobre os efeitos adversos causados ao ambiente ou à saúde humana, a maioria desses compostos não faz parte de normas ambientais ou padrões de potabilidade da água de consumo humano, sendo por isso denominados “contaminantes de preocupação emergente” (CEC – do inglês *contaminants of*

*emerging concern*). Um CEC específico deve permanecer “emergente” enquanto houver escassez de informações na literatura científica sobre os problemas potenciais que ele possa causar (SAUVÉ e DESROSIERS, 2014). Vale enfatizar que, para muitos microcontaminantes, o que é emergente é a preocupação com os seus efeitos ambientais, e não o poluente em si. Exemplos disso são os alquilfenóis etoxilados (APEO), que têm sido usados por mais de 70 anos em diversos produtos, principalmente de limpeza; e os hormônios estrogênicos (p. ex.: estradiol), que são naturalmente excretados pelos humanos. A preocupação emergente é, em parte, devido ao avanço nas metodologias analíticas, com aprimoramento de técnicas de extração e concentração de analitos associada ao uso de cromatografia acoplada à espectrometria de massas, que viabilizam a detecção de compostos orgânicos em matrizes complexas e sua quantificação em baixíssimas concentrações, da ordem de nanogramas por litro (ng/L ou 1 parte por trilhão, ppt) a picogramas por litro (pg/L ou 1 parte por quadrilhão, ppq). Em outras palavras, o limiar que define a ‘presença’ ou ‘ausência’ de compostos orgânicos em amostras ambientais tem sido paulatinamente reduzido, o que leva pesquisadores a indagar se a presença, em água, de contaminantes até então não detectados nesta matriz representa risco à saúde humana.

**Tabela 2.1** – Grupos/classes de alguns microcontaminantes orgânicos.

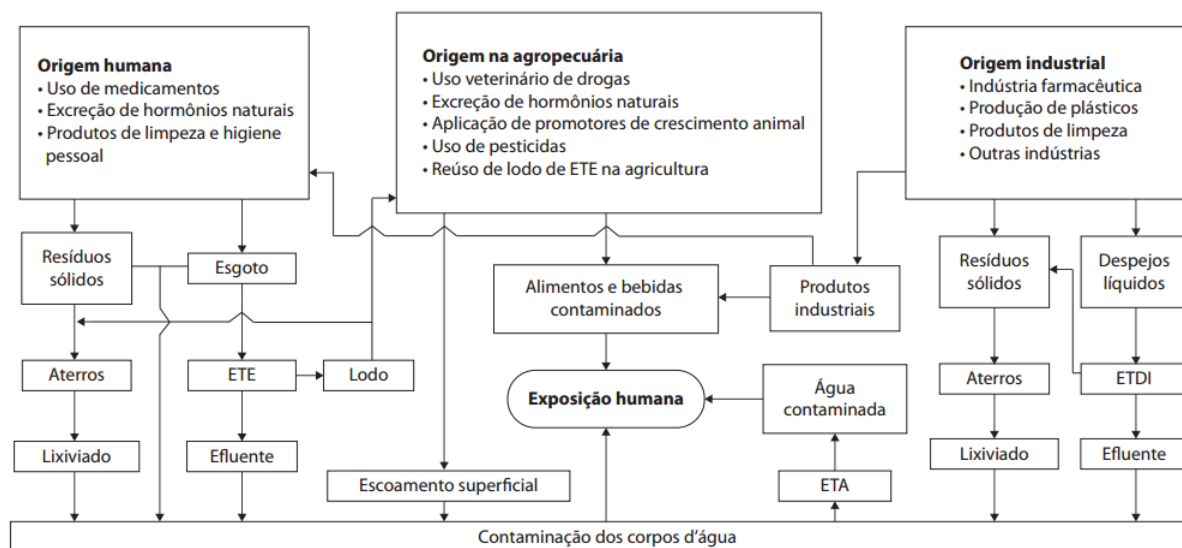
	<b>Grupo/classe de compostos</b>	<b>Exemplos de compostos</b>
<b>Fármacos</b>	Antibióticos humanos e veterinários	trimetoprima, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazol, cloranfenicol, amoxicilina
	Analgésicos e anti-inflamatórios	ibuprofeno, diclofenaco, fenoprofeno, acetaminofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico, fluoxetina, cetoprofeno, indometacina, paracetamol
	Drogas psiquiátricas	diazepam, carbamazepina, primidona, salbutamol
	Reguladores lipídicos	ácido clofibrato, bezafibrato, ácido fenofibrato, etofibrato, gemfibrozil
	Beta-bloqueadores	metoprolol, propranolol, timolol, sotalol, atenolol
	Contrastes de raio-X	iopromida, iopamidol, diatrizoato
<b>Produtos de higiene pessoal</b>	Fragrâncias	nitro compostos, acetofenona, celestolida
	Bronzeadores	benzofenona, cânfora, metilbenzilideno
	Repelentes de insetos	N, N-dietiltoluamida
	Antissépticos	triclosan, clorofeno
<b>Desreguladores endócrinos</b>	Produtos químicos industriais	alquilfenóis, ftalatos, bisfenol-A, retardantes de chama bromados (PBDEs), surfactantes e antiaderentes (ácido perfluoro octanóico – PFOA; ácido perfluoro octanossulfônico - PFOS)
	Hormônios e esteroides	estradiol, estrona, estriol, etinilestradiol, dietilestilbestrol
	Pesticidas	PCP (pentaclorofenol), atrazina, DBCP (dibromocloropropano), lindano

Alguns CEC, como o fármaco etinilestradiol, o plastificante bisfenol-A e o surfactante nonilfenol têm a propriedade de mimetizar hormônios estrogênicos e alterar o funcionamento do sistema endócrino, sendo, por isso, chamados de “desreguladores endócrinos” (ou ainda perturbadores endócrinos, disruptores endócrinos, agentes hormonalmente ativos). De acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA), os desreguladores endócrinos podem ser definidos como agentes exógenos, que mesmo em concentrações-traço, possuem a capacidade de interferir na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais, responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e comportamento dos organismos (USEPA, 2010).

Há comprovação de que os desreguladores endócrinos podem acarretar diversos efeitos prejudiciais à fauna aquática (ex. peixes, anfíbios), podendo propiciar danos morfológicos, metabólicos e alterações sexuais (SANTOS, 2011; WHO, 2012a). Dentre tais alterações, são relatados efeitos em peixes tais quais danos na produção de esperma e feminização de machos; declínio na capacidade de reprodução; e até danos à prole (PANTER et al., 2000; ROBINSON et al., 2003). Os peixes atuam como importantes indicadores de potenciais efeitos de desregulação endócrina, principalmente nos aspectos ligados à fisiologia reprodutiva, pois seu sistema reprodutivo é regulado por estrogênios similares aos dos mamíferos. Em razão disso, suspeita-se que os desreguladores endócrinos também possam causar efeitos adversos nos sistemas reprodutivo, neurológico e imunológico de humanos, especialmente em organismos com o sistema endócrino em desenvolvimento, como fetos e recém-nascidos (WHO, 2012). Como consequência da desestabilização do sistema endócrino, são observadas, no organismo exposto, alterações bioquímicas e histopatológicas em diversos órgãos (ex. fígado, gônadas e rins), modificações no processo reprodutivo e no desenvolvimento, mudanças comportamentais, entre outras (CUNHA *et al.*, 2016).

As fontes de contaminação dos corpos d’água e exposição de seres humanos aos CEC podem ser apreendidas da Figura 2.1. A literatura mostra que os esgotos domésticos representam uma importante rota de contaminação ambiental pelos CEC, que podem estar presentes nas águas cinzas (derivadas dos chuveiros, lavatórios e lavanderias) e negras (excretas de indivíduos contendo medicamentos de uso oral e hormônios naturais; descarte, nas instalações sanitárias, de medicamentos e produtos químicos não usados ou com prazos de validade expirados) (TERNES *et al.*, 2004; WHO, 2012b). Considerando a prevalência dos CEC nos esgotos domésticos, apenas uma pequena fração de tais compostos é removida satisfatoriamente nos sistemas de tratamento de esgoto ditos convencionais (que empregam processos biológicos), atingindo, portanto, os corpos d’água (AQUINO *et al.*, 2013; BRANDT *et al.*, 2013). Outro aspecto

que certamente contribui para a ocorrência dos CEC nos corpos d'água, principalmente no nosso país, é a baixa cobertura de coleta e tratamento de esgoto. Nota-se ainda a contribuição dos efluentes hospitalares e industriais, a disposição de resíduos sólidos e da agropecuária para o aporte de CEC aos cursos d'água (TERNES *et al.*, 2004).



ETE e ETDI: Estações de Tratamento de Esgoto e de Despejos Industriais; ETA: Estação de Tratamento de Água

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

**Figura 2.1** – Rotas de contaminação e exposição humana aos contaminantes de preocupação emergente (CEC).

### 3. Arcabouço legal e normativo

Do ponto de vista ecológico, alguns fármacos, produtos de limpeza e higiene pessoal ou estrógenos naturais têm sido associados a diversos impactos em diferentes níveis tróficos e compartimentos ambientais (GINEBREDA *et al.*, 2016). Em consequência disso, em 2012 a Comissão Europeia apresentou um documento com proposta para alteração das Diretivas 2000/60/EC e 2008/105/EC (*European Water Framework Directives*), no que diz respeito à listagem das substâncias prioritárias na gestão dos recursos hídricos da União Europeia (UNIÃO EUROPEIA, 2012). Nesse documento, foi proposta a inclusão do anti-inflamatório diclofenaco (DCF) e dos hormônios 17-beta-estradiol (E2) e 17-alfa-etinilestradiol (EE2), sugerindo-se os seguintes valores-limite (em termos de média anual) para proteção da biota aquática em águas superficiais dos países membros da União Europeia: 100 ng/L para o DCF, 0,4 ng/L para o E2 e 0,035 ng/L para o EE2 (UNIÃO EUROPEIA, 2012).

Entretanto, em 2013, por meio da Diretiva 2013/39/EC, a Comissão do Meio Ambiente do Parlamento Europeu não aprovou a inclusão dos valores-limite (*Environmental Quality Standards*) para esses CEC, mas determinou que tais compostos deveriam ser inseridos em uma



lista de vigilância (*Watch List*) com a finalidade de se obter dados de monitoramento para subsidiar a determinação de valores máximos permitidos (VMP) adequados, face aos riscos que esses compostos constituem (UNIÃO EUROPEIA, 2013).

A primeira lista de vigilância (*1st Watch List*) foi publicada em 2015, abrangendo dez CEC ou grupos de compostos, sendo eles: i) hormônios naturais (17-beta-estradiol e estrona); ii) hormônio sintético (17-alfa-etinilestradiol); iii) antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina e azitromicina); iv) anti-inflamatório (diclofenaco); v) herbicida do grupo tiocarbamato (trialato); vi) herbicida do grupo oxadiazolona (oxadiazona); vii) pesticida do grupo carbamato (metiocarbe); viii) inseticidas do grupo dos neonicotinoides (ilmidacloprida, tiaclopride, tiametoxam, clotianidina, acetamiprida); ix) composto usado em protetores solares (metoxicinamato de octila); e x) composto de uso industrial (di-terc-butil metil fenol).

Em 2018, a Comissão Europeia conclui que cinco compostos deveriam ser removidos da lista de vigilância (diclofenaco, oxadiazona, trialato, metoxicinamato de octila e di-terc-butil metil fenol), uma vez que já existiam dados de monitoramento suficientes que demonstravam a baixa ocorrência em corpos hídricos; e propôs ainda a inclusão de três novos compostos (os antibióticos amoxicilina e ciprofloxacina, e o inseticida metaflumizona), perfazendo oito CEC ou grupos de compostos (UNIÃO EUROPEIA, 2018).

Adicionalmente, a Comissão Europeia pretende implementar o artigo 8º-C da Diretiva 2008/105/UE, alterada pela Diretiva 2013/39/UE, segundo o qual a abordagem estratégica sobre a temática deve incluir propostas de tornar mais rigorosos os procedimentos para inserção dos medicamentos no mercado, a fim de reduzir os seus impactos ambientais. Nesse sentido, a Comissão Europeia deve propor medidas no âmbito dos Estados Membros que recomendem a redução das descargas, emissões e aporte dos fármacos no meio aquático.

Cabe notar que, até onde é de nosso conhecimento, nenhum país atualmente possui regulamentação estabelecendo concentrações-limite em água destinada ao consumo humano para os fármacos, produtos de limpeza e higiene pessoal ou estrógenos naturais. A Austrália talvez seja o único país que considere valores-guia para alguns desses CEC, embora os apresente somente no contexto de reuso de água para abastecimento humano (*Australian Guidelines for Water Recycling – Augmentation of Drinking Water Supplies*) (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008). Cabe notar que, na Austrália, tanto o padrão de potabilidade da água (*Australian Drinking Water Guidelines*) (NHMRC/NRMMC, 2018), quanto o padrão de reuso de água (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008), não são mandatórios, sendo apresentados na forma de valores-guia que precisam ser avaliados sob a ótica da diversidade de fatores regionais ou locais e levar em conta questões

econômicas, políticas e culturais, incluindo as expectativas dos consumidores, a disposição e a capacidade de pagamento.

Nesse contexto, o guia de reuso de água australiano (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008) discute os efeitos dos desreguladores endócrinos, fármacos, produtos de limpeza e higiene pessoal com mais detalhes e apresenta valores-guia, baseados em riscos à saúde humana, para diversos CEC, dentre os quais figuram 84 fármacos e metabólitos (28 antibióticos, 9 anti-inflamatórios, 7 beta bloqueadores, 12 hormônios e 28 de outras classes), 7 fragrâncias e 42 compostos químicos de uma miscelânea que inclui os ésteres ftálicos (ou ftalatos) e alquilfenóis, reconhecidos desreguladores endócrinos.

Nos EUA, em 2016, a USEPA publicou a quarta lista de candidatos a contaminantes - CCL-4 (*Contaminant Candidate List*), arrolando contaminantes químicos e microbiológicos que atualmente não fazem parte do padrão de potabilidade da água de consumo humano do país (*National Primary Drinking Water Regulation*), mas que podem ocorrer em sistemas públicos de abastecimento de água e, portanto, são candidatos à regulamentação futura (USEPA, 2016). Na CCL-4, que contém 97 compostos ou grupos químicos, são listados 13 compostos que são utilizados em fármacos ou produtos de limpeza e higiene pessoal. São eles os compostos estrogênicos 17-alfa-estradiol, 17-beta-estradiol, estriol, estrona, 17-alfa-etinilestradiol, mestranol, equilenina, equilina e noretindrona; o antibiótico eritromicina; os solventes N-metil-2-pirrolidona e 2-metoxietanol; e o surfactante nonilfenol (USEPA, 2016). Atualmente a USEPA está elaborando a quinta lista de candidatos a contaminantes (CCL-5), e as contribuições da consulta pública realizada estão em avaliação. Por isso ainda não há informações sobre a inclusão de novos CEC ou exclusão de CEC da CCL-4 na lista em construção.

#### **4. Aspectos toxicológicos e obtenção dos valores-guia para fármacos e desreguladores endócrinos em água de consumo humano**

##### **4.1. Seleção dos compostos**

Conforme já discutido, o termo CEC refere-se a uma grande variedade de compostos, a exemplo de fármacos de diversas classes, hormônios, substâncias utilizadas em produtos de limpeza e higiene pessoal, entre outros. Nesse viés, considerando que centenas de compostos compõem essa categoria, faz-se necessário, na definição dos padrões de potabilidade da água de consumo humano, estabelecer o real nível de preocupação ou relevância de forma a priorizar os CEC a serem avaliados pelos agentes reguladores, tomadores de decisão. Diferentes critérios podem ser utilizados na triagem para definição dos CEC prioritários para uma avaliação de risco: nível de toxicidade; ocorrência ambiental e em água de consumo humano; informações de mercado

sobre vendas e consumo (p. ex.: número de prescrições de medicamentos); predição/modelagem da ocorrência baseada na dinâmica ambiental (SANTOS e NARDOCCI, 2019) dos compostos; ou mesmo uma análise integrada que combia esses critérios.

Neste documento, a priorização dos CEC foi feita considerando-se inicialmente informações relacionadas ao termo 'exposição' do binômio utilizado para avaliação de risco. Na composição da primeira lista de CEC prioritários, consideraram-se os seguintes critérios:

- 1) Ocorrência em águas superficiais/subterrâneas e de consumo humano: compostos quantificados em águas naturais e tratadas (saída das ETA) do Brasil foram selecionados para compor a listagem de CEC prioritários. Para isso, foram compilados os trabalhos publicados na literatura (MACHADO *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017; REIS *et al.*, 2019) e resultados de pesquisas coordenadas pelos autores deste documento. As informações sobre a ocorrência dos CEC são apresentadas no item 5 deste documento.
- 2) Dados do mercado farmacêutico no Brasil: fármacos elencados no ranking de vendas do Brasil também foram selecionados para compor a listagem de CEC prioritários. A Tabela 4.1 mostra o ranking brasileiro com os princípios ativos e associações de princípios ativos mais vendidos (venda livre e controlada) extraído do "Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2017" (ANVISA, 2018). Para o caso específico dos antibióticos (que possuem venda controlada), utilizou-se ainda outra compilação de dados da ANVISA, feita por Castro *et al.* (no prelo), que inclui a dispensação apenas de antibióticos em farmácias e drogarias privadas (Figura 4.1).

Para os CEC prioritários arrolados na primeira lista foi feita uma avaliação de risco (cálculo da margem de exposição da população brasileira, conforme detalhado nos itens subsequentes). A partir da avaliação de risco, foi gerada uma segunda lista de CEC candidatos a compor o padrão de potabilidade, em que as informações sobre os compostos foram detalhadas individualmente.

Depreende-se da Tabela 4.1 que dentre os fármacos mais vendidos no nosso País, cinco são princípios ativos indicados para tratamento da hipertensão, que é uma das principais causas do infarto e de outras doenças do coração. Também foram incluídos na primeira lista de CEC prioritários os seis antibióticos mais consumidos no Brasil (Figura 4.1).

Todavia, vale a ressalva de que os dados do mercado farmacêutico não representam o volume total de princípios ativos vendidos (p. ex.: toneladas de princípios ativos), mas apenas o total de unidades de medicamentos vendidos contendo certos princípios ativos. Dessa forma, como as dosagens de princípios ativos são diferentes entre os medicamentos, do ponto de vista da ocorrência de fármacos em água, os dados do mercado farmacêutico devem ser utilizados com

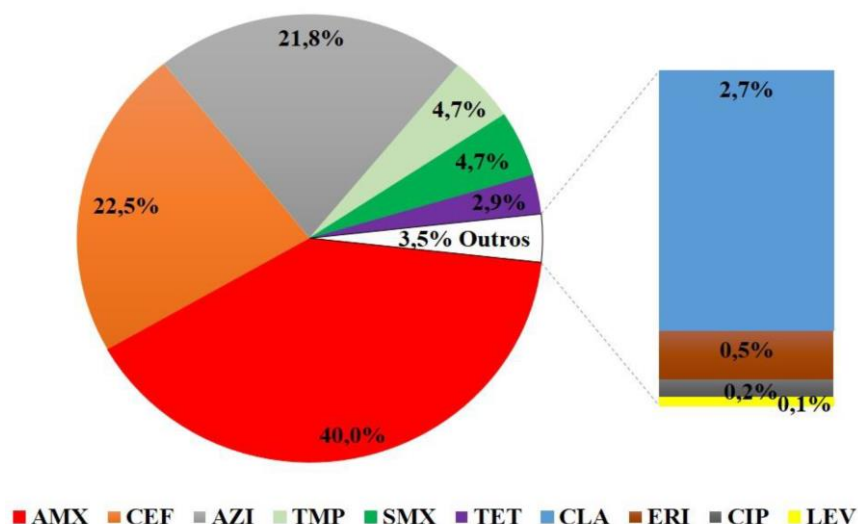
cautela, apenas como informação adicional na definição de CEC prioritários para a avaliação de risco. Outro ponto importante é o fato de que vários medicamentos não são contabilizados no ranking de vendas por serem distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

De qualquer forma, os dados disponíveis sobre o mercado farmacêutico brasileiro (Tabela 4.1 e Figura 4.1) e sobre a ocorrência de CEC em águas brasileiras (ver item 5), subsidiaram a elaboração da primeira lista de CEC prioritários (Tabela 4.2). Conforme pode ser observado na Tabela 4.2, para alguns fármacos listados entre os mais vendidos no País não foram encontradas informações sobre seu monitoramento em águas do Brasil. Há ainda fármacos monitorados no Brasil e não elencados no ranking de vendas; ou elencados como mais vendidos e cuja concentração nos estudos de monitoramento foram inferiores aos limites de detecção/quantificação dos métodos analíticos utilizados. Como por exemplo, amoxicilina, atenolol, claritromicina e omeprazol, estão entre os mais vendidos no País e, apesar disso, não foram detectados/quantificados em água bruta e/ou tratada em estudos sobre a sua ocorrência no Brasil.

**Tabela 4.1** – Ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas no Brasil.

Ranking	Princípio ativo	Apresentações comercializadas
1º	Cloreto de sódio	Maior do que 250 milhões
2º	Losartana potássica	Entre 150 milhões e 250 milhões
3º	Dipirona	Entre 100 milhões e 150 milhões
4º	Cloridrato de metformina	Entre 100 milhões e 150 milhões
5º	Hidroclorotiazida	Entre 50 milhões e 100 milhões
6º	Paracetamol	Entre 50 milhões e 100 milhões
7º	Ibuprofeno	Entre 50 milhões e 100 milhões
8º	Levonorgestrel; etinilestradiol	Entre 50 milhões e 100 milhões
9º	Levotiroxina sódica	Entre 50 milhões e 100 milhões
10º	Nimesulida	Entre 50 milhões e 100 milhões
11º	Cloridrato de nafazolina	Entre 50 milhões e 100 milhões
12º	Atenolol	Entre 50 milhões e 100 milhões
13º	Citrato de sildenafil	Entre 50 milhões e 100 milhões
14º	Maleato de enalapril	Entre 25 milhões e 50 milhões
15º	Paracetamol; diclofenaco sódico	Entre 25 milhões e 50 milhões
16º	Sinvastatina	Entre 25 milhões e 50 milhões
17º	Omeprazol	Entre 25 milhões e 50 milhões
18º	Albendazol	Entre 25 milhões e 50 milhões
19º	Besilato de anlodipino	Entre 25 milhões e 50 milhões
20º	Clonazepam	Entre 25 milhões e 50 milhões

Fonte: ANVISA (2018)



**Fonte:** Castro *et al.* (no prelo). AMX: amoxicilina; CEF: Cefalexina; AZI: Azitromicina; TMP: Trimetropina; SMX: Sulfametoxazol; TET: Tetraciclina; CLA: Claritromicina; ERI: Eritromicina; CIP: Ciprofloxacina; LEV: Levofloxacina.

**Figura 4.1** – Dados da ANVISA sobre os dez antibióticos mais consumidos no Brasil entre os anos de 2013-2016.

**Tabela 4.2** – Contaminantes de preocupação emergente (CEC) selecionados para avaliação de risco.

Composto	Classe	Motivo da seleção	
		Ocorrência nas águas do Brasil	Fármacos mais vendidos no Brasil
1 17- beta-estradiol	Hormônio natural	x	
2 17-alfa-etinilestradiol	Hormônio sintético	x	x
3 Aciclovir	Antiviral	x	
4 Ácido acetilsalicílico	Analgésico	x	
5 Albendazol	Antiparasita		x
6 Amoxicilina	Antibiótico		x
7 Atenolol	Anti-hipertensivo		x
8 Atorvastatina	Antilipêmico	x	
9 Azitromicina	Antibiótico		x
10 Besilato de anlodipino	Anti-hipertensivo		x
11 Betametasona	Anti-inflamatório	x	
12 Bezafibrato	Antilipêmico	x	
13 Bisfenol A	Insumo químico	x	
14 Cefalexina	Antibiótico	x	x
15 Cimetidina	Antiulceroso	x	
16 Ciprofloxacina	Antibiótico	x	
17 Claritromicina	Antibiótico		x
18 Clonazepam	Ansiolítico		x

**Tabela 4.2** – Contaminantes de preocupação emergente (CEC) selecionados para avaliação de risco (continuação).

	Composto	Classe	Motivo da seleção	
			Ocorrência nas águas do Brasil	Fármacos mais vendidos no Brasil
19	Dexametasona	Anti-inflamatório	x	
20	Diclofenaco	Anti-inflamatório	x	x
21	Diltiazem	Anti-hipertensivo	x	
22	Dipirona	Analgésico		x
23	Enalapril	Anti-hipertensivo		x
24	Enoxacino	Antibiótico	x	
25	Enrofloxacina	Antibiótico	x	
26	Estriol	Hormônio natural	x	
27	Estrona	Hormônio natural	x	
28	Fluconazol	Antifúngico	x	
29	Genfibrozila	Antilipêmico	x	
30	Hidroclorotiazida	Anti-hipertensivo		x
31	Ibuprofeno	Anti-inflamatório	x	x
32	Ketoprofeno	Anti-inflamatório	x	
33	Levonorgestrel	Hormônio sintético	x	x
34	Levotiroxina	Hormônio sintético		x
35	Linezolida	Antibiótico	x	
36	Loratadina	Anti-histamínico	x	
37	Losartana	Anti-hipertensivo	x	x
38	Metformina	Antidiabético	x	x
39	Nafazolina	Vasoconstritor		x
40	Naproxeno	Anti-inflamatório	x	
41	Nimesulida	Anti-inflamatório		x
42	Nonilfenol	Insumo químico	x	
43	Norfloxacina	Antibiótico	x	
44	Octilfenol	Insumo químico	x	
45	Omeprazol	Antiulceroso		x
46	Paracetamol/Acetaminofeno	Analgésico	x	x
47	Prednisona	Anti-inflamatório	x	
48	Prometazina	Anti-histamínico	x	
49	Propranolol	Anti-hipertensivo	x	
50	Ranitidina	Antiulceroso	x	
51	Sildenafil	Controle disfunção erétil		x
52	Sinvastatina	Antilipêmico		x
53	Sulfametoxazol	Antibiótico	x	x
54	Tetraciclina	Antibiótico	x	x
55	Triclosan	Antisséptico	x	
56	Trimetoprima	Antibiótico	x	x

## 4.2. Abordagem metodológica

No estabelecimento de valores-guia ou valores máximos permitidos (VMP) para compostos químicos em água de consumo humano, os riscos toleráveis são tipicamente avaliados com base nos efeitos críticos observados em estudos dose-resposta com animais ou humanos (epidemiológicos), em geral considerando-se as doses mais altas que não causaram efeitos adversos (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*). Ainda, são considerados fatores de segurança (ou de incerteza - FI) e de proporção da ingestão tolerável pela via da água. Para compostos carcinogênicos, os valores-guia ou VMP são tipicamente baseados em extrapolações dos estudos dose-resposta, em que são estabelecidas as doses correspondentes aos riscos adicionais de câncer na população<sup>4</sup>. Essa abordagem de avaliação quantitativa de risco químico (AQRQ) também foi utilizada para o estabelecimento de valores-guia (potenciais VMP) para os CEC, entretanto uma abordagem adicional balizada na dose terapêutica foi utilizada para o caso dos fármacos.

Há vários fármacos no mercado e novos produtos são continuamente desenvolvidos e liberados para comercialização, de forma que tais compostos são extensivamente estudados em termos de riscos à saúde humana. Eles são rigorosamente testados em relação à segurança para o uso proposto antes de serem liberados e há programas vigentes para reportar e monitorar seus efeitos adversos à saúde humana. No entanto, vários dados são confidenciais e indisponíveis para o estabelecimento de valores-guia na água de consumo humano. Por outro lado, a farmacologia e as doses terapêuticas dos fármacos podem ser facilmente encontradas nas informações apresentadas pelos fabricantes ou nas farmacopeias.

De forma geral, para a maioria dos fármacos as doses causadoras de toxicidade são muito superiores às doses utilizadas para fins terapêuticos (WHO, 2012b). Na aplicação da AQRQ, muitos estudos toxicológicos disponíveis na literatura e desenvolvidos com os fármacos levam a valores-guia na água potável superiores à menor dose terapêutica do medicamento. Nesse sentido, vários autores utilizam as menores doses terapêuticas diárias como base para a AQRQ de fármacos na água de consumo humano (SCHWAB *et al.*, 2005; BLANSET *et al.*, 2007; DEFRA, 2007; VERSTEEGH *et al.*, 2007; EPHC/NRMMC/AHMC, 2008; AWWA, 2008; CUNNINGHAM *et al.*, 2009). Nesses casos, os valores-guia para os diversos CEC são calculados de acordo com a Equação 1, sendo importante ressaltar que, para a realidade brasileira, utiliza-se o peso médio corpóreo da população igual a 60 kg e o consumo médio diário de água igual a 2 L.

---

<sup>4</sup> Ver documento Revisão da Portaria MS nº 2914/2011. Tema II - Padrão de Potabilidade e Planos de Amostragem. Fundamentação e Linhas Norteadoras.

$$\text{Valor guia } (\mu\text{g/L}) = \frac{\text{IDT } (\mu\text{g/kg/d}) \times \text{PC}(\text{kg}) \times \text{FA}}{\text{V}(\text{L/d})} \quad (\text{Equação 1})$$

Em que:

IDT – ingestão diária tolerável ( $\mu\text{g/kg/d}$ )

IDT = menor dose terapêutica diária – MDTD ( $\text{mg/d}$ )/[fator de incerteza – FI  $\times$  PC (kg)]

PC – peso corpóreo (60 kg para o caso da população brasileira)

FA – fator de alocação (proporção da IDT atribuída à ingestão de água, variável em função do CEC)

V - consumo de água médio diário (2 L/d para o caso da população brasileira)

Vale notar que, para os cálculos dos valores-guia para os fármacos, as menores doses terapêuticas diárias são divididas por um fator de incerteza (FI) que proporcione garantia razoável de que os efeitos, farmacológicos ou tóxicos, sejam improváveis. Neste documento, para derivação dos FI aplicados às menores doses terapêuticas diárias, utilizou-se a mesma abordagem adotada pelo Guia Australiano de Reuso de Água para Abastecimento Humano (*Australian Guidelines for Water Recycling – Augmentation of Drinking Water Supplies*) (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008), embora outros autores tenham utilizados fatores de incerteza menores (menos conservadores), variando de 22 a 500 (SCHWAB *et al.*, 2005; BLANSET *et al.*, 2007; VERSTEEGH *et al.*, 2007; CUNNINGHAM *et al.*, 2009).

A abordagem utilizada neste documento para derivação de FI aplicados às menores doses terapêuticas diárias dos fármacos considerou, na maioria das vezes, a aplicação de um fator de 1.000, a saber:

- a) 10 para diferenças na resposta entre seres humanos, incluindo indivíduos sensíveis (variação intraespécie);
- b) 10 para proteção de subgrupos sensíveis, incluindo crianças e bebês;
- c) 10 pelo fato da dose terapêutica diária mais baixa não ser um nível sem efeitos, ou seja, a abordagem é semelhante à aplicação de LOAEL (menor nível com efeito adverso observado) em vez de NOAEL (nível de efeito adverso não observado).

Para fármacos citotóxicos, um fator de segurança adicional de 10 foi aplicado, uma vez que deve-se considerar um nível mais alto de toxicidade associado a esses compostos. Além disso, aplicou-se um fator adicional de 10 para os desreguladores endócrinos sob a alegação de que efeitos potenciais sobre a função hormonal e fertilidade são indesejados naqueles que não estão sendo tratados com o medicamento (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008).



No tocante aos valores de fator de alocação (FA) da ingestão diária tolerável (IDT) de fármacos em água, foram adotados valores diferentes a depender do uso autorizado do medicamento, conforme abordagem do Guia Australiano de Reuso de Água para Abastecimento Humano (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008). Para os fármacos prescritos somente para humanos, considerou-se o fator de alocação (FA) igual a 1, com base na premissa de que tais fármacos não são difundidos no meio ambiente e, por conseguinte, provavelmente não estão presentes nos alimentos. No caso dos fármacos utilizados para fins agrícolas ou veterinários (alguns dos quais também podem ser usados para seres humanos), a proporção da IDT destinada à água foi de 10% (FA = 0,1) (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008).

Para os hormônios estrogênicos naturais e alguns compostos que os mimetizam (nonilfenol e octilfenol), adotou-se um fator de alocação da IDT para a água igual 20% (FA = 0,2), mesmo valor aplicado pela USEPA (2016), por acreditar que tais valores garantem com segurança a ingestão por outras fontes (Ex.: no caso dos estrogênios, leite e seus derivados, carnes etc.). Para o bisfenol A, adotou-se uma proporção da IDT destinada à água igual a 60% (FA = 0,6), baseado em um estudo feito pela *European Food Safety Authority* (EFSA), o qual a partir de estimativas extremamente conservadoras apontou que a exposição ao bisfenol A pela dieta e outras fontes (inalação de poeira, contato dérmico com cosméticos etc.) corresponde a aproximadamente 1,35 µg/kg/d, ou 34% da IDT de 4 µg/kg/d (EFSA, 2015). Para essa IDT, portanto, seria possível admitir um FA para a água de até 0,66, sendo que para IDT maiores seria possível admitir FA ainda maiores, superiores a 0,9.

#### **4.3. Estimativa de valores-guia para fármacos e desreguladores endócrinos**

A Tabela 4.3 apresenta uma compilação dos estudos toxicológicos desenvolvidos com os CEC que já foram monitorados em águas superficiais e tratadas brasileiras ou que possuem maior relevância segundo os registros de venda no País (vide item 4.1). A partir das doses experimentais (NOAEL, LOAEL ou congêneres; dose terapêutica, no caso dos fármacos) e dos fatores de incerteza (FI), foram calculados os valores de ingestão diária tolerável (IDT), dos quais se extraiu os valores correspondentes em água de consumo humano (valores-guia) aplicados à realidade brasileira e, por esse motivo, diferentes daqueles apresentados na referência original.

Em relação aos desreguladores endócrinos apresentados na Tabela 4.3, vale destacar que segundo a IARC, o 17-beta-estradiol é classificado no Grupo I, comprovado carcinogênico em humanos (IARC, 2012), com um fator de inclinação (OEHA *slope factor*) de 39 (kg.dia).mg<sup>-1</sup>.

Dessa forma, seu valor-guia para proteção à saúde pela ingestão de água potável deve ser calculado baseado no risco de carcinogenicidade dado pela Equação 2.

$$\text{Valor guia } (\mu\text{g/L}) = \frac{R \times PC(\text{kg})}{SF(\text{kg.d/mg}) \times V(\text{L/d})} \times \frac{1.000 \mu\text{g}}{1\text{mg}} \quad (\text{Equação 2})$$

Em que:

R – risco adicional de câncer ( $10^{-4}$  a  $10^{-6}$ )

PC – peso corpóreo (60 kg para o caso da população brasileira)

SF – fator de inclinação - *OEHHA Slope Factor* (39 kg.dia/mg para o caso do 17-beta-estradiol)

V - consumo de água médio diário (2 L/d para o caso da população brasileira)

Nesse sentido, considerando a carcinogenicidade do 17-beta-estradiol, os valores-guia para a realidade brasileira estariam entre 0,0008  $\mu\text{g/L}$  e 0,08  $\mu\text{g/L}$ , mais precisamente igual a 0,008  $\mu\text{g/L}$  (8 ng/L) se o risco adicional de câncer de  $10^{-5}$  (tradicionalmente usado) for adotado. Esse valor é bem inferior ao valor-guia de 0,30  $\mu\text{g/L}$  (300 ng/L) apresentado na Tabela 4.3, o qual é baseado em estudos que avaliaram efeitos adversos não carcinogênicos. Vale notar que, para a elaboração da CCL-4 (*Contaminant Candidate List*), a USEPA apresenta um valor-guia para o 17-beta-estradiol de 0,0009  $\mu\text{g/L}$  (0,9 ng/L), balizado no risco adicional de câncer de  $10^{-6}$ , peso corpóreo de 70 kg e consumo diário de água de 2 L (USEPA, 2016).

Adicionalmente, a IARC classifica os contraceptivos orais combinados (estrogênios com progesterona) como cancerígenos para os seres humanos (grupo 1) (IARC, 2012), nos quais o 17-alfa-etinilestradiol é o principal representante da classe. Há também estudos epidemiológicos que relacionam episódios de câncer de mama, cervical e fígado em mulheres que fizeram o uso de terapia hormonal combinada utilizando o 17-alfa-etinilestradiol (FAO/WHO, 2000).

É importante também destacar que, no Guia Australiano de Reúso de Água para Abastecimento Humano (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008), assim como no caso dos fármacos, a abordagem para os hormônios naturais e sintéticos (estrona, estriol e 17-alfa-etinilestradiol) foi utilizar a menor dose terapêutica diária para a derivação dos valores-guia para a exposição segura via ingestão de água. Apesar dos méritos dessa abordagem para o caso dos fármacos em geral, deve-se destacar que, em tratamentos hormonais, não existe consenso em relação aos efeitos colaterais de qualquer dose (KERR e BENITEZ, 1997; COELINGH BENNINK, 2004; AWWA, 2008). Dessa forma, para fins de avaliação da toxicidade e cálculo da margem de exposição da população brasileira aos hormônios estrona, estriol e 17-alfa-etinilestradiol, optou-se por não utilizar as IDT e os valores-guia baseados na menor dose terapêutica diária, embora tais valores tenham

sido apresentados na Tabela 4.3. Para o caso do levonorgestrel e da levotiroxina, devido à ausência de estudos toxicológicos ou epidemiológicos, optou-se pelo uso das IDT e valores-guia baseados na abordagem da menor dose terapêutica diária.

Por fim, a Tabela 4.4 apresenta um ranqueamento da toxicidade dos compostos apresentados na Tabela 4.3, a qual foi estimada pela IDT. Na análise da Tabela 4.4, é possível notar que os compostos que apresentam maior toxicidade são os estrogênios naturais (estrona, 17-beta-estradiol e estriol) e os hormônios estrogênicos sintéticos 17-alfa-etinilestradiol, levotiroxina e levonorgestrel. Por outro lado, os fármacos apresentam, em geral, toxicidade bem menor quando comparados aos estrogênios, muito embora os corticosteroides anti-inflamatórios betametasona, dexametasona e prednisona, o ansiolítico clonazepam, e os anti-hipertensivos/antilipêmicos enalapril, besilato de anlodipino e sinvastatina se destacam com IDT na mesma ordem de grandeza dos hormônios. Esses fármacos são discutidos em maiores detalhes no item 5, em que se apresenta a ocorrência de vários compostos em água bruta e tratada no Brasil.

Por fim, vale notar que, dentre os 56 CEC classificados como prioritários, a nafazolina não foi incluída nas Tabelas 4.3 e 4.4 por ser um descongestionante nasal, para o qual não foram encontrados estudos toxicológicos/epidemiológico e não se aplica a abordagem do uso da menor dose terapêutica diária (por não ser administrado via oral).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Aciclovir (antiviral)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (800 mg/d).	Efeito terapêutico.	13.300 (MDTD)	1.000	13,3	1,0	400
Ácido acetilsalicílico-AAS (analgésico)	Versteegh <i>et al.</i> (2007) <i>apud</i> Schriks <i>et al.</i> (2010)	Epidemiológico.	Efeitos colaterais.	143 (LOAEL)	20	7,2	0,1	22
Albendazol (antiparasita)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (400 mg/d).	Efeito terapêutico.	6.666 (MDTD)	1.000	6,7	0,1	20
Amoxicilina - AMX (antibiótico)	EMEA (2005) <i>apud</i> EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Estudo com humanos.	Reações alérgicas para penicilinas (30 µg/d), também aplicável à amoxicilina.	0,5 (NOAEL)	1	0,5	0,1	1,5
Atenolol (anti-hipertensivo)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com humanos que avaliou o período gestacional.	Desenvolvimento.	800 (LOAEL)	300	2,7	1,0	80
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (50 mg/d).	Efeito terapêutico.	830 (MDTD)	1.000	0,8	1,0	25

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Atorvastatina - ATO (regulador lipídico)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com ratos que avaliou o período gestacional e pós-natal.	Desenvolvimento.	20.000 (LOAEL)	3.000	6,7	1,0	200
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (10 mg/d).	Efeito terapêutico.	166,7 (MDTD)	1.000	0,17	1,0	5,0
Azitromicina (antibiótico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (500 mg/d).	Efeito terapêutico.	8.330 (MDTD)	1.000	8,3	0,1	25
	EMEA (2015); EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Determinação da concentração inibitória mínima (MIC50 = 3,74 µg/mL) da flora intestinal humana, seguindo a metodologia EMEA (1998).	Alteração da flora intestinal humana (tulatromicina).	-	-	3	0,1	9,0
Besilato de anlodipino (anti-hipertensivo)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (5 mg/d).	Efeito terapêutico.	83,3 (MDTD)	1.000	0,08	1,0	2,5

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Betametasona - BET (anti-inflamatório)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (0,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	8,3 (MDTD)	1.000	0,008	1,0	0,25
Bezafibrato - BZF (regulador lipídico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008); Jongh <i>et al.</i> (2012)	Menor dose terapêutica diária (600 mg/d).	Efeito terapêutico.	10.000 (MDTD)	1.000	10	1,0	300
Bisfenol A - BFA (insumo químico)	NTP (1982) <i>apud</i> USEPA (1988); EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Bioensaio crônico com ratos.	Redução da alimentação e do peso corporal.	50.000 (LOAEL)	1.000	50	0,6	900
	AWWA (2008)	Estudo de três gerações com ratos.	Redução de peso corporal.	5.000 (NOAEL)	100	50	0,6	900
	UNIÃO EUROPEIA (2015)	Estudo toxicocinético baseado no limite inferior do efeito crítico da dose efetiva <i>benchmark</i> – BMDL10 de estudos crônicos com ratos.	Efeitos sobre os rins.	609 (BMDL10 equivalente para humanos)	150	4	0,6	72

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Cefalexina - CEF (antibiótico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Determinação da concentração inibitória mínima da flora intestinal humana, seguindo a metodologia EMEA (1998).	Alteração da flora intestinal humana.	-	-	10	0,1	30
Cimetidina - CIM (antiulceroso)	Schwab <i>et al.</i> (2005), EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (200 mg/d).	Efeito terapêutico.	3.300 (MDTD)	1.000	3,3	1,0	100
Ciprofloxacina - CIP (antibiótico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (500 mg/d).	Efeito terapêutico.	8.330 (MDTD)	1.000	8,3	0,1	25
Ciprofloxacina - CIP (antibiótico)	Schwab <i>et al.</i> (2005)	Determinação da concentração inibitória mínima (MIC50 = 0,0016 µg/mL) da flora intestinal humana, seguindo a metodologia EMEA (1998).	Alteração da flora intestinal humana.	-	-	1,6	0,1	4,8
Clarithromicina (antibiótico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (500 mg/d).	Efeito terapêutico.	8.330 (MDTD)	1.000	8,3	1,0	250
Clonazepam (ansiolítico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (0,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	8,3	1.000	0,008	1,0	0,25

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Dexametasona (anti-inflamatório)	FAO/WHO (1994)	Estudo sub-crônico com ratos.	Indução da atividade da tirosina aminotransferase no fígado.	1,5	100	0,015	0,1	0,045
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (0,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	8,3 (MDTD)	1.000	0,008	0,1	0,025
Diclofenaco - DCF (anti-inflamatório)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com ratos que avaliou o período gestacional.	Desenvolvimento.	20.000 (NOAEL)	300	67	0,1	200
	AWWA (2008)	Menor dose terapêutica diária (100 mg/d).	Efeito terapêutico.	1.700 (MDTD)	1.000	1,7	0,1	5,0
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Estudos de toxicidade reprodutiva com ratos.	Efeitos sobre o desenvolvimento fetal.	0,1 (LOAEL)	200	0,50	0,1	1,5
Diltiazem (anti-hipertensivo)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (120 mg/d).	Efeito terapêutico.	2.000 (MDTD)	1.000	2	1,0	60
Dipirona (analgésico)	EMEA (2003); EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Estudos toxicológicos com cães	Alterações comportamentais, hematológicas e redução no ganho de peso.	30.000 (NOAEL)	200	150	0,1	450
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (500 mg/d).	Efeito terapêutico.	8.330 (MDTD)	1.000	8,3	0,1	25

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).



**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Enalapril (anti-hipertensivo)	AWWA (2008)	Estudo epidemiológico que avaliou o período gestacional.	Desenvolvimento.	70 (LOAEL)	300	0,23	1,0	7
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (2,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	42 (MDTD)	1.000	0,04	1,0	1,3
Enoxacino – ENO (antibiótico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (400 mg/d).	Efeito terapêutico.	6.667 (MDTD)	1.000	6,7	1,0	200
Enrofloxacina – ENR (antibiótico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Não informado.	Não informado.	Não informado	Não informado	6,2	0,1	20

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
17- beta-estradiol - E2 (hormônio natural)	FAO/WHO (2000); EPHC/NRMMC/AHMC (2008); AWWA (2008)	Estudo epidemiológico com mulheres na pós-menopausa recebendo reposição hormonal.	Concentrações séricas de hormônio folículo-estimulante, angiotensinogênio, globulina de ligação a hormônios sexuais e do corticosteroide.	5 (NOAEL)	100	0,050	0,2	0,30
	USEPA (2016)	Estudos dose-resposta com ratos.	Desenvolvimento de câncer de mama, útero e mesentério.	1/39.000 (fator de inclinação)	10 <sup>-5</sup> (risco de câncer)	-	-	0,008
Estrona - E1 (hormônio natural)	USEPA (2016)	Estudo epidemiológico com mulheres na pós-menopausa recebendo reposição hormonal.	Resposta hormonal estrogênica.	5 (NOAEL)	100	0,050	0,2	0,30
	AWWA (2008)	Estudo de 2 semanas com humanos.	Sistema endócrino e fígado.	4 (NOAEL)	300	0,013	0,2	0,078
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (0,6 mg/d).	Efeito terapêutico.	10 (MDTD)	10.000	0,0010	0,2	0,0060

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Estríol - E3 (hormônio natural)	USEPA (2016)	Estudo epidemiológico com mulheres na pós-menopausa recebendo reposição hormonal.	Concentrações séricas de hormônio folículo-estimulante, angiotensinogênio, globulina de ligação a hormônios sexuais e globulina ligadora do corticosteroide.	5 (NOAEL)	100	0,050	0,2	0,30
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (1,0 mg/d).	Efeito terapêutico.	16,7 (MDTD)	10.000	0,0017	0,2	0,010
17-alfa- etinilestradiol - EE2 (hormônio sintético)	USEPA (2016)	Estudo com humanos.	Aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama glutamil transferase.	15 (LOAEL)	3.000	0,0050	1,0	0,15
	AWWA (2008)	Estudo com humanos.	Sistema endócrino.	0,1 (NOAEL)	1.000	0,00010	1,0	0,0030
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (0,03 mg/d).	Efeito terapêutico.	0,5 (MDTD)	10.000	0,00005	1,0	0,0015

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Fluconazol - FLU (antifúngico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (50 mg/d).	Efeito terapêutico.	830 (MDTD)	1.000	0,8	1,0	25
Genfibrozila - GEN (regulador lipídico)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com ratos que avaliou o período gestacional e pós-natal.	Desenvolvimento.	92.000 (LOAEL)	3.000	31	1,0	930
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (1200 mg/d).	Efeito terapêutico.	20.000 (MDTD)	1.000	20	1,0	600
Hidroclorotiazida (anti-hipertensivo)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (12,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	208 (MDTD)	1000	0,21	0,1	0,6
Ibuprofeno - IBU (anti-inflamatório)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (800 mg/d).	Efeito terapêutico.	13.300 (MDTD)	1.000	13,3	1,0	400
Ketoprofeno – KET (anti-inflamatório)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Não informado.	Não informado.	-	-	1	0,1	3
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (100 mg/d).	Efeito terapêutico.	1.700 (MDTD)	1.000	1,7	0,1	5
Levonorgestrel (hormônio sintético)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (0,03 mg/d).	Efeito terapêutico.	0,5 (MDTD)	1.000	0,0005	1,0	0,015

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Levotiroxina (hormônio sintético)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (0,0125 mg/d).	Efeito terapêutico.	0,21 (MDTD)	1.000	0,0002	1,0	0,006
Linezolida (antibiótico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (800 mg/d).	Efeito terapêutico.	13.300 (MDTD)	1.000	13,3	1,0	400
Loratadina (anti-histamínico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (10 mg/d).	Efeito terapêutico.	167 (MDTD)	1.000	0,17	1,0	5,0
Losartan (anti-hipertensivo)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (25 mg/d).	Efeito terapêutico.	415 (MDTD)	1.000	0,42	1,0	13
Metformina (antidiabético)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (500 mg/d).	Efeito terapêutico.	8.330 (MDTD)	1.000	8,3	1,0	250
Naproxeno (anti-inflamatório)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (440 mg/d).	Efeito terapêutico.	7.300 (MDTD)	1.000	7,3	1,0	220

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Nimesulida (anti-inflamatório)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (200 mg/d).	Efeito terapêutico.	3.330 (MDTD)	1.000	3,3	1,0	100
	AWWA (2008)	Estudo de três gerações com ratos.	Redução de peso corporal e de órgãos.	1.500 (NOAEL)	30	50	0,2	300
Nonilfenol - NP (insumo químico)	UNIÃO EUROPEIA (2002); EPHC/NRMMC/AHMC (2008); USEPA (2016);	Estudo multigeracional com ratos.	Efeitos sobre o sistema reprodutivo, incluindo da prole.	15.000 (NOAEL)	1.000	15	0,2	90
Norfloxacina - NOR (antibiótico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Menor dose terapêutica diária (800 mg/d).	Efeito terapêutico.	13.300 (MDTD)	1.000	13,3	0,1	40
Octilfenol - OP (insumo químico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008), AWWA (2008)	Estudo de três gerações com ratos.	Comportamental.	15.000 (LOAEL)	1.000	15	0,2	90
Omeprazol (Inibidor da bomba de prótons)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (10 mg/d).	Efeito terapêutico.	166,7 (MDTD)	1.000	0,17	1,0	5,0

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Paracetamol / Acetaminofeno - PCT (analgésico)	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Não informado.	Não informado.	50.000 (NOAEL)	1.000	50	1,0	1.500
	Blanset <i>et al.</i> (2007)	Menor dose terapêutica diária (325 mg/d) é inferior aos NOAEL de estudos toxicológicos que avaliaram danos nos rins e no fígado.	Efeito terapêutico.	5.400 (MDTD)	1.000	5,4	1,0	160
Prednisona - PRE (anti-inflamatório)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (2,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	42 (MDTD)	1.000	0,042	0,1	0,13
Prometazina (anti-histamínico)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (20 mg/d).	Efeito terapêutico.	330 (MDTD)	1.000	0,33	1,0	10
Propranolol (anti-hipertensivo)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (30 mg/d).	Efeito terapêutico.	500 (MDTD)	1.000	0,5	1,0	15
Ranitidina – RAN (antiulceroso)	Schwab <i>et al.</i> (2005)	Menor dose terapêutica diária (75 mg/d).	Efeito terapêutico.	1.250 (MDTD)	1.000	1,3	1,0	38
Sildenafil (inibidor da fosfodiesterase)	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (12,5 mg/d).	Efeito terapêutico.	208 (MDTD)	1.000	0,21	1,0	6,3

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Sinvastatina (antilipêmico)	AWWA (2008)	Estudo epidemiológico com crianças.	Desenvolvimento.	200 (LOAEL)	300	0,7	1,0	20
	Sweetman (2009)	Menor dose terapêutica diária (5 mg/d).	Efeito terapêutico.	83,3 (MDTD)	1.000	0,08	1,0	2,5
Sulfametoxazol - SMX (antibiótico)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com ratos que avaliou o período gestacional.	Desenvolvimento.	512.000 (NOAEL)	1.000	512	0,1	1.535
	Schwab <i>et al.</i> (2005), Schriks <i>et al.</i> (2010)	Estudo de 60 semanas em ratos.	Tumores da tiroide.	25.000 (NOAEL)	200	130	0,1	390
	AWWA (2008)	Menor dose terapêutica diária (800 mg/d).	Efeito terapêutico.	13.300 (MDTD)	1.000	13,3	0,1	40
	NRA (2000) <i>apud</i> EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Estudo de 90 dias cães.	Efeitos na tiroide.	1.000 (NOAEL)	100	10	0,1	30
Tetraciclina - TET (antibiótico)	FAO/WHO (1998)	Estudo com humanos que avaliou a perturbação da microflora intestinal, induzindo cepas resistentes.	Seleção de cepa resistente da família Enterobacteriaceae	33 (NOAEL)	1	30	0,1	90

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).



**Tabela 4.3** – Estudos toxicológicos realizados com contaminantes de preocupação emergente (CEC) e valores calculados para a ingestão diária tolerável e para a concentração equivalente em água de consumo humano (valor-guia) (continuação).

Composto	Referência	Tipo de estudo	Efeito crítico	Dose experimental (µg/kg pc.d)	Fator de incerteza	IDT (µg/kg pc.d)	FA <sup>1</sup>	Valor-guia <sup>1</sup> (µg/L)
Triclosan - TCS (antisséptico)	Barbolt (2002)	Estudo toxicológico crônico de 2 anos com hamsters.	Efeitos sistêmicos.	75.000 (NOAEL)	1.000	75	0,1	225
	Blanset <i>et al.</i> (2007)	Estudo toxicológico subcrônico de 13 semanas com ratos.	Danos nos rins e no fígado.	50.000 (NOAEL)	1.000	50	0,1	150
Trimetoprima - TMP (antibiótico)	AWWA (2008)	Estudo toxicológico com ratos que avaliou o período gestacional.	Desenvolvimento.	192.000 (NOAEL)	1.000	192	0,1	575
	EPHC/NRMMC/AHMC (2008)	Não informado.	Não informado.	Não informado	Não informado	20	0,1	60
	Schwab <i>et al.</i> (2005)	Determinação da concentração inibitória mínima da flora intestinal humana, seguindo a metodologia EMEA (1998).	Alteração da flora intestinal humana.	-	-	4,2	0,1	13
	Cunningham <i>et al.</i> (2009)	Menor dose terapêutica diária (100 mg/d).	Efeito terapêutico.	1.670 (MDTD)	1.000	1,7	0,1	5,0

IDT: Ingestão diária tolerável; FA: fator de alocação da IDT para a exposição via consumo de água; NOAEL: dose para efeito adverso não observado: nível de exposição mais elevado para o qual não se observam efeitos adversos; LOAEL: menor dose para efeito adverso observado: nível de exposição mais baixo para o qual se observam efeitos adversos; MDTD: menor dose terapêutica diária de um medicamento; BMDL10: limite inferior do efeito crítico da dose efetiva *benchmark* (associada ao limite inferior com confiança estatística de 95% para o nível de exposição que incrementa em 10% o risco abaixo do menor efeito adverso).

<sup>1</sup> Valores não correspondem à referência original, pois neste documento foram calculados considerando premissas específicas e fatores ajustados à realidade brasileira (ver item 4.2).

**Tabela 4.4** – Ranqueamento da toxicidade dos contaminantes de preocupação emergente (CEC) com base nos menores valores calculados para a ingestão diária tolerável (IDT).

Posição	Composto	Classe	Ingestão diária tolerável (µg/kg/d)	
			Min.	Max.
1º	17-alfa-etinilestradiol	hormônio sintético	0,0001	0,005
2º	Levotiroxina	hormônio sintético	0,0002	-
3º	17- beta-estradiol	hormônio natural	0,0003*	0,05
4º	Levonorgestrel	hormônio sintético	0,0005	-
5º	Dexametasona	anti-inflamatório	0,008	-
6º	Betametasona	anti-inflamatório	0,008	-
7º	Clonazepam	ansiolítico	0,008	-
8º	Estrona	hormônio natural	0,013	0,05
9º	Enalapril	anti-hipertensivo	0,04	0,23
10º	Prednisona	anti-inflamatório	0,042	-
11º	Estriol	hormônio natural	0,05	-
12º	Besilato de anlodipino	anti-hipertensivo	0,08	-
13º	Sinvastatina	antilipêmico	0,08	0,7
14º	Loratadina	anti-histamínico	0,17	-
15º	Atorvastatina	regulador lipídico	0,17	6,7
16º	Omeprazol	inibidor da bomba de prótons	0,17	-
17º	Hidroclorotiazida	anti-hipertensivo	0,21	-
18º	Sildenafil	inibidor da fosfodiesterase	0,21	-
19º	Prometazina	anti-histamínico	0,33	-
20º	Losartan	anti-hipertensivo	0,42	-
21º	Diclofenaco	anti-inflamatório	0,5	67
22º	Propranolol	anti-hipertensivo	0,5	-
23º	Amoxicilina	antibiótico	0,5	-
24º	Fluconazol	antifúngico	0,8	-
25º	Atenolol	anti-hipertensivo	0,8	2,7
26º	Ketoprofeno	anti-inflamatório	1,0	1,7
27º	Ranitidina	antiulceroso	1,3	-
28º	Ciprofloxacina	antibiótico	1,6	8,3
29º	Trimetoprima	antibiótico	1,7	191
30º	Diltiazem	anti-hipertensivo	2,0	-
31º	Azitromicina	antibiótico	3,0	8,3
32º	Cimetidina	antiulceroso	3,3	-
33º	Nimesulida	anti-inflamatório	3,3	-
34º	Bisfenol A	insumo químico	4,0	50
35º	Paracetamol/acetaminofeno	analgésico	5,4	50
36º	Enrofloxacin	antibiótico	6,2	-
37º	Enoxacino	antibiótico	6,7	-
38º	Albendazol	antiparasita	6,7	-
39º	Ácido acetilsalicílico	analgésico	7,2	-
40º	Naproxeno	anti-inflamatório	7,3	-

\* Considerando efeitos carcinogênicos.

**Tabela 4.4** – Ranqueamento da toxicidade dos contaminantes de preocupação emergente (CEC) com base nos menores valores calculados para a ingestão diária tolerável (IDT). (continuação)

Posição	Composto	Classe	Ingestão diária tolerável (µg/kg/d)	
			Min.	Max.
41º	Metformina	antidiabético	8,3	-
42º	Claritromicina	antibiótico	8,3	-
43º	Dipirona	analgésico	8,3	150
44º	Sulfametoxazol	antibiótico	10	512
45º	Bezafibrato	regulador lipídico	10	-
46º	Cefalexina	antibiótico	10	-
47º	Aciclovir	antiviral	13,3	-
48º	Ibuprofeno	anti-inflamatório	13,3	-
49º	Linezolida	antibiótico	13,3	-
50º	Norfloxacina	antibiótico	13,3	-
51º	Octilfenol	insumo químico	15	-
52º	Nonilfenol	insumo químico	15	50
53º	Genfibrozila	regulador lipídico	20	31
54º	Tetraciclina	antibiótico	30	-
55º	Triclosan	antisséptico	50	75

\* Considerando efeitos carcinogênicos.

## 5. Ocorrência em mananciais de abastecimento e em água tratada e exposição via consumo de água

### 5.1. Abordagem metodológica

No Brasil, os trabalhos pioneiros sobre a ocorrência dos CEC em corpos d'água foram publicados no final da década de 1990 por Ternes *et al.* (1999) e Stumpf *et al.* (1999), que, respectivamente, monitoraram fármacos e desreguladores endócrinos no esgoto bruto e tratado na estação de tratamento de esgoto (ETE) da Penha e em cursos d'água do Rio de Janeiro. Após esses trabalhos, outros mais recentes, como Sodré *et al.* (2007); Moreira *et al.* (2009); Sodré *et al.* (2010); Moreira *et al.* (2011); Locatelli *et al.* (2011); Montagner e Jardim (2011); Rodrigues (2014); Quaresma (2014); Dias (2014); Machado *et al.* (2016) e Reis *et al.* (2019) apresentaram dados de monitoramento de diversos CEC em águas naturais e tratadas (saída das ETA) em distintas épocas do ano, notadamente nos Estados de MG e SP. No item 5.3 deste documento é apresentada uma compilação desses trabalhos publicados na literatura, bem como uma análise da margem de exposição da população brasileira aos CEC, na qual a ocorrência relatada nesses estudos foi confrontada aos valores-guia calculados e apresentados no item 4.3.

Além da compilação dos trabalhos já publicados, este documento apresenta resultados inéditos (ainda não publicados) de uma pesquisa financiada pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e executada pelas seguintes universidades, sob coordenação da primeira: Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP, Universidade Federal de Goiás – UFG, Universidade Federal do Pará – UFPA, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN e Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFP. A pesquisa teve como objetivo avaliar a presença de fármacos e desreguladores endócrinos em mananciais de abastecimento e em água para consumo humano em cinco regiões do Brasil, nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR. A pesquisa envolveu a coleta de mais de 450 amostras de água bruta, água filtrada, água de lavagem dos filtros e água tratada (distribuída à população), bem como a análise de 24 fármacos e/ou desreguladores endócrinos, tendo como finalidade especificamente subsidiar técnica e cientificamente a tomada de decisão neste processo de revisão da PRC nº 5/2017. As coletas foram realizadas nos anos de 2018 e 2019.

Neste documento, os resultados completos da pesquisa coordenada pela UFOP foram tratados e apresentados no item 5.2. O tratamento foi feito por meio do pacote estatístico ProUCL 5.1 da USEPA. Para fins de cálculo dos valores de tendência central (médias e limites superiores de confiança<sup>5</sup>), o ProUCL utiliza os estimadores de Kaplan-Meier, em que os dados censurados<sup>6</sup> são incluídos (estimados) na base de dados. Nesse procedimento, os valores de limite de detecção (LD) e quantificação (LQ) dos métodos analíticos foram especificados como limites máximos para os estimadores de Kaplan-Meier, conforme procedimento sugerido pelo ProUCL. Assim como no caso anterior, no item 5.2 também é apresentada uma análise da margem de exposição da população brasileira aos CEC, confrontando os valores-guia calculados no item 4.3 com a ocorrência observada para cada composto monitorado na pesquisa.

Em ambos os casos, a margem de exposição da população foi estimada a partir da Equação 3, mesma abordagem adotada pela USEPA para a elaboração da quarta lista de candidatos a contaminantes (CCL-4) ao padrão de potabilidade do país (USEPA, 2016) e pelo governo da Austrália no mencionado Guia de Reuso de Água Australiano (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008).

---

<sup>5</sup> Limite superior de confiança (LSC): calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier. Traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele.

<sup>6</sup> Dado censurado: abaixo dos limites analíticos de detecção ou quantificação.

$$\text{Margem de exposição} = \frac{\text{VG}(\text{ng/L})}{\text{OC}(\text{ng/L})} \quad (\text{Equação 3})$$

Em que:

VG – Valor-guia (menor valor-guia calculado para o composto – vide Tabela 4.3).

OC – Ocorrência do composto em água de consumo humano (percentil 95 ou valor máximo da ocorrência do composto em água tratada – calculados nos itens 5.2 e 5.3 subsequentes).

A margem de exposição representa o quanto a ocorrência do composto em questão é inferior ou superior ao seu valor-guia, sendo interpretada da seguinte forma:

- 1) Margem de exposição  $\leq 1$ : compostos encontrados em água de consumo humano em concentrações superiores ou iguais aos valores-guia e que, portanto, representam riscos à saúde.
- 2) Margem de exposição  $> 1$  e  $< 10$ : compostos encontrados em água de consumo humano em concentrações inferiores aos valores-guia, mas que configuram alerta em função da ocorrência estar na mesma ordem de grandeza das concentrações que representariam riscos à saúde.
- 3) Margem de exposição  $\geq 10$ : compostos que são encontrados em água de consumo humano em concentrações inferiores aos valores-guia em mais de uma ordem de grandeza.

Na Equação 3, para a obtenção do fator “OC” (ocorrência), a USEPA adota o percentil 90 das concentrações encontradas em água potável. Na impossibilidade de cálculo do percentil 90, a USEPA adota percentis maiores (p. ex.: percentil 95, percentil 99) ou a concentração máxima detectada (USEPA, 2016). Já o Guia de Reuso de Água Australiano adota sempre as concentrações máximas detectadas em água potável (EPHC/NRMMC/AHMC, 2008). Neste documento, de posse dos resultados da pesquisa coordenada pela UFOP, optou-se pelo uso do percentil 95 para os cálculos da margem de exposição.

No caso da análise dos dados publicados na literatura, devido à impossibilidade de cálculo dos percentis (em geral não são apresentados dados brutos nas publicações), optou-se pelo uso da concentração máxima quantificada. Considerando que a margem de exposição calculada pela concentração máxima representa um valor suficientemente conservador (em função dos valores máximos geralmente representarem situações pontuais ou *outliers*), considerou-se nível de alerta somente situações em que o valor da margem de exposição esteve menor que a unidade ( $\text{VG/OC} < 1$ ), ou seja, diferentemente do que foi feito para os

dados da pesquisa coordenada pela UFOP, valores entre 1 e 10 não foram considerados nível de alerta.

## **5.2. Resultados da pesquisa coordenada pela UFOP**

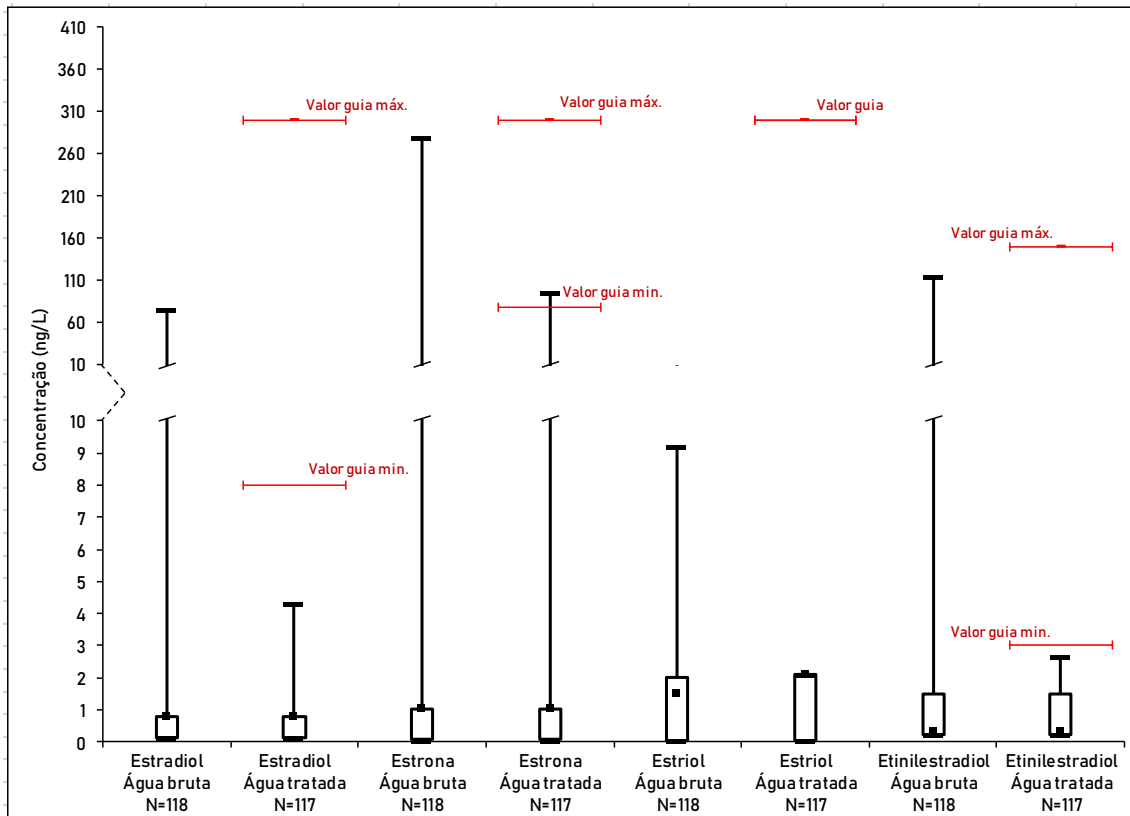
Para a discussão neste documento, os resultados completos da pesquisa coordenada pela UFOP são apresentados no Apêndice A (estatísticas descritivas). Já as Figuras 5.1 a 5.12 apresentadas nos itens subsequentes mostram as variações (absolutas e logarítmicas) das contrações dos CEC nas águas bruta e tratada nas ETA monitoradas, apresentando as medianas, percentis 25% e 75% e valores extremos (mínimos e máximos). Para fins de verificação dos níveis de exposição da população aos CEC, as faixas dos valores-guia calculados à luz da avaliação quantitativa de risco químico (Tabela 4.3) são também apresentadas nos gráficos.

### 5.2.1 – Ocorrência de Desreguladores Endócrinos

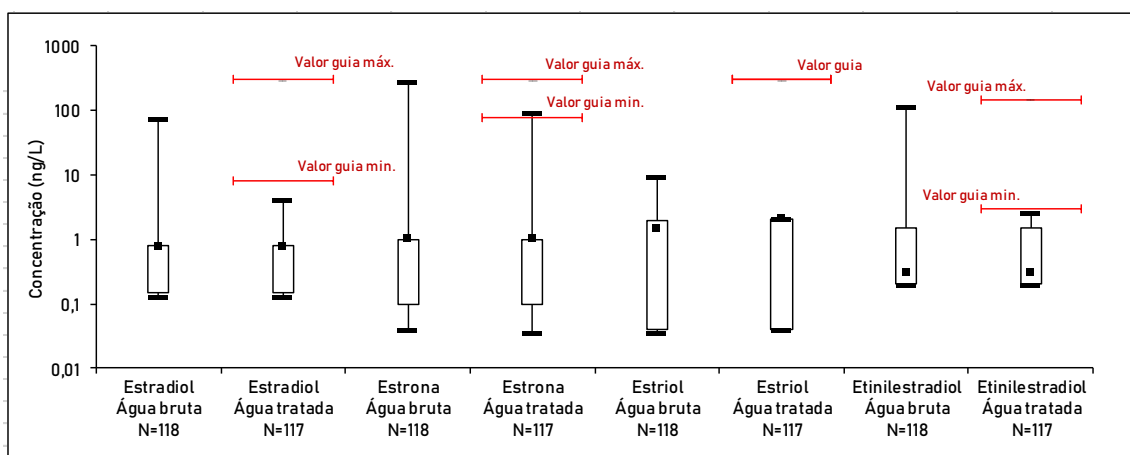
Conforme dados das tabelas apresentadas no Apêndice A, dentre os hormônios pesquisados, a estrona se destacou com a maior frequência de detecção nos mananciais de abastecimento (27%) e na água tratada (28%), seguida do 17-beta-estradiol (22% e 13%, respectivamente) e do estriol (11% e 9%, respectivamente). Vale notar que, entre os Estados avaliados na pesquisa, foram identificadas grandes diferenças na ocorrência dos hormônios naturais, sendo observada maior frequência de detecção nos Estados do PR e de MG. Por outro lado, o hormônio sintético 17-alfa-etinil-estradiol apresentou baixa ocorrência, sendo detectado em apenas 2,5% das amostras coletadas nos mananciais de abastecimento e em somente uma amostra de água tratada (dentre as 117 amostras analisadas nessa matriz).

Na análise das Figuras 5.1 e 5.2, percebe-se que, em termos medianos, as concentrações dos hormônios estiveram de 10 a 100 vezes menores do que os valores-guia baseados em estudos toxicológicos/epidemiológicos. É importante ressaltar que, para o caso do 17-alfa-etinilestradiol, os limites analíticos de detecção (0,39 a 2,60 ng/L) ou quantificação (1,32 a 8,60 ng/L) do estudo apresentaram-se na mesma ordem de grandeza do limiar do valor-guia (calculado em 3 ng/L), o qual foi baseado em um estudo epidemiológico que avaliou a perturbação endócrina causada por esse composto. Ademais, da centena de amostras de água tratada coletadas, somente uma apresentou concentração de estrona acima do valor guia calculado em 78 ng/L (valor quantificado na amostra: 95 ng/L) e outra apresentou concentração de 17-alfa-etinilestradiol igual a 2,7 ng/L, próximo ao valor guia calculado em 3 ng/L. Cabe ainda

notar que, para todos os estrogênios, as concentrações máximas quantificadas foram menores na água tratada do que na água bruta.

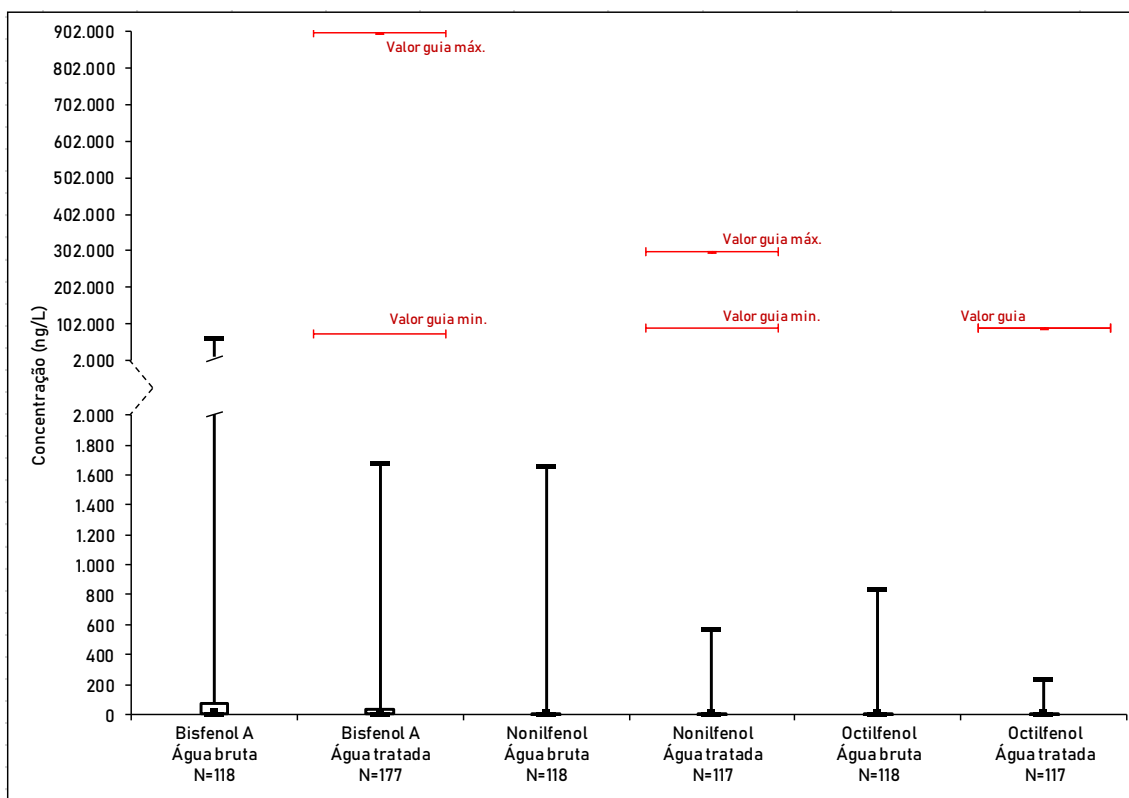


**Figura 5.1** – Box-whiskers com a variação da concentração (ng/L) dos estrogênios naturais e sintético na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



**Figura 5.2** – Box-whiskers com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos estrogênios naturais e sintético na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.

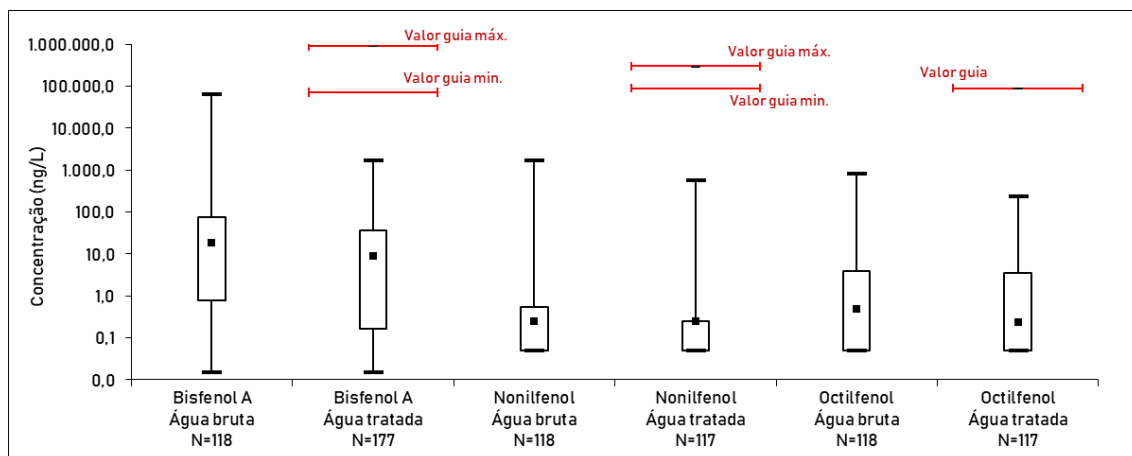
Quanto aos xenoestrogênios<sup>7</sup> avaliados na pesquisa coordenada pela UFOP, conforme mostram as tabelas do Anexo A, o bisfenol A foi detectado com elevada frequência nas águas bruta e tratada (81% e 64%, respectivamente), assim como o octilfenol, que também exibiu elevada ocorrência nessas matrizes (53% e 50%, respectivamente). Já o nonilfenol foi detectado com menor frequência nas águas bruta (14%) e tratada e (10%). Apesar da significativa ocorrência de xenoestrogênios nos sistemas monitorados, os valores de tendência central (médias, medianas e limites superiores de confiança), percentis ou mesmo valores máximos estiveram várias ordens de grandeza inferiores aos possíveis valores-guia para a água potável, os quais foram baseados na avaliação quantitativa de risco químico (vide Anexo A e Figuras 5.3 e 5.4). Assim como no caso dos estrogênios, as concentrações máximas dos xenoestrogênios reportados para água tratada foram menores do que na água bruta.



**Figura 5.3** – Box-whiskers com a variação da concentração (ng/L) dos xenoestrogênios na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.

<sup>7</sup> Além dos estrogênios, outras substâncias usadas na indústria têm chamado a atenção da comunidade científica pela capacidade estrogênica aliada à constante presença em amostras de águas naturais e esgoto (bruto e tratado). São elas: pesticidas; ftalatos (aditivos usados na produção de plásticos); alquilfenóis; bifenilas policloradas; hidrocarbonetos policíclicos aromáticos; dentre outras. Essas substâncias sintéticas competem com os hormônios pelos receptores de estrogênio e podem exercer efeito sobre um organismo, mesmo não sendo hormônios. Pelo fato de serem substâncias exógenas e estranhas a um organismo, são frequentemente chamadas de xenoestrogênios (o prefixo 'xeno' tem origem grega e significa estranho, estrangeiro).





**Figura 5.4** – Box-whiskers com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos xenoestrogênicos na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.

Por fim, a Tabela 5.1 mostra as margens de exposição calculadas para os estrogênicos e xenoestrogênicos monitorados na pesquisa em tela, fatores esses baseados nos valores-guia mais conservadores (Tabela 4.3) e nos percentis 95 das concentrações encontradas em água tratada (tabelas do Anexo A). Conforme pode ser apreendido na Tabela 5.1, os hormônios naturais 17-alfa-etinilestradiol, estrona e 17- beta-estradiol se enquadraram no nível de alerta, embora tenham ocorrido em água tratada em concentrações inferiores aos valores que representam riscos à saúde.

**Tabela 5.1** – Ranqueamento da margem de exposição aos estrogênicos e xenoestrogênicos monitorados na pesquisa coordenada pela UFOP

Posição	Composto	Classe	Margem de exposição <sup>1</sup>	Classificação de Risco <sup>2</sup>
1º	17-alfa-etinilestradiol	hormônio sintético	2,3	Alerta
2º	Estrona	hormônio natural	3,5	Alerta
3º	17- beta-estradiol	hormônio natural	5,2	Alerta
4º	Estriol	hormônio natural	240	Baixo
5º	Bisfenol A	Insumo químico	621	Baixo
6º	Octilfenol	Insumo químico	2.093	Muito baixo
7º	Nonilfenol	Insumo químico	8.181	Muito baixo

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (percentil 95 das concentrações encontradas em água de consumo humano)

<sup>2</sup> <1: risco iminente; entre 1 e 10: alerta; entre 10 e 100: moderado; entre 100 e 1.000 baixo; >1.000 muito baixo

### 5.2.2 – Fármacos

Em relação aos fármacos avaliados na pesquisa coordenada pela UFOP, pela análise das Figuras 5.5 a 5.12 e tabelas apresentadas no Apêndice A, percebe-se que, em geral, os valores de tendência central (médias, medianas e limites superiores de confiança), percentis ou mesmo valores máximos apresentaram-se várias ordens de grandeza abaixo das concentrações que causariam toxicidade crônica (valores-guia derivados da menor dose terapêutica diária ou de estudos toxicológicos/epidemiológicos). Ainda vale lembrar que, para a derivação dos valores-guia, é considerada uma margem de segurança que geralmente reduz a dose de efeito crítico entre 1.000 e 100.000 vezes (fatores de segurança ou incerteza; e fatores de alocação da IDT para a água).

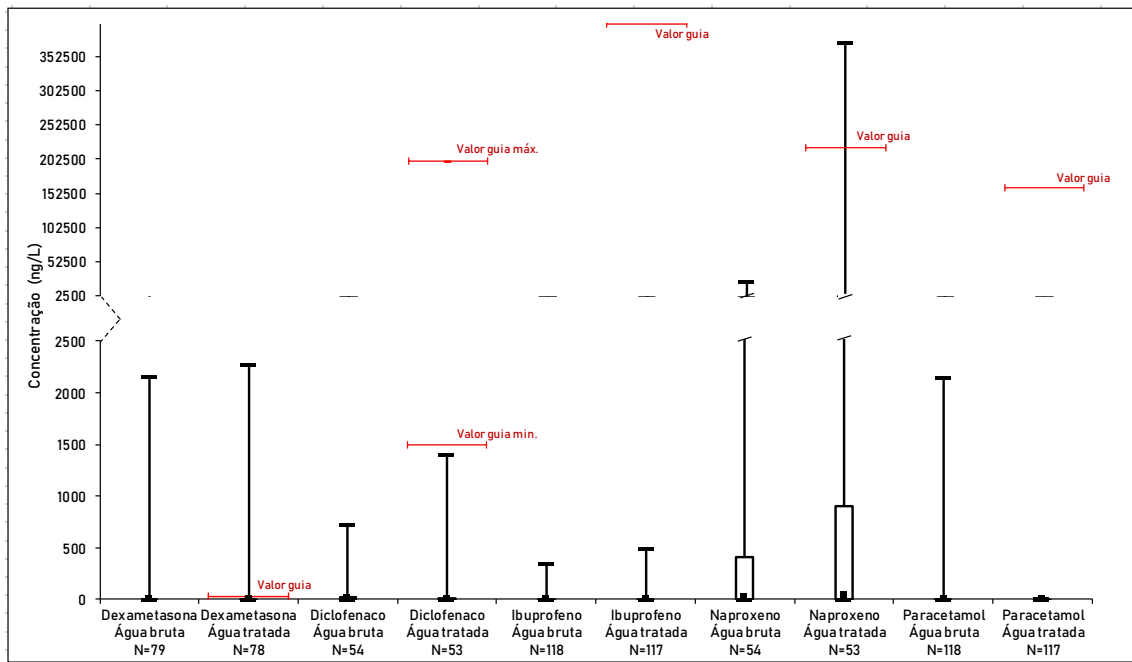
Conforme mostra a Tabela 5.2, as concentrações que causariam toxicidade crônica (considerando ainda os fatores de segurança) são da ordem de 3 vezes (para o anti-inflamatório dexametasona) a 640.000 vezes (para o analgésico paracetamol/acetaminofeno) maiores do que as concentrações encontradas nas águas tratadas. Vale notar que os fármacos dexametasona (anti-inflamatório corticosteroide) e diclofenaco (anti-inflamatório não-esteroide) foram alocados dentro da margem de exposição de alerta (fator < 10). Outro fármaco de interesse é o naproxeno (anti-inflamatório não-esteroide) que, embora tenha exibido margem de exposição superior a 10, foi encontrado em concentração superior ao valor-guia em uma amostra de água tratada (dentre o universo de 53 amostras coletadas) e, além disso, apresenta o terceiro maior valor de margem de exposição (VG/OC = 26,5), conforme mostram as Figuras 5.5 e 5.6 e Tabela 5.2.

Considerando os compostos elencados na Tabela 5.2 com os três maiores valores de margem de exposição, vale destacar o seguinte:

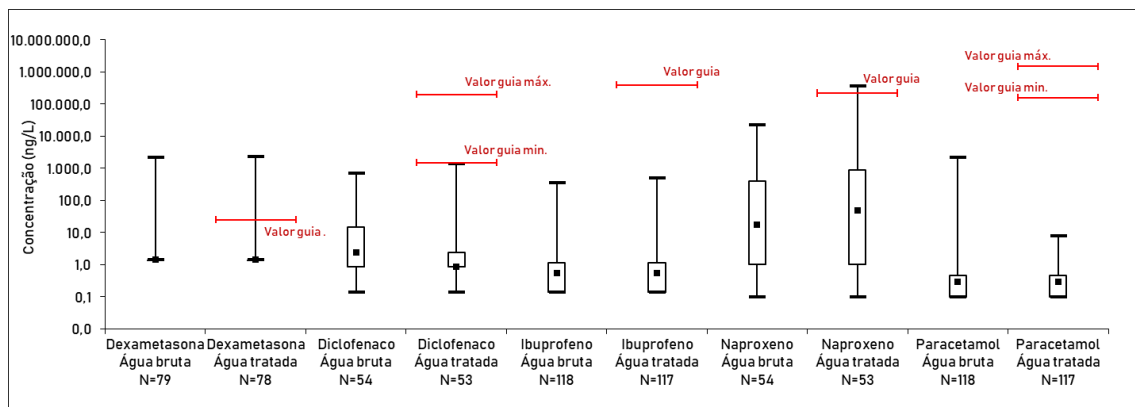
- 1) Em relação à dexametasona, a sua ocorrência foi restrita ao Estado do PR, onde foi quantificada em 85% das amostras coletadas nos mananciais e em 30% das amostras de água tratada. Nos demais Estados alvo da pesquisa coordenada pela UFOP, todas as amostras apresentaram concentrações abaixo dos limites analíticos de detecção (2,86 ng/L) ou quantificação (9,54 ng/L). Das amostras quantificadas na água tratada do Estado do PR, todas apresentaram concentração acima do valor-guia de 25 ng/L, que, a propósito, é apenas 2,6 vezes maior que o limiar de quantificação reportado para o método analítico.
- 2) Já o diclofenaco foi quantificado com elevada frequência em todos os mananciais de abastecimento avaliados (31%) e nas águas tratadas (11%), ocorrência essa bastante variável entre os diferentes Estados monitorados, sendo a maior no Estado do PA. As

concentrações do fármaco em água tratada apresentaram-se sempre inferiores ao valor-guia de 1.500 ng/L e, considerando o universo de 24 amostras coletadas no Estado do PA, duas apresentaram concentrações próximas a esse valor-guia (1.249 e 1.405 ng/L).

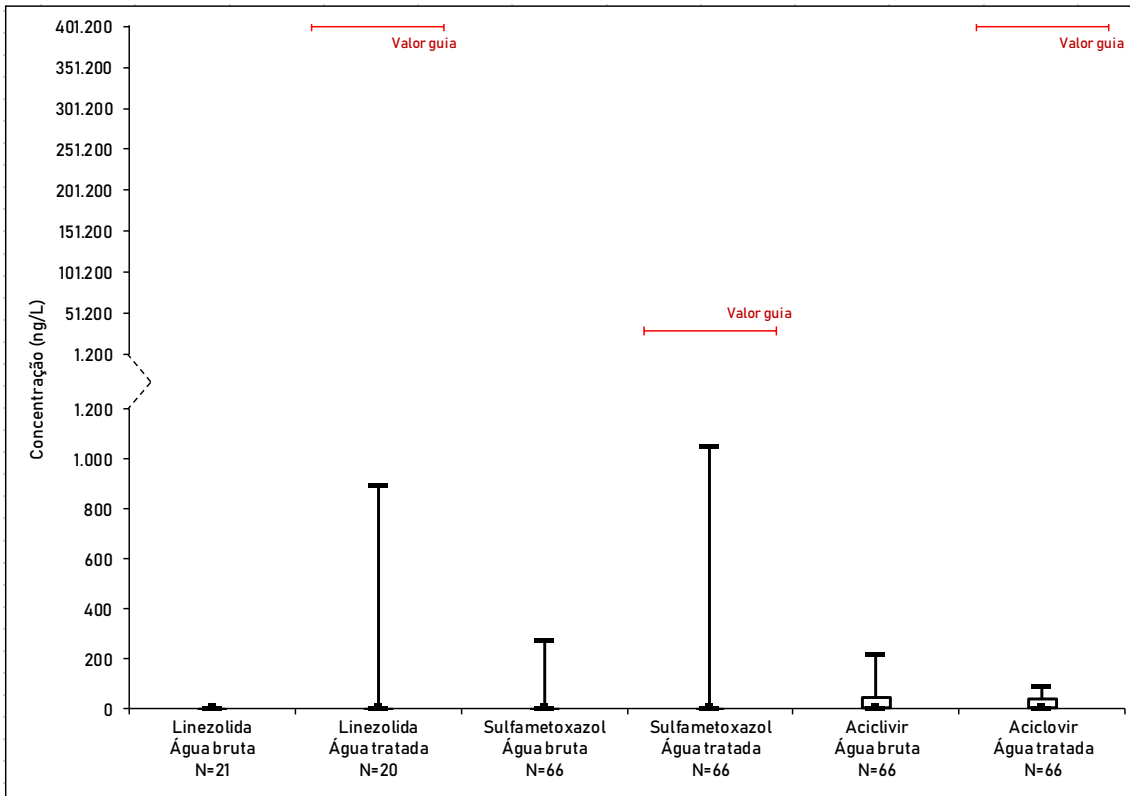
- 3) Quanto ao naproxeno, os valores de tendência central (médias, medianas e limites superiores de confiança), percentis e concentração máxima quantificada apresentaram-se, em geral, inferiores ao valor-guia calculado (220.000 ng/L), salvo no RN, em que foi observado valor extremo acima do valor de referência para a água tratada (372.632 ng/L).



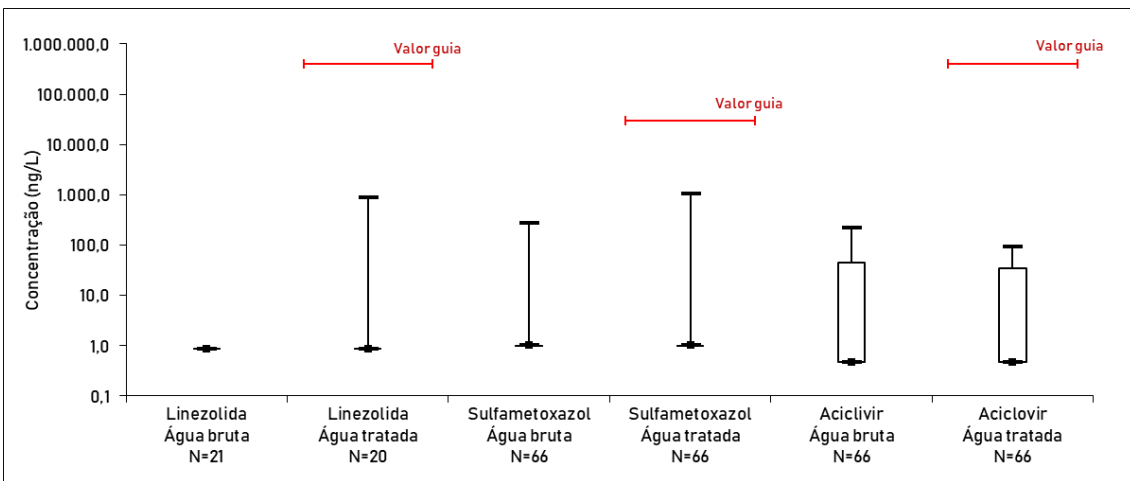
**Figura 5.5** – *Box-whiskers* com a variação da concentração (ng/L) dos fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e/ou corticoides na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina - PR.



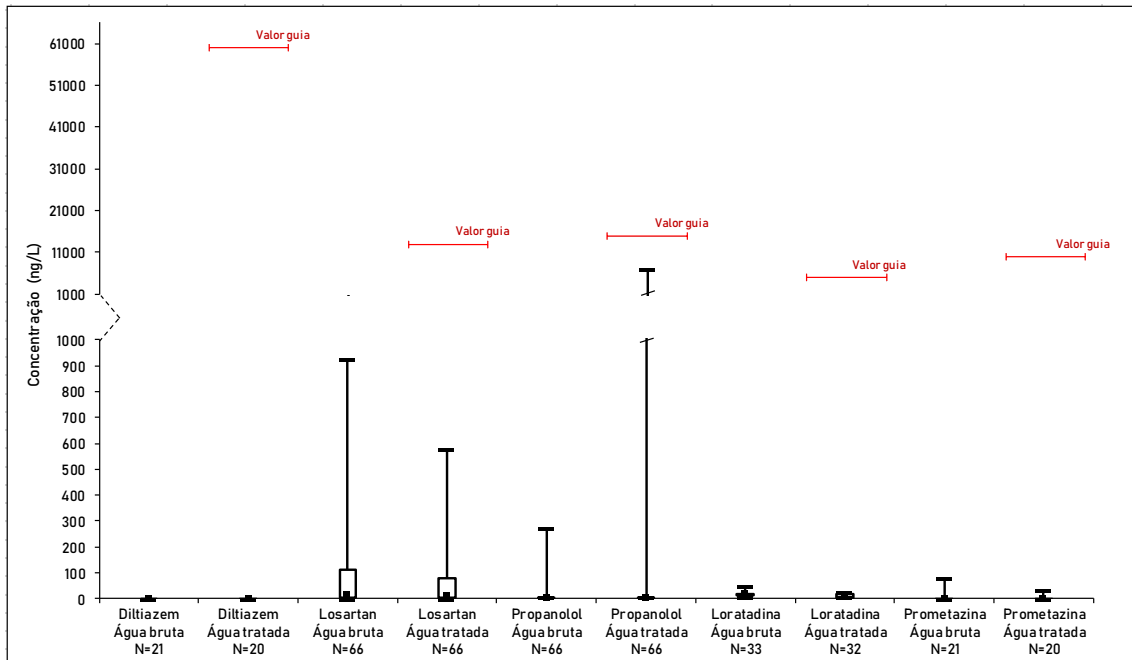
**Figura 5.6** – *Box-whiskers* com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e/ou corticoides na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina - PR.



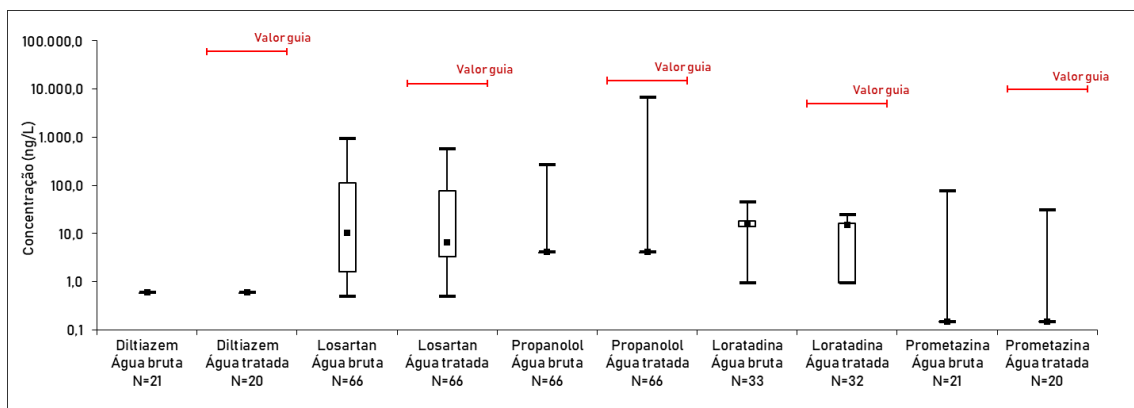
**Figura 5.7** – Box-whiskers com a variação da concentração (ng/L) dos fármacos antibióticos e antiviral na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



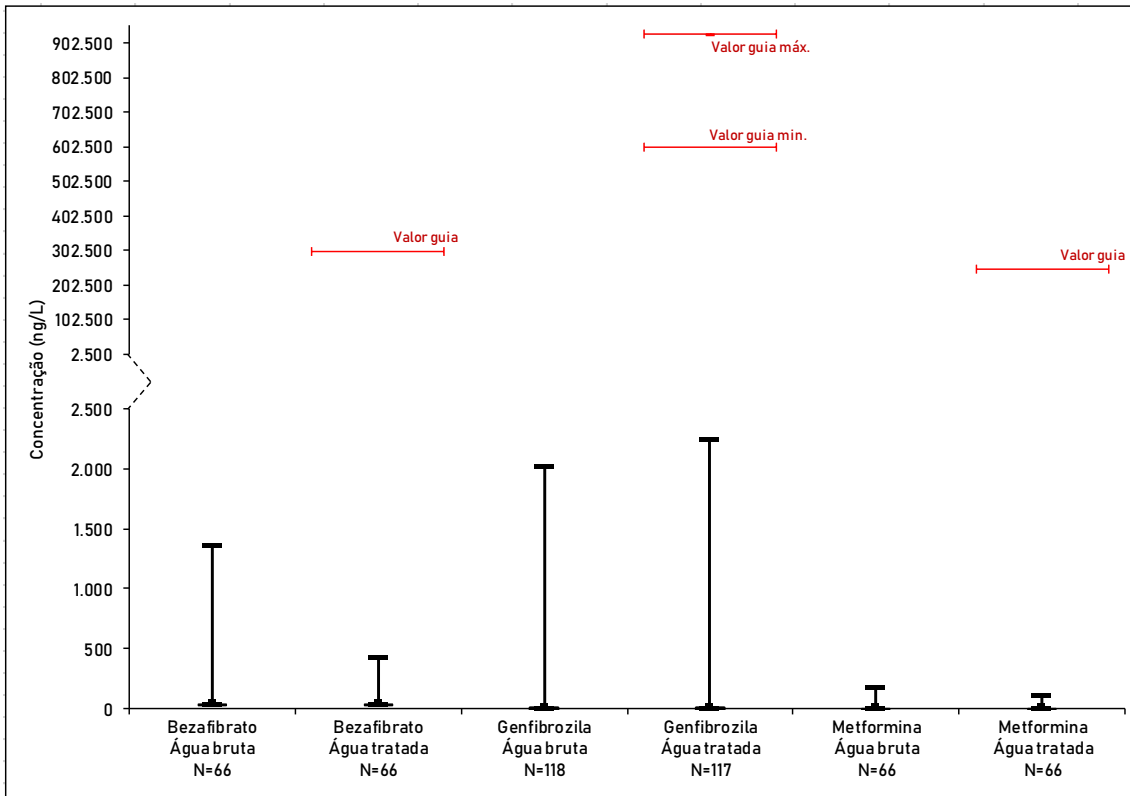
**Figura 5.8** – Box-whiskers com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos fármacos antibióticos e antiviral na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



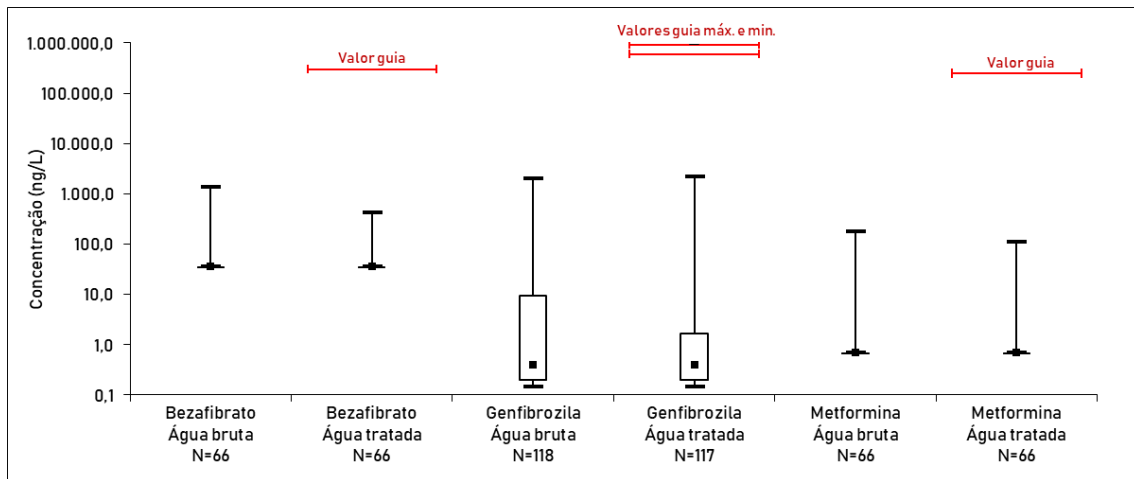
**Figura 5.9** – *Box-whiskers* com a variação da concentração (ng/L) dos fármacos anti-hipertensivos e anti-histamínicos na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



**Figura 5.10** – *Box-whiskers* com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos fármacos anti-hipertensivos e anti-histamínicos na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



**Figura 5.11** – Box-whiskers com a variação da concentração (ng/L) dos fármacos reguladores lipídicos e antidiabético na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.



**Figura 5.12** – Box-whiskers com a variação logarítmica da concentração (ng/L) dos fármacos reguladores lipídicos e antidiabético na água bruta e tratada nas cidades de Belo Horizonte - MG, Natal - RN, Belém - PA, Goiânia - GO e Londrina – PR.

**Tabela 5.2** – Ranqueamento da margem de exposição aos fármacos monitorados na pesquisa coordenada pela UFOP.

Posição	Composto	Classe	Margem de exposição <sup>1</sup>	Classificação de Risco
1º	Dexametasona	anti-inflamatório	3,4	Alerta
2º	Diclofenaco	anti-inflamatório	6,6	Alerta
3º	Naproxeno	anti-inflamatório	26,5	Moderado
4º	Losartana	anti-hipertensivo	45,6	Moderado
5º	Propranolol	anti-hipertensivo	63,4	Moderado
6º	Sulfametoxazol	Antibiótico	165,0	Baixo
7º	Loratadina	anti-histamínico	242,0	Baixo
9º	Bezafibrato	regulador lipídico	1.163,0	Muito baixo
8º	Genfibrozila	regulador lipídico	2.550,0	Muito baixo
10º	Prometazina	anti-histamínico	5.464,0	Muito baixo
11º	Aciclovir	Antiviral	6.349,0	Muito baixo
12º	Ibuprofeno	anti-inflamatório	6.472,0	Muito baixo
13º	Metformina	Antidiabético	7.914,0	Muito baixo
14º	Linezolida	Antibiótico	8.565,0	Muito baixo
15º	Diltiazem	anti-hipertensivo	100.000,0	Muito baixo
16º	Paracetamol	Analgésico	640.000,0	Muito baixo

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (percentil 95 das concentrações encontradas em água de consumo humano)

<sup>2</sup> <1: risco iminente; entre 1 e 10: alerta; entre 10 e 100: moderado; entre 100 e 1.000 baixo; >1.000 muito baixo

### 5.2.3 – Principais lições do estudo

Do ponto de vista de saúde humana, dentre os CEC monitorados na pesquisa coordenada pela UFOP, os únicos que ocorreram em águas de abastecimento em concentrações da mesma ordem de grandeza dos valores-guia foram os hormônios estrogênicos 17-alfa-etinilestradiol, 17-beta-estradiol e estrona, além dos fármacos anti-inflamatórios dexametasona e diclofenaco. Os dois primeiros hormônios, de elevada estrogenicidade, sendo o 17-beta-estradiol um composto cancerígeno, apresentaram baixa ocorrência em água tratada e não foram quantificados em concentrações superiores aos valores-guia. Por outro lado, a estrona, que exibe menor estrogenicidade comparada aos dois primeiros hormônios, apresentou ocorrência relativamente elevada em água tratada (28%), sendo encontrada acima do valor guia em uma amostra pontual, dentre a centena de amostras analisadas.

Ainda que os resultados do estudo alertem para a presença dos hormônios e anti-inflamatórios na água de consumo humano, tais compostos ainda se configuram como parâmetros mais de interesse ambiental, uma vez que a abordagem adotada neste documento é revestida de fatores de segurança e possui caráter de gestão preventiva de riscos. Ainda vale lembrar que, para a

derivação dos valores-guia, é considerada uma margem de segurança que geralmente reduz a dose de efeito crítico em 1.000 a 100.000 vezes, considerando os fatores de segurança ou incerteza (que variam de 1.000 a 10.000) e fatores de alocação da IDT para a água (que podem reduzir o valor-guia em até 10 vezes).

### **5.3. Dados sobre ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos publicados na literatura**

Na Tabela 5.3 apresenta-se uma compilação dos trabalhos brasileiros, feita por Lima *et al.* (2017), na qual foram elencados os estudos que monitoraram os CEC em águas naturais e tratadas (saída das ETA). A tabela incorpora ainda resultados de um estudo realizado por Machado *et al.* (2016), no qual foram coletadas mais de 100 amostras de água bruta e tratada em 22 capitais do Brasil e analisados 16 CEC, bem como resultados de outro estudo mais recente realizado por Reis *et al.* (2019), no qual foram monitorados vários CEC em mananciais de abastecimento e água tratada em Belo Horizonte (MG). Ressalta-se que, no estudo de Reis *et al.* (2019), os autores realizaram primeiramente uma investigação exploratória para avaliação da presença de alguns compostos nas matrizes avaliadas. Para tanto, as primeiras amostras coletadas foram concentradas e os extratos obtidos injetados via infusão direta na ESI-MS (espectrômetro de massas com fonte de ionização por *electrospray*) para aquisição no modo *full scan*. Assim, apenas os compostos identificados nessa primeira etapa tiveram seus métodos analíticos desenvolvidos para determinação dos valores de LD e LQ e posterior quantificação. Por isso, em alguns casos usou-se a sigla ND, que significa não detectado.

Cumprindo ainda notar que, dentre os 56 CEC inicialmente elencados no item 4.1 (lista de CEC prioritários), não foram encontrados estudos sobre ocorrência no Brasil para os seguintes compostos selecionados com base nos dados de comercialização (Tabela 4.1): albandazol, azitromicina, besilato de anlodipino, clonazepam, dipirona<sup>8</sup>, enalapril, hidroclorotiazida, levotiroxina, nafazolina, nimesulida. Para fins de comparação com a realidade brasileira, a Tabela B.1 apresentada no Anexo B sistematiza, de forma não exaustiva, dados de ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em água natural e tratada em outros países.

---

<sup>8</sup> A ausência de dados de monitoramento ambiental da dipirona poderia ser explicada em parte pelo fato de, após administração oral, ela ser completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina. A dipirona é, portanto, uma pró-droga cuja metabolização forma vários metabólitos, entre os quais alguns apresentam propriedades analgésicas.



Na Tabela 5.3 também foram apresentados valores de margem de exposição dos CEC, fatores esses baseados nos valores-guia mais conservadores (Tabela 4.3) e nas concentrações máximas quantificadas em água tratada de acordo com os dados da literatura (vide metodologia apresentada no item 4.2). Vale notar que não foram calculados valores de margem de exposição de compostos monitorados somente nos mananciais de abastecimento (água bruta) ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz. Nesse último caso, atribuiu-se a sigla “NC”, indicando que a margem de exposição não foi calculada pelo fato do CEC não ter sido quantificado em água de consumo humano.

Os dados apresentados na Tabela 5.3 evidenciam a grande diversidade de compostos presentes nas águas superficiais e tratadas monitoradas, bem como a amplitude de concentração dos CEC detectados. Dos 50 compostos listados na Tabela 5.3, os seguintes não são fármacos: bisfenol A (matéria-prima na produção de policarbonatos e resinas epóxi); ftalato de dietila (solvente usado em cosméticos e fragrâncias); triclosan (antisséptico e conservante em cosméticos); 4-octilfenol e 4-nonilfenol (subprodutos da degradação de alquilfenóis etoxilados usados em formulações detergentes); cafeína<sup>9</sup> (um alcaloide usado como estimulante). Em algumas situações, os hormônios naturais 17-beta-estradiol, estriol, estrona listados na Tabela 5.3 podem ser comercializados como fármacos em terapia de reposição hormonal. Dos 41 fármacos restantes monitorados em estudos brasileiros e compilados na Tabela 5.3, 13 são antibióticos, 8 são anti-inflamatórios e/ou corticoides, 6 são reguladores lipídicos, 3 são antiulcerosos e 2 são hormônios sintéticos. Os 9 fármacos restantes estão distribuídos em outras classes (analgésico, antialérgico, anticolinérgico, antidepressivo, antidiabético, antifúngico, anti-histamínico e anti-hipertensivo).

A preferência de pesquisadores brasileiros pelo monitoramento de antibióticos e hormônios segue a tendência mundial e é respaldada pelo impacto ambiental destes compostos. Como visto anteriormente, os hormônios estrogênicos causam feminização de algumas espécies aquáticas e podem causar câncer de mama, útero e testículo, diminuição de contagem de espermas, dentre outros efeitos adversos em humanos (WHO, 2012a). Os antibióticos, por sua vez, podem causar toxicidade biológica, indução de resistência antimicrobiana em bactérias patogênicas e genotoxicidade (JORGENSEN e HALLING-SØRENSEN, 2000; ASH e IVERSON, 2004).

A Tabela 5.3 mostra que bisfenol-A, 17-beta-estradiol, 17-alfa-etinilestradiol e nonilfenol são os desreguladores endócrinos detectados em maiores concentrações nos mananciais monitorados

---

<sup>9</sup>Embora a principal fonte da cafeína seja as bebidas que contém este alcaloide (ex. café, chá, bebidas de ‘cola’), ela também compõe alguns medicamentos (Ex. analgésicos para controle de cefaleias).

no Brasil (concentrações máximas iguais a 13.016 ng.L<sup>-1</sup>, 6.806 ng.L<sup>-1</sup>, 4.390 ng.L<sup>-1</sup> e 1.918 ng.L<sup>-1</sup>, respectivamente). Em água tratada, tais CEC também foram encontrados em concentrações ainda relativamente elevadas (concentrações máximas iguais a 2.549 ng.L<sup>-1</sup>, 44 ng.L<sup>-1</sup>, 623 ng.L<sup>-1</sup> e 2.820 ng.L<sup>-1</sup>, respectivamente). Ressalva deve ser feita a essas concentrações máximas, já que são derivadas dos estudos de Ghiselli e Jardim (2007), Sodr e *et al.* (2010) e Montagner e Jardim (2011) em Campinas (SP), nos quais os CEC supracitados foram encontradas em concentrações muito mais elevadas do que a média nacional ou do que valores reportados em estudos internacionais (vide Tabela B.1 no Anexo B).

Além desses CEC, os fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e/ou corticoides denominados ácido acetilsalicílico, betametasona, predinisona e ibuprofeno se destacaram por apresentarem as maiores concentrações, dentre os compostos analisados, nos mananciais brasileiros (valores máximos iguais a 15.687,9 ng.L<sup>-1</sup>, 11.960 ng.L<sup>-1</sup>, 8.105 ng.L<sup>-1</sup> e 4.155,5 ng.L<sup>-1</sup>, respectivamente). Em água tratada, tais CEC também foram encontrados em concentrações relativamente elevadas (máximos iguais a 5.287 ng.L<sup>-1</sup>, 2.620 ng.L<sup>-1</sup>, 6.323 ng.L<sup>-1</sup> e 16,9 ng.L<sup>-1</sup>, respectivamente). Quanto aos antibióticos monitorados em água tratada no Brasil, destaca-se a ocorrência da trimetoprima (concentração máxima = 4.381,2 ng.L<sup>-1</sup>) e do sulfametoxazol (concentração máxima = 2.592,6 ng.L<sup>-1</sup>). No caso específico do estudo de Reis *et al.* (2019), em relação aos compostos identificados em água tratada em Belo Horizonte, vale destacar:

- Betametasona: do total de 72 amostras de água tratada analisadas, a mediana apresentou-se abaixo do LQ e o percentil 95 igual a 1.930 ng.L<sup>-1</sup>;
- Predinisona: do total de 72 amostras de água tratada analisadas, a mediana apresentou-se abaixo do LQ e o percentil 95 igual a 2.856 ng.L<sup>-1</sup>;
- Ibuprofeno: do total de 72 amostras de água tratada analisadas, todas apresentaram concentração de ibuprofeno abaixo do LQ.

De um modo geral, a estrutura sanitária menos consolidada no Brasil parece explicar o porquê das concentrações de desreguladores endócrinos e alguns fármacos quantificados nos mananciais do Brasil serem, de forma geral, superiores às relatadas em países desenvolvidos (Tabela B.1 no Anexo B). Além disso, as maiores concentrações desses microcontaminantes foram observadas em regiões com elevada densidade populacional e durante os períodos de estiagem (LIMA *et al.*, 2017).

Uma vez lançado em um corpo hídrico, determinado CEC pode ter sua concentração reduzida por mecanismos naturais de remoção, tais quais hidrólise (reação de natureza não redox com a água), volatilização (passagem para a fase gasosa), adsorção (retenção na superfície de sólidos),

absorção (encapsulamento, por exemplo, por gotas de óleo), reações redox (reação entre espécies de elevado potencial de redução ou oxidação) ou fotólise (degradação mediada pela radiação solar). Dessa forma, a análise do 'destino' de um CEC na água passa pelo conhecimento das suas principais características e propriedades físico-químicas, o que também contribui para o melhor entendimento do seu comportamento em uma ETA.

Dentre as propriedades físico-químicas de um dado CEC, é possível destacar a constante de acidez ( $K_a$ ), que determina o grau de ionização de grupos ácidos do poluente em meio aquoso; o coeficiente de partição octanol/água ( $K_{ow}$ ), que mede a lipofilicidade do composto; a constante de biodegração ( $K_{bio}$ ), que indica a capacidade de micro-organismos em degradarem o contaminante; e o coeficiente de distribuição sólido-líquido ( $K_d$ ), utilizado para estimar a sorção do poluente em fases sólidas, tais como lodo e sedimento, dispersos em uma fase aquosa (TER LAAK *et al.*, 2005; JOSS *et al.*, 2006; CARBALLA *et al.*, 2008; CLOUZOT *et al.*, 2008).

Contaminantes com elevados valores de pKa, como o 17-beta-estradiol (pKa = 10,20) e nonilfenol (pKa = 10,25), estarão presentes em águas naturais na forma não iônica, o que facilita interações de natureza não eletrostática, tais quais as de ordem hidrofóbica (Ex. forças de Van der Waals, empilhamento pi). Isso é evidenciado pelos elevados valores de  $K_{ow}$  (Log  $K_{ow}$  de 4,01 para o 17-beta-estradiol e de 5,71 para o nonilfenol) e de  $K_{oc}$  (equivale ao  $K_d$  normalizado para a fração orgânica do sólido) que refletem a grande afinidade desses compostos por material hidrofóbico (Ex. proteínas, lipídeos, óleos e graxas) e sua elevada capacidade de retenção em sedimentos com alto teor de matéria orgânica (AQUINO *et al.*, 2013).

Percebe-se que alguns compostos encontrados em elevadas concentrações, tais quais bisfenol A, 17-beta-estradiol e 17-alfa-etinilestradiol quantificados em águas da região de Campinas (SP); e nonilfenol detectado por Moreira *et al.* (2009) em águas da região de Belo Horizonte (MG), são extremamente hidrofóbicos (log  $K_{ow} > 3,5$ ) e apresentam baixa solubilidade ou tendência de permanecerem nas matrizes aquosas. Nesse sentido, tais resultados são aparentemente contraditórios e não condizentes com os dados de dinâmica ambiental. A presença de surfactantes nas águas analisadas pode ter contribuído para uma maior dispersão dos referidos desreguladores endócrinos nas águas analisadas.

De qualquer forma, percebe-se que dos 10 CEC reportados em águas brasileiras em maiores concentrações, os hormônios estrogênicos 17-beta-estradiol e 17-alfa-etinilestradiol e os anti-

inflamatórios betametasona<sup>10</sup> e prednisona<sup>11</sup> apresentaram valores de margem de exposição inferiores a 1,0. Cumpre registrar que a estrona (hormônio natural) e a trimetoprima (antibiótico) apresentaram valores de margem de exposição superiores, porém muito próximos à unidade. Vale lembrar que valores de margem de exposição calculados pela concentração máxima quantificada em água tratada são suficientemente conservadores (em função dos valores máximos geralmente representarem situações pontuais ou *outliers*). Dessa forma, situações em que o valor de margem de exposição se apresentou acima de 1,0 não foram consideradas nível de alerta.

Desconsiderando as exceções supramencionadas, os valores de margem de exposição dos CEC apresentados na Tabela 5.3 (resultantes da comparação dos valores máximos de ocorrência em água tratada com os valores-guia) apresentaram-se maiores que 1, muitos inclusive maiores que 100 ou 1.000. Dado que essa análise leva em conta valores extremos para a ocorrência dos CEC em água tratada, é improvável que esses compostos estejam presentes na água em níveis que causem efeitos adversos à saúde humana ou que requeiram alerta.

---

<sup>10</sup> Margem de exposição calculada a partir do percentil 95 = 0,13.

<sup>11</sup> Margem de exposição calculada a partir do percentil 95 = 0,05.

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável.

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência						Margem de exposição <sup>1</sup>
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz	Referência	
Ácido Acetilsalicílico (AAS)	Analgésico	22.000	< 0,041 – 15.687,9	164,4 ± 4.437,7	12	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	4,2
			< 0,04 – 5.286,9	186,1 ± 2.209,2	6	-	AT		
			ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Ácido Clofíbrico (CFA)	Regulador lipídico	-	< 10 – < 90	30 ± 34,0	3	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	-
Ácido Fenofíbrico (FF)	Regulador lipídico	-	40 – aprox. 300	170 ± 130	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	-
Ampicilina (AMP)	Antibiótico	-	< 0,45	-	1	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			<53,3	-	72	0	AB		
			<65,3	-	72	0	AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Amoxicilina (AMX)	Antibiótico	1.500	< 0,46 – 8,9	4,7 ± 4,2	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			<103,8	-	72	0	AB		
			<31,5	-	72	0	AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência					Margem de exposição <sup>1</sup>	
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz		Referência
Atenolol (ATL)	Anti-hipertensivo	25.000	<20,5	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<14,5	-	72	0	AT		
Atorvastatina (ATO)	Regulador lipídico	5.000 a 200.000	<80,8 – 1.020	<80,8	72	53	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	7,6
			<25,3 – 654	<25,3	72	21	AT		
Betametasona (BET)	Anti-inflamatório	250	<8,0 – 11.960	1.002	72	44	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	0,09 (Alerta: <1)
			<8,0 – 2.620	209	72	18	AT		
Bezafibrato (BZF)	Regulador lipídico	300.000	0,13 – 744,4	12,2 ± 266,1	9	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	180,8
			< 2,9 – 1.659,1	2,9 ± 656,7	5	-	AT		
			ND	-	-	0	AT/AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Bisfenol A (BFA)	Insumo químico	72.000 a 900.000	< 1,2 – 13.016	25 ± 2011,0	41	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	28,2
			< 1,2 – 2.549,1	3,3 ± 754,4	10	-	AT		
			<58	-	7	0	AB	Machado <i>et al.</i> (2016)	
			<58	-	100	0	AT		
Cimetidina (CIM)	Antiulceroso	100.000	2,6 – 13,9	8,2± 5,7	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			<24,2	-	72	0	AB		
			<29,6	-	72	0	AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz; “-” sem informação no estudo. <sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência					Margem de exposição <sup>1</sup>	
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz		Referência
Cafeína (CAF)	Estimulante	-	<469,3 – 1.385	481,0	72	1	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<457,3	<457,3	72	0	AT		
Cefalexina (CEF)	Antibiótico	30.000	< 0,64 – 29	14,8 ± 14,2	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	-
Ciprofloxacina (CIP)	Antibiótico	4.800 a 25.000	< 0,41 – 2,5	1,5 ± 1,05	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Claritomicina (CLA)	Antiobiótico	250.000	<63,5	65,2	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<32,5	<32,5	72	0	AT		
Danofloxacina (DAN)	Antiobiótico	-	<8,6 – 272	19,7	72	16	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<17,1 – 42	17,5	72	4	AT		
Diclofenaco (DCF)	Anti-inflamatório	1.500 a 200.000	0,14 – 400	11,1 ± 102,1	18	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	4,5
			< 4,9 – 330,6	21,5 ± 117,2	6	-	AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Eritromicina (ERI)	Antibiótico	-	<48,2	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<32,8	-	72	0	AT		

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz; “-” sem informação no estudo. <sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência					Margem de exposição <sup>1</sup>	
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz		Referência
Escopolamina (ESC)	Anticolinérgico	-	<23,5	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<18,6	-	72	0	AT		
Enoxacino (ENO)	Antibiótico	200.000	<134 – 386	145	72	10	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	913
			<401,6	<401,6	72	1	AT		
Enrofloxacina (ENR)	Antibiótico	20.000	<11,8 – 71	14,5	72	12	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	91,3
			<5,0 – 219	5,1	72	1	AT		
17-alfa-etinilestradiol (EE2)	Hormônio sintético	3 a 150	0,29 – 4.390	21 ± 1254,8	28	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	0,005 (Alerta: <1)
			< 4,61 – 623,0	13,6 ± 227,5	6	-	AT		
			<11	-	7	0	AB		
<11	-	100	0	AT					
17-beta-Estradiol	Hormônio natural	8 a 300	< 0,6 – 6.806	33,9 ± 1.693,5	28	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	0,2 (Alerta: <1)
			< 4,4 – 43,5	10,8 ± 16,9	6	-	AT		
Estriol (E3)	Hormônio natural	300	< 0,6 – 67,4	2,3 ± 17,9	13	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	3,1
			< 2,1 – 97,4	30,7 ± 40,4	4	-	AT		
			<17	-	7	0	AB		
<17	-	100	0	AT					
Estrona (E1)	Hormônio natural	78 a 300	< 0,3 – 78,1	4,7 ± 21,4	19	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	1,1
			< 4,7 – 70,1	12,3 ± 26,8	6	-	AT		
			<15	-	7	0	AB		
<15	-	100	0	AT					

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)



**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência					Margem de exposição <sup>1</sup>	
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz		Referência
Fenazona (PZN)	Anti-inflamatório	-	<10,8	1.155	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<11,0	541	72	0	AT		
Fenilbutazona (PNB)	Anti-inflamatório	-	<5,1	14,3	72	-	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<4,8	10,8	72	-	AT		
Fenofibrato (FEN)	Regulador lipídico	-	<25,0 – 1.388	46,2	72	4	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<25,0	<23,8	72	0	AT		
Ftalato de dietila (DEP)	Insumo químico	-	5,0 – 410,9	208,0 ± 203,0	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	-
Fluconazol (FLU)	Antifúngico	25.000	<7,4 – 1.413	260	72	63	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	33,3
			<8,7 – 750	136	72	36	AT		
Genfibrozila (GEN)	Regulador lipídico	600.000 a 930.000	1,06 – 216,4	4,5 ± 89,0	12	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	2.047
			< 1,5 – 98,4	41,7 ± 44,7	4	-	AT		
			<39,6 – 948	83,8	72	28	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
			<85 – 293	71,1	72	15	AT		

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência						Margem de exposição <sup>1</sup>
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz	Referência	
Ibuprofeno (IBU)	Anti-inflamatório	400.000	0,02 – 4.155,5	7,3 ± 1.030,3	15	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	23.669
			< 0,66 – 16,9	8,5 ± 7,9	6	-	AT		
			<21,3 – 333	<21,3	72	3	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
			<12,3	<12,3	72	0	AT		
Ketoprofeno (KET)	Anti-inflamatório	3.000 a 5.000	<34,7 – 1.020	109	72	31	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	5,3
			<64,6 – 561	77	72	13	AT		
			< 19 – 663	341 ± 322	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	
Levonorgestrel (LNG)	Hormônio sintético	15	< 1,0	-	7	0	AB	Machado <i>et al.</i> (2016)	NC
			< 1,0	-	100	0	AT		
			<16,1 – 486	29,4	72	12	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
<13,6 – 67	14,9	72	3	AT					
Loratadina (LOR)	Anti-histamínico	5.000	<1,5 – 203	8,6	72	8	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<2,9	<2,9	72	0	AT		
			2,5 – 200	15 ± 56,3	10	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	
Metformina (MET)	Antidiabético	250.000	ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<2,9	<2,9	72	0	AT		
Naproxeno (NPX)	Anti-inflamatório	220.000	2,5 – 200	15 ± 56,3	10	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência						Margem de exposição <sup>1</sup>
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz	Referência	
4- Nonilfenol (NP)	Insumo químico	90.000 a 300.000	< 0,5 – 1.918	41,1 ± 708,8	20	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	31,9
			< 0,1 – 2.820	0,5 ± 969,8	7	-	AT		
			<6	<6	7	0	AB	Machado <i>et al.</i> (2016)	
			<6	<6	100	0	AT		
Norfloxacin (NOR)	Antibiótico	40.000	< 0,4 – 2,2	1,3 ± 0,9	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	190,5
			<29,7 – 285	55,7	72	32	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
			<39,3 – 210	46,9	72	10	AT		
4-t-octilfenol (OP)	Insumo químico	90.000	< 0,1 – 64,6	2,1 ± 19,1	16	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	325,4
			< 0,5 – 276,6	4,4 ± 100,4	6	-	AT		
Omeprazol (OME)	Antiulceroso	5.000	<32,0	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<17,8	-	72	0	AT		
Paracetamol / Acetaminofeno (PCT)	Analgésico	160.000 a 1.500.000	0,01 – 1.222,6	7,5 ± 323,7	14	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	352,7
			< 0,2 – 453,6	25,7 ± 190,1	4	-	AT		
Paroxetina (PAR)	Antidepressivo	-	<72,7	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<66,7	-	72	0	AT		

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência					Referência	Margem de exposição <sup>1</sup>
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz		
Prednisona (PRE)	Corticóide	130	<5,1 – 8.105	6,0	72	68	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	0,02 (Alerta: <1)
			<4,8 – 6.323	<4,8	72	39	AT		
Prometazina (PTZ)	Antialérgico	10.000	7,0 – 71,9	39,5 ± 32,5	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	-
			8,3 – 15,8	12,1 ± 3,8	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	
Ranitidina (RAN)	Antiulceroso	38.000	<66,7	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	NC
			<26,7	-	72	0	AT		
Sulfametoxazol (SMX)	Antibiótico	30.000 a 1.535.000	< 0,8 – 1.826,3	1,5 ± 603,1	8	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	11,6
			< 1,1 – 2.592,6	1,1 ± 1.122,1	4	-	AT		
			ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	
Tetraciclina (TET)	Antibiótico	90.000	< 2,5 – 11	6,8 ± 4,3	2	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			ND	-	-	0	AB/AT	Reis <i>et al.</i> (2019)	

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

**Tabela 5.3** – Ocorrência de contaminantes de preocupação emergente (CEC) em águas brasileiras e margem de exposição pela ingestão de água potável (continuação).

Composto	Classe	Valor guia (ng/L)	Ocorrência						Margem de exposição <sup>1</sup>
			Mín. – Máx. (ng/L)	Média ± DP (ng/L)	N	FO (%)	Matriz	Referência	
Triclosan (TCS)	Antisséptico	150.000 a 225.000	< 0,7 – 66	0,7 ± 22,5	13	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	NC
			< 3,0	-	7	0	AB	Machado <i>et al.</i> (2016)	
			< 3,0	-	100	0	AT		
Trimetoprima (TMP)	Antibiótico	5.000 a 575.000	< 0,6 – 1.573,9	6,9 ± 613,2	9	-	AB	Revisão da literatura de Lima <i>et al.</i> (2017)	1,1
			< 0,6 – 4.381,2	438,5 ± 1.574,5	6	-	AT		
			<17,4	-	72	0	AB	Reis <i>et al.</i> (2019)	
			<15,1	-	72	0	AT		

DP = desvio padrão; N = número de dados; FO = frequência de ocorrência (porcentagem de dados quantificados); AB = água bruta; AT = água tratada; ND = não detectado no extrato bruto na análise prévia à determinação do LD e LQ; “-” sem informação no estudo.

NC = não calculado, no caso de compostos monitorados somente na água bruta ou de compostos monitorados em água tratada, mas que não foram quantificados nessa matriz.

<sup>1</sup> valor-guia ÷ ocorrência (concentração máxima encontrada em água tratada)

## 6. Diretrizes para revisão do padrão de potabilidade

### 6.1. Compostos candidatos a compor o padrão de potabilidade

Como mencionado no item 4.1, de início foi construída uma lista de CEC prioritários, em que foram incluídos 56 compostos classificados como fármacos ou desreguladores endócrinos, seja pela elevada comercialização no Brasil e/ou pelo monitoramento em mananciais de abastecimento e águas tratadas do País. Desse rol inicial de compostos, 7 foram selecionados para uma segunda lista de candidatos a compor o padrão de potabilidade da água de consumo humano (Tabela 6.1) por apresentarem maior risco à população brasileira segundo o binômio toxicidade e exposição, avaliado pela margem de exposição<sup>12</sup> (item 5). Dos 7 compostos selecionados, 2 deles, os hormônios natural (estradiol - E2) e sintético (etinilestradiol - EE2) receberam classificação de risco 'Alerta' tanto na pesquisa coordenada pela UFOP ( $VG/OG < 10$ ) quanto na análise dos dados da literatura ( $VG/OG < 1$ ). Para os CEC candidatos a compor o padrão de potabilidade da água de consumo humano do Brasil, apresenta-se nos itens subsequentes um detalhamento com informações sistematizadas sobre suas características e propriedades físico-químicas, dinâmica ambiental, métodos de análise laboratorial, remoção no tratamento de água, aspectos toxicológicos, dentre outras informações relevantes para a tomada de decisão.

**Tabela 6.1** – Lista de contaminantes de preocupação emergente (CEC) candidatos a compor o padrão de potabilidade da água de consumo humano do Brasil.

	Grupo/classe de compostos	Margem de exposição	
		$VG \div OC_{\text{percentil 95}}$	$VG \div OC_{\text{máx}}$
<b>Desreguladores endócrinos</b>	17-alfa-etinilestradiol (hormônio sintético)	2,3	0,005
	17-beta-estradiol (hormônio natural)	5,2	0,2
	Estrona (hormônio natural)	3,5	1,1
<b>Fármacos</b>	Betametasona (anti-inflamatório corticosteroide)	-	0,09
	Dexametasona (anti-inflamatório corticosteroide)	3,4	-
	Diclofenaco (anti-inflamatório não-esteroide)	6,6	4,5
	Prednisona (anti-inflamatório corticosteroide)	-	0,02

VG: valor-guia (possível valor máximo permitido - VMP); OC: ocorrência em água de consumo humano (concentração máxima quantificada nos estudos/monitoramentos ou percentil 95 dos dados dos estudos/monitoramentos).

<sup>12</sup> A margem de exposição representa o quanto a ocorrência do composto em questão é inferior ou superior ao seu valor-guia, sendo interpretada da seguinte forma:

- *Margem de exposição*  $\leq 1$ : compostos encontrados em água de consumo humano em concentrações superiores ou iguais aos valores-guia e que, portanto, representam riscos à saúde.

- *Margem de exposição*  $> 1$  e  $< 10$ : compostos encontrados em água de consumo humano em concentrações inferiores aos valores-guia, mas que configuram alerta em função da ocorrência estar na mesma ordem de grandeza das concentrações que representariam riscos à saúde.

\*No caso dos valores de exposição baseados na ocorrência máxima, considerou-se nível de alerta somente situações em que os valores se apresentaram menor que a unidade ( $VG/OC < 1$ ), que não necessariamente representam riscos à saúde, já que, em muitos casos, a ocorrência máxima representa *outliers*.

## **6.2. Detalhamento dos desreguladores endócrinos candidatos a compor o padrão de potabilidade**

Do extenso rol de CEC detectados em corpos d'água, os desreguladores endócrinos são aqueles que apresentam maior toxicidade, cabendo destacar os compostos estrogênicos estrona, 17-beta-estradiol, estriol e 17-alfa-etinilestradiol, bem como os xenoestrogênios biosfenol A e alquilfenóis (p. ex.: nonilfenol e octilfenol), os quais afetam muitos tecidos e funções fisiológicas de seres humanos e outros animais, atuando na forma de, ou mimetizando os hormônios sexuais esteróides.

Os estrogênios naturais fazem parte de um grupo de hormônios esteróides lipofílicos produzidos, principalmente nos ovários e nos testículos em humanos e outros vertebrados. O estrógeno mais potente e abundante de ocorrência natural nos seres humanos é o 17-beta-estradiol, seguido pela estrona e estriol (RAIMUNDO, 2007).

A ação dos hormônios sexuais esteróides se inicia pela interação do hormônio com receptores intracelulares específicos, que por sua vez se ligam fortemente a sequências do DNA cromossomal. Subsequentemente essa ligação inicia a transcrição e tradução de genes específicos, o que acaba levando a eventos fisiológicos como o desenvolvimento de tecidos reprodutivos, maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do útero, da vagina e da mama. Em tecidos não reprodutivos, os estrogênios podem afetar o crescimento ósseo e, em decorrência da ação no fígado, o perfil lipídico plasmático. Os estrogênios também promovem o crescimento celular ou proliferação celular em *in vitro* (FAO/WHO, 2000).

Todavia, ainda não se sabe se os efeitos dos estrogênios resultam diretamente da ação dos hormônios nos tecidos (principalmente naqueles do sistema reprodutivo, que expressam altos níveis de receptores estrogênicos), ou se são secundários, decorrentes da sua ação em outros locais. No entanto, é certo que alguns tecidos e órgãos não reprodutivos, tais como ossos, endotélio vascular, fígado, sistema nervoso central e coração, expressam níveis baixos de receptores estrogênicos, passíveis de sofrerem influência de hormônios como o 17-beta-estradiol (FAO/WHO, 2000).

Alguns estudos demonstraram que, na terapia de reposição hormonal de mulheres na pós-menopausa, o uso de estrogênios (sem o uso concomitante de progestogênios para neutralização de efeitos) está associado ao desenvolvimento de carcinoma do endométrio. Estima-se que o risco de desenvolvimento de câncer no útero seja de 5 a 15 vezes maior com o uso de estrogênios, dependendo da dose e da duração do tratamento (FAO/WHO, 2000).

Uma relação direta entre o uso de estrogênio e câncer de mama ainda não está bem estabelecida e parte disso provém da dificuldade atribuída à frequência da doença, bem como pelo fato de 50% das mulheres que desenvolveram esse tipo de câncer terem apresentado outros fatores de risco (BRUNTON *et al.*, 2005). Por outro lado, a *American Society of Health System Pharmacists* relata ter interrompido prematuramente um estudo nessa temática devido a um aumento da incidência de câncer de mama em 26% das mulheres que receberam estrogênios conjugados (0,625 mg/d) e acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/d) (TOXNET, 2019).

Além da preocupação quanto à relação com a formação de tumores malignos, o uso de estrogênios orais em mulheres saudáveis aumenta o risco de trombo-embolia venosa em cerca de 3 vezes e majoram com fator de 1,35 a probabilidade de acidente vascular cerebral. Alguns estudos indicam que os estrogênios parecem reduzir ligeiramente os níveis de glicose e insulina em jejum, porém esses efeitos ainda não se encontram bem estabelecidos. Esses compostos também provocam um pequeno aumento dos fatores de coagulação e diminuem os fatores anticoagulantes (BRUNTON *et al.*, 2005).

Nos quadros a seguir são apresentadas informações mais detalhadas sobre os 3 estrogênios que apresentam elevada toxicidade e que ocorrem em águas brasileiras em concentrações de mesma magnitude que os valores-guia estimados a partir de informações disponíveis na literatura (desreguladores endócrinos indicados na Tabela 6.1). Mais especificamente, sintetizam-se aqui informações reunidas nas monografias<sup>13</sup> preparadas sobre desreguladores endócrinos que representam risco à saúde, as quais poderão ser acessadas pelo grupo de trabalho para fins de tomada de decisão sobre a inclusão ou não do(s) hormônio(s) no padrão brasileiro de potabilidade da água.

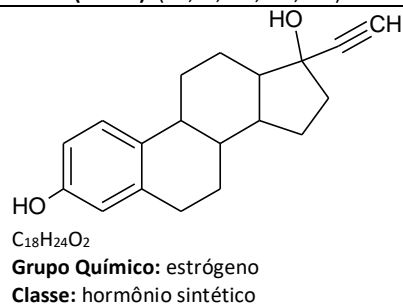
---

<sup>13</sup> AQUINO, S. F.; PARANHOS, A. G. O.; SANSON, A. L.; TONUCCI, M. C. Estudo e pesquisa sobre perturbadores endócrinos em água para consumo humano: monografias dos perturbadores endócrinos bisfenol A, estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol e nonilfenol. Ouro Preto: DEQUI-UFOP, 2017.



## 17-alfa-etinilestradiol (EE2)

**Nome (IUPAC):** (8R,9S,13S,14S,17R)-17-ethynyl-13-methyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol **CAS:** 57-63-6



### Propriedades físico químicas

<p><b>Pressão de vapor:</b> <math>1,95 \times 10^{-9}</math> mmHg a <math>25^\circ C</math> [1]  <b>Solubilidade:</b> 11,3 mg/L a <math>27^\circ C</math> [1]  <math>T_{1/2}</math>: 60 dias [2]  <b>pKa:</b> 10,4 a <math>25^\circ C</math> [3]  <b>Log <math>K_{ow}</math>:</b> 3,67 [1] <b><math>K_{ow}</math></b> = 4.677  <b><math>K_{oc}</math></b> = 4.075,5 [1]  <b><math>K_d</math></b> = 176,2 mL.g<sup>-1</sup> [4] / <b>log <math>K_d</math></b> = 2,25  <b><math>K_H</math></b> = <math>7,94 \times 10^{-12}</math> atm.m<sup>3</sup>/mol a <math>25^\circ C</math> [1]  <b><math>K_H'</math></b> = <math>3,18 \times 10^{-10}</math>  <b><math>K_H' / K_{ow}</math></b> = <math>6,79 \times 10^{-14}</math></p>	<p><b>Valores de referência:</b>  Log <math>K_d</math> &lt; 2: praticamente não há adsorção  Log <math>K_d</math> entre 2 e 7: baixa tendência de adsorção  Log <math>K_d</math> &gt; 7: alta tendência de adsorção  Log <math>Kow</math> &lt; 2,5: alta hidrofobicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.  Log <math>Kow</math> entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.  Log <math>Kow</math> &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.  <math>K_H' &lt; 10^{-4}</math>: volatilização desprezível  <math>K_H'/K_{ow} &lt; 10^{-9}</math>: volatilização desprezível</p>
---	--

**Usos:** EE2 é o principal estrogênio sintético encontrado nas pílulas anticoncepcionais e bastante utilizado nas terapias de reposição hormonal. Pode ser utilizado no tratamento de alguns tipos de carcinomas (metastático mamário masculino e prostático avançado), hipogonadismo feminino, falência ovariana primária e síndrome de Turner. É usado como contraceptivo de emergência combinado com o levonorgestrel ou norgestrel [5].

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** EE2 alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto doméstico [3]. Grande parte do EE2 é excretada na forma inativa de conjugados, geralmente glucuronídeos e sulfatos. Entretanto, no ambiente os conjugados são biotransformados em compostos biologicamente ativos (estrogênio livre), passíveis de desencadear efeitos adversos, principalmente à biota aquática [6]. O EE2 apresenta elevadíssima atividade estrogênica, que é estimada em 2,3 vezes superior àquela do 17-beta-estradiol [7]. A natureza hidrofóbica do etinilestradiol (log  $Kow$  = 3,7) favorece a sua sorção em material de natureza apolar (p. ex.: material graxo, gotas de óleos) em suspensão na água [3]. Por outro lado, para a faixa de Log  $K_d$  tem-se uma baixa tendência para a adsorção nos solos em geral. O EE2 apresenta baixa biodegradabilidade [3]. Não é susceptível à volatilização e é esperada baixa fotodegradação pela incidência de luz solar nos ambientes aquáticos [3].

### Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:

- **Águas naturais:**  
Literatura: N = 35 [8,9]; 0,3 a 4.390 ng/L; média = 21 ng/L  
Estudo UFOP: N = 118; <0,4 a 113,9 ng/L; média = 2,04 ng/L  
- **Água tratada:**  
Literatura: N = 106 [8,9]; < 4,6 a 623 ng/L; média = 13,6 ng/L  
Estudo UFOP: N = 117; <0,4 a 2,7 ng/L; média = 0,4 ng/L

### Remoção no tratamento de água:

- **Estudos em escala real:**  
1) Estudo UFOP: N = 4, min. = aprox. 0%, máx. = aprox. 100%, mediana = 65%, média = 57% (tratamento convencional, ciclo completo).  
- **Estudos em escala laboratorial:**  
1) Revisão de Lima et al. (2017) [9]: etapa de cloração → min. = 80%, máx. = aprox. 95%, mediana = 88%; carvão ativado granular → min. = mediana = aprox. 90%.  
2) Revisão de Azevedo (2019) [16]: etapa de clarificação → mediana = 2%; etapa de clarificação associada ao carvão ativado → mediana = 10%; etapa de cloração → mediana = 44%, média = 58%. Doses até 1 mgCl<sub>2</sub>.L<sup>-1</sup> e TC até 10 min levaram à mediana de remoção de 26%. Doses acima de 1 mgCl<sub>2</sub>.L<sup>-1</sup> e TC acima de 10 min levaram à mediana de remoção de 98%; carvão ativado granular → mediana = 97%, média = 97%.  
3) Trabalho de Azevedo (2019) [16]: etapa de cloração → remoção de 98,5 % da atividade estrogênica associada a uma mistura de E1+E2+EE2 para dose de cloro igual a 2,75 mg. L<sup>-1</sup> e TC de 30 min (via ensaio *in vitro* Yeast Estrogen Screen - YES).

### Métodos de análise em amostras de água:

técnicas cromatográficas (líquida - HPLC ou gasosa - CG) acopladas à espectrometria de massas (MS), sendo necessária derivatização para análise por CG. É necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE). Limites de detecção e quantificação reportados:  
- SPE + HPLC-MS [10]: LD = 0,5 ng/L  
- SPE + CG-MS [11,12,13]: LD = 0,04 a 6,6 ng/L; LQ = 1,0 a 21,1 ng/L  
- SPME + CG-MS [14]: LQ = 3,0 ng/L  
- Barra adsortiva+CG-MS [15]: LD = 1,0 ng/L; LQ = 5,0 ng/L

### Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:

Há dados de estudos que relacionam episódios de câncer de mama, cervical e fígado em mulheres que fazem uso da terapia hormonal combinada, em que o EE2 é normalmente utilizado. Apesar de não classificar especificamente o EE2 como carcinogênico, a IARC classifica os contraceptivos orais combinados como cancerígenos para os seres humanos (Grupo 1) [5]. Há dados clínicos mostrando que a administração de EE2 em mulheres grávidas pode levar a anormalidades genitais no recém-nascido [17]. Estudos crônicos com ratos levaram a vários efeitos adversos [5,18,19]: tumores na glândula pituitária; aumento da próstata e redução na produção diária de espermatozoides; alterações na expressão gênica no fígado. Em estudo epidemiológico, observou-se redução do hormônio folículo estimulante (FSH) na urina e no sangue [20].

### Proposta de VMP: 3 ng/L baseado em estudo epidemiológico que avaliou interferência no sistema endócrino [21] (NOAEL=0,1 µg/kg pc.d).

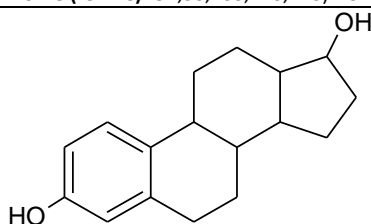
**Referências:** [1] TOXNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. [2] US EPA. Environmental Protection Agency (2016). Contaminant Information Sheets for the Final CCL 4 Chemicals. Disponível em: <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4>. [3] AQUINO, S. F. D.; et al. (2013) Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. Engenharia Sanitária e Ambiental, v. 18, p. 187-204.; [4] KARNJANAPIBOONWONG, A.; ANDERSON, T. A. (2010) Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) at an effluent-dominated wastewater application site : Estrogens , Triclosan , and Caffeine. The Institute of Environmental and Human Health, Department of Environmental Toxicology, Texas Tech University. Lubbock, 2010. [5] IARC. International Agency for Research on Cancer (2007). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Volume 91: Combined estrogens-protogest therapy. Lyon, France. [6] BARONTI, C. et al. (2000) Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. Environmental science & technology, v. 34, n. 24, p. 5059–5066. [7] SVENSON, A.; et al. (2003). Removal of estrogenicity in Swedish municipal sewage treatment plants. Water Research , v. 37, n. 18, p. 4433-4443. [8] Machado, K.C.; et al. (2016) A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. Science of the Total Environment, v. 572, p. 138–146. [9] Lima, D.R.S.; et al. (2017) Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. v. 22, p.1043-1054. [10] BENIJS, T et al., 2004. [11] VALLEJO et al., 2010. [12] ARDITSOGLOU; VOUSA, 2008. [13] LIU; ZHOU; WILDING, 2004. [14] CARPINTERO, J.; et al. (2004) Applicability of solid-phase microextraction followed by on-fiber silylation for the determination of estrogens in water samples by gas chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, v. 1056, n. 1-2, p. 179–185. [15] KAWAGUCHI, M.; et al. (2004) Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry in the multi-shot mode for determination of estrogens in river water samples. Journal of Chromatography A, v. 1049, n. 1-2, p. 1–8. [16] Azevedo, T.S. (2019) Remoção de desreguladores endócrinos em água de abastecimento. Dissertação de mestrado (Universidade Federal de Viçosa), 75 p. [17] RANG, H. P. et al. (2003) Farmacologia. 5a ed. Londres: Elsevier. [18] BOVERHOF, D. R. et al. (2004) Temporal- and dose-dependent hepatic gene expression changes in immature ovariectomized mice following exposure to ethynyl estradiol. Carcinogenesis, v. 25, n. 7, p. 1277–91. [19] THAYER, K. A et al. (2001) Altered prostate growth and daily sperm production in male mice exposed prenatally to subclinical doses of 17alpha-ethynyl oestradiol. Human reproduction, v. 16, n. 5, p. 988–96. [20] KULIN, H. E.; REITER, E. (1972) O. Gonadotropin suppression by low dose estrogen in men: evidence for differential effects upon FSH and LH. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 35, n. 6, p. 836–839.

[21] AWWA RF. AWWA Research Foundation. SNYDER, S.A., et al. (2008) Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water. IWA Publishing, Denver, CO.

## 17-beta-estradiol (E2)

**Nome (IUPAC):** 8R,9S,13S,14S,17S)-13-methyl-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol

**CAS:** 50-28-2



$C_{18}H_{24}O_2$

**Grupo Químico:** estrógeno

**Classe:** hormônio natural

### Propriedades físico químicas

**Pressão de vapor:**  $6,38 \times 10^{-9}$  mmHg a  $25^\circ C$  [1]

**Solubilidade:** 13 mg/L a  $20^\circ C$  [2]

$T_{1/2}$ : 38 dias [3]

**pKa:**  $10,27 \pm 0,60$  a  $25^\circ C$  [4]

**Log  $K_{ow}$ :** 4,01 [1]  $K_{ow} = 10.232$

$K_{oc} = 4.281,38$  [1]

$K_d = 2,06$  mL.g<sup>-1</sup> [5] / **log  $K_d$**  = 0,31

$K_H' = 3,64 \times 10^{-11}$  atm.m<sup>3</sup>/mol a  $25^\circ C$  [1]

$K_H' = 1,52 \times 10^{-8}$

$K_H' / K_{ow} = 1,46 \times 10^{-9}$

### Valores de referência:

Log  $K_d < 2$ : praticamente não há adsorção

Log  $K_d$  entre 2 e 7: baixa tendência de adsorção

Log  $K_d > 7$ : alta tendência de adsorção

Log  $K_{ow} < 2,5$ : alta hidrofilicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log  $K_{ow}$  entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log  $K_{ow} > 4$ : elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

$K_H' < 10^{-4}$ : volatilização desprezível

$K_H'/K_{ow} < 10^{-9}$ : volatilização desprezível

**Usos:** hormônio responsável pela formação das características femininas, comportamento sexual, ciclo menstrual e ovulação. É utilizado na terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa e no tratamento de desordens ginecológicas. Na pecuária é usado para inseminação artificial em tempo fixo (IATF), entre outros usos.

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** E2 alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto e despejos da pecuária[4]. Grande parte do E2 é excretada na forma inativa de conjugados, geralmente glucuronídeos e sulfatos. Entretanto, no ambiente os conjugados são biotransformados em compostos biologicamente ativos (estrogênio livre), passíveis de desencadear efeitos adversos, principalmente à biota aquática[6]. O E2 apresenta elevado potencial estrogênico, sendo utilizado como controle positivo da medida de atividade estrogênica em ensaios *in vivo* e *in vitro*[7]. É um composto altamente hidrofóbico (log  $K_{ow} = 4$ ), sendo preferencialmente absorvido por óleos ou adsorvido em matéria orgânica. Por outro lado, seu valor de Log  $K_d$  (0,3) indica baixa tendência para a adsorção nos solos em geral. Apresenta potencial de biodegradação, principalmente em condições aeróbias[4]. Não é susceptível à fotodegradação ou volatilização[4].

### Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:

#### - Águas naturais:

Literatura:  $N = 35$ [15,16];  $< 0,6$  a  $6.806$  ng/L; média =  $33,9$  ng/L

Estudo UFOP:  $N = 118$ ;  $< 0,3$  a  $75,3$  ng/L; média<sub>LSC</sub> =  $4,32$  ng/L

#### - Água tratada:

Literatura:  $N = 106$ [15,16];  $< 3,0$  a  $43,5$  ng/L; média =  $10,8$  ng/L

Estudo UFOP:  $N = 117$ ;  $< 0,3$  a  $4,3$  ng/L; média<sub>LSC</sub> =  $0,6$  ng/L

### Remoção no tratamento de água:

#### - Estudos em escala real:

1) Estudo UFOP:  $N = 28$ , min. = aprox. 0%, máx. = aprox. 100%, mediana = 29%, média = 45% (tratamento convencional, ciclo completo).

#### - Estudos em escala laboratorial:

1) Revisão de Lima et al. (2017)[16]: etapa de cloração → min. = 25%, máx. = aprox. 100%, mediana = 38%; carvão ativado granular → min. = 95%, máx. = aprox. 100%, mediana = aprox. 100%.

2) Revisão de Azevedo (2019)[17]: etapa de clarificação → mediana = 4%, média = 12%; etapa de clarificação associada ao carvão ativado → mediana = 20%; etapa de cloração → mediana = 96%, média = 71%. Doses até  $1$  mgCl<sub>2</sub>L<sup>-1</sup> e TC até 10 min levaram à mediana de remoção de 29%. Doses acima de  $1$  mgCl<sub>2</sub>L<sup>-1</sup> e TC acima de 10 min levaram à mediana de remoção de 97%; carvão ativado granular → mediana = 95%, média = 88%.

3) Trabalho de Azevedo (2019)[17]: etapa de cloração → remoção de 99,5% da atividade estrogênica associada ao E2 para dose de cloro igual a  $5$  mg. L<sup>-1</sup> e TC de 30 min (via ensaio *in vitro* Yeast Estrogen Screen - YES).

### Métodos de análise em amostras de água: técnicas cromatográficas

(líquida - HPLC ou gasosa - CG) acopladas à espectrometria de massas (MS), sendo necessária derivatização para análise por CG. É necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE). Limites de detecção e quantificação reportados:

- SPE + HPLC-MS[9,10]: LD =  $0,2$  a  $1,0$  ng/L; LQ =  $0,6$  ng/L

- SPE + CG-MS[11,12]: LD =  $0,05$  a  $1,9$  ng/L; LQ =  $6,1$  ng/L

- SPME + CG-MS[13]: LQ =  $2,0$  ng/L

- Barra adsortiva+CG-MS[14]: LD =  $0,5$  ng/L; LQ =  $2$  ng/L

### Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) o E2 é classificado no Grupo I, carcinogênico para humanos[18]. Estudos crônicos com ratos levaram a vários efeitos adversos[18,19]: formação de tumores malignos (de mama, útero e mesentério); redução do peso dos testículos e epidídimos; atrofia dos testículos e epidídimos; degeneração dos túbulos seminíferos; redução do número e motilidade de espermatozoides; aumento do peso da próstata. Em estudo com porcos, exposição ao E2 no período gestacional afetou o desenvolvimento e peso corpóreo da prole[19].

**Proposta de VMP: 8 ng/L** baseado em estudos dose-resposta com ratos que avaliaram o desenvolvimento de câncer de mama, útero e mesentério[3] (risco de câncer =  $10^{-5}$ ).

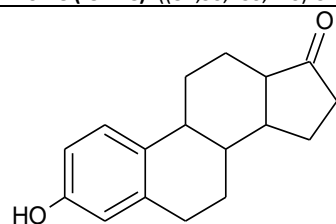
**Referências:** [1] TOXNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. [2] CLOUZOT, L.; et al. (2008) 17a-Ethinylestradiol: An Endocrine Disrupter of Great Concern. Analytical Methods and Removal Processes Applied to Water Purification. A Review. Environmental Progress, v. 27, n. 3, p. 383–396. [3] US EPA. Environmental Protection Agency (2016). Contaminant Information Sheets for the Final CCL 4 Chemicals. [4] AQUINO, S. F. D.; et al. (2013) Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. Engenharia Sanitaria e Ambiental, v. 18, p. 187–204. [5] KARNJANAPIBOONWONG, A.; ANDERSON, T. A. (2010) Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) at an effluent-dominated wastewater application site: Estrogens, Triclosan, and Caffeine. The Institute of Environmental and Human Health, Department of Environmental Toxicology, Texas Tech University. Lubbock, 2010. [6] BARONTI, C. et al. (2000) Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. Environmental science & technology, v. 34, n. 24, p. 5059–5066. [7] SVENSON, A.; et al. (2003). Removal of estrogenicity in Swedish municipal sewage treatment plants. Water Research, v. 37, n. 18, p. 4433–4443. [8] CARBALLA, M.; et al. (2004) Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. Water research, v. 38, n. 12, p. 2918–2926. [9] JARDIM, W. F. et al. (2012) An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. Separation and Purification Technology, v. 84, p. 3–8. [10] BENIJS, T.; et al. (2004) Countering matrix effects in environmental liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry water analysis for endocrine disrupting chemicals. Journal of Chromatography A, v. 1029, n. 1–2, p. 153–159. [11] ARDITSOGLOU, A.; VOUTSA, D. (2008) Determination of phenolic and steroid endocrine disrupting compounds in environmental matrices. Environmental science and pollution research international, v. 15, n. 3, p. 228–36. [12] VALLEJO, A; et al. (2010) Optimization of large volume injection-programmable temperature vaporization-gas chromatography-mass spectrometry analysis for the determination of estrogen compounds in environmental samples. Journal of chromatography. A, v. 1217, n. 52, p. 8327–33. [13] CARPINTEIRO, J.; et al. (2004) Applicability of solid-phase microextraction followed by on-fiber silylation for the determination of estrogens in water samples by gas chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, v. 1056, n. 1–2, p. 179–185. [14] KAWAGUCHI, M.; et al. (2004) Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry in the multi-shot mode for determination of estrogens in river water samples. Journal of Chromatography A, v. 1049, n. 1–2, p. 1–8. [15] Machado, K.C.; et al. (2016) A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. Science of the Total Environment, v. 572, p. 138–146. [16] Lima, D.R.S.; et al. (2017) Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. v. 22, p.1043-1054. [17] Azevedo, T.S. (2019) Remoção de desreguladores endócrinos em água de abastecimento. Dissertação de

mestrado (Universidade Federal de Viçosa), 75 p. [18] IARC (1979). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs - Volume 21: Sex hormones (II). Lyon, France. [19] IPCS. International Programme on Chemical Safety. DAMSTRA, T., et al. (2002) Global assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2.

## Estrona - E1

**Nome (IUPAC):** ((8R,9S,13S,14S)-3-hydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-17-one)

**CAS:** 53-16-7



C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

**Grupo Químico:** estrógeno

**Classe:** hormônio natural

### Propriedades físico químicas

**Pressão de vapor:** 2,49 × 10<sup>-10</sup> mmHg a 25°C [1]

**Solubilidade:** 13 mg/L a 20°C [1]

**T<sub>1/2</sub>:** 38 dias [2]

**pKa:** 10,3 [3]

**Log K<sub>ow</sub>=** 2,81<sup>[1]</sup> / 2,95<sup>[4]</sup> / 3,13<sup>[2]</sup> **K<sub>ow</sub>=** 912

**K<sub>oc</sub> =** 2.228,45 (pH 7,4)<sup>[1]</sup>

**K<sub>d</sub> =** 67,7 mL.g<sup>-1</sup> [5] / **log K<sub>d</sub> =** 1,83

**K<sub>H</sub> =** 3,8 × 10<sup>-10</sup> atm.m<sup>3</sup>/mol a 25°C [1]

**K<sub>H</sub>' =** 1,52 × 10<sup>-8</sup>

**K<sub>H</sub>' / K<sub>ow</sub> =** 1,67 × 10<sup>-11</sup>

### Valores de referência:

Log K<sub>d</sub> < 2: praticamente não há adsorção

Log K<sub>d</sub> entre 2 e 7: baixa tendência de adsorção

Log K<sub>d</sub> > 7: alta tendência de adsorção

Log K<sub>ow</sub> < 2,5: alta hidrofobicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log K<sub>ow</sub> entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log K<sub>ow</sub> > 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

K<sub>H</sub>' < 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível

K<sub>H</sub>'/K<sub>ow</sub> < 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível

**Usos:** E1 é o segundo estrogênio mais potente no organismo de seres humanos. É um metabólito formado pela biotransformação do E2, sendo ainda convertida a estriol (E3) por reação de hidratação. A E1 é também utilizada no tratamento de reposição hormonal, controle de alguns carcinomas, prevenção da osteoporose em mulheres e no tratamento de diversas disfunções do sistema reprodutor feminino.

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** Os estrogênios naturais tal qual a E1, fazem parte de um grupo de hormônios esteroides lipofílicos produzidos principalmente nos ovários e nos testículos em seres humanos e outros vertebrados. Nesse viés a E1 alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto e despejos da pecuária<sup>[5]</sup>. A atividade estrogênica da E1 corresponde a 19% da atividade estrogênica do E2<sup>[6]</sup>. Das propriedades físico-químicas, em especial do coeficiente de partição octanol-água (log K<sub>ow</sub> ~ 2,9), depreende-se que a molécula de E1 é parcialmente hidrofóbica, com moderada tendência de sorção na biomassa e nos compostos lipídicos dos sólidos suspensos. O baixo valor de K<sub>d</sub> indica baixa tendência de adsorção em sedimentos e partículas de solos. Não obstante, a adsorção no solo, sedimento ou lodo biológico é considerada um importante fator da redução da concentração dos estrogênios na fase aquosa. A E1 é um composto altamente biodegradável em condições aeróbias<sup>[5]</sup>. Não é susceptível à fotodegradação ou volatilização<sup>[5]</sup>.

### Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:

#### - Águas naturais:

Literatura: N = 35<sup>[7,8]</sup>; < 0,3 a 78,1 ng/L; média = 4,7 ng/L

Estudo UFOP: N = 117; < 0,07 a 279,5 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 10,8 ng/L

#### - Água tratada:

Literatura: N = 106<sup>[7,8]</sup>; < 4,7 a 70,1 ng/L; média = 12,3 ng/L

Estudo UFOP: N = 117; < 0,07 a 71,8 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 6,04 ng/L

### Remoção no tratamento de água:

#### - Estudos em escala real:

1) Estudo UFOP: N = 42, min. = aprox. 0%, máx. = aprox. 100%, mediana = 36%, média = 41%. (tratamento convencional, ciclo completo)

#### - Estudos em escala laboratorial:

1) Revisão de Azevedo (2019)<sup>[15]</sup>: etapa de clarificação → mediana = 14%, média = 18%; etapa de cloração → mediana = 70%, média = 64%. Doses até 1 mgCl<sub>2</sub>L<sup>-1</sup> e TC até 10 min levaram à mediana de remoção de 30%. Doses acima de 1 mgCl<sub>2</sub>L<sup>-1</sup> e TC acima de 10 min levaram à mediana de remoção de 96%; carvão ativado granular → mediana = 89%, média = 89%. 2) Trabalho de Azevedo (2019)<sup>[15]</sup>: etapa de cloração → remoção de 98,5% da atividade estrogênica associada ao E2 para dose de cloro igual a 5 mg. L<sup>-1</sup> e TC de 1 min (via ensaio *in vitro* Yeast Estrogen Screen - YES).

### Métodos de análise em amostras de água: técnicas cromatográficas

(líquida - HPLC ou gasosa - CG) acopladas à espectrometria de massas (MS), sendo necessária derivatização para análise por CG. É necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE). Limites de detecção e quantificação reportados:

- SPE + HPLC-MS<sup>[9,10]</sup>: LD = 0,1 a 1,0 ng/L; LQ = 0,3 ng/L

- SPE + CG-MS<sup>[11,12]</sup>: LD = 0,07 a 1,7 ng/L; LQ = 5,6 ng/L

- SPME + CG-MS<sup>[13]</sup>: LQ = 1,0 ng/L

- Barra adsortiva<sup>[14]</sup>+CG-MS: LD=0,2 ng/L; LQ=1,0 ng/L

### Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) reconhece a existência de estudos sobre a carcinogenicidade da estrona, mas salienta que os estudos foram feitos com doses muito elevadas (25 mg/kg/d)<sup>[16]</sup>. Estudos crônicos com ratos levaram a vários efeitos adversos, diversos efeitos adversos, principalmente à formação de tumores (adenocarcinoma, sarcomas uterinos, tumores nos rins e carcinoma renal)<sup>[16,17]</sup>. Os efeitos adversos não carcinogênicos da exposição crônica à E1 incluem náusea, dor e inchaço dos seios, retenção de fluidos e edema, dor de cabeça e/ou enxaqueca, cloasma e baixa adaptação a lentes de contato<sup>[16]</sup>.

**Proposta de VMP: 78 ng/L** baseado em estudo com humanos que avaliou efeitos sobre o sistema endócrino e fígado<sup>[18]</sup> (NOAEL = 4 µg/kg pc.d).

**Referências:** [1] TOXNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. [2] US EPA. Environmental Protection Agency (2016). Contaminant Information Sheets for the Final CCL 4 Chemicals. Disponível em: <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4>. [3] DESVERGNE, B.; FEIGE, J. N.; CASALS-CASAS, C. (2009) PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? Molecular and cellular endocrinology, v. 304, n. 1–2, p. 43–8. [4] KARNJANAPIBOONWONG, A.; ANDERSON, T. A. (2010) Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) at an effluent-dominated wastewater application site: Estrogens, Triclosan, and Caffeine. The Institute of Environmental and Human Health, Department of Environmental Toxicology, Texas Tech University. Lubbock, 2010. [5] AQUINO, S. F. D.; et al. (2013) Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. Engenharia Sanitária e Ambiental, v. 18, p. 187-204. [6] SVENSON, A.; et al. (2003). Removal of estrogenicity in Swedish municipal sewage treatment plants. Water Research, v. 37, n. 18, p. 4433-4443. [7] Machado, K.C.; et al. (2016) A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. Science of the Total Environment, v. 572, p. 138–146. [8] Lima, D.R.S.; et al. (2017) Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. v. 22, p.1043-1054. [9] BENIJS, T. et al. (2004) Countering matrix effects in environmental liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry water analysis for endocrine disrupting chemicals. Journal of Chromatography A, v. 1029, n. 1–2, p. 153–159. [10] JARDIM, W. F. et al. (2012) An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. Separation and Purification Technology, v. 84, p. 3–8. [11] VALLEJO, A. et al. (2010) Optimization of large volume injection-programmable temperature vaporization-gas chromatography-mass spectrometry analysis for the determination of estrogenic compounds in environmental samples. Journal of chromatography. A, v. 1217, n. 52, p. 8327–33. [12] LIU, R.; ZHOU, J.; WILDING, A. (2004) Simultaneous determination of endocrine disrupting phenolic compounds and steroids in water by solid-phase extraction-gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, v. 1038, n. 1–2, p. 179–189. [13] CARPINTEIRO, J.; et al. (2004) Applicability of solid-phase microextraction followed by on-fiber silylation for the determination of estrogens in water samples by gas chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, v. 1056, n. 1-2, p. 179–185. [14] KAWAGUCHI, M. et al. (2004) Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry in the multi-shot mode for determination of estrogens in river water samples. Journal of Chromatography A, v. 1049, n.

1-2, p. 1–8. [15] Azevedo, T.S. (2019) Remoção de desreguladores endócrinos em água de abastecimento. Dissertação de mestrado (Universidade Federal de Viçosa), 75 p. [16] IARC. International Agency for Research on Cancer (2007). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Volume 91: Combined estrogens-progestogen menopausal therapy. Lyon, France. [17] Li, J. J. et al. (1995) Carcinogenic activities of various steroidal and nonsteroidal estrogens in the hamster kidney : relation to hormonal activity and cell proliferation carcinogenic. *Cancer Research*, v. 55, p. 4347–4351. [18] AWWA RF. AWWA Research Foundation. SNYDER, S.A., et al. (2008) *Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water*. IWA Publishing, Denver, CO.

### 6.3. Detalhamento dos fármacos candidatos a compor o padrão de potabilidade

Em um relatório publicado pelo *Global Water Research Coalition* (GWRC, 2009), o qual sintetizou os resultados de nove estudos sobre a ocorrência de fármacos em sistemas de abastecimento de água, concluiu-se pela inexistência de riscos à saúde humana devido à exposição aos fármacos pelo consumo de água potável. Para fins de comparação, o estudo destaca que, se uma pessoa consumir água potável durante toda a vida contendo fármacos nos níveis normalmente encontrados, a ingestão seria equivalente a menos de 5% de uma única dose terapêutica diária (equivalente a uma drágea de medicamento).

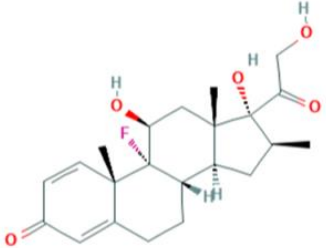
Adicionalmente, uma das conclusões de outro estudo intitulado *Pharmaceuticals in Drinking Water* da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012b) é que a maioria dos fármacos ocorre em águas naturais e tratadas em concentrações bem inferiores à dose terapêutica e que, por isso, é improvável que a ingestão de água contendo fármacos nas concentrações normalmente encontradas cause algum efeito adverso à saúde humana. Isso não significa, contudo, que tais fármacos não causem efeitos adversos no meio ambiente.

De fato, do rol de fármacos considerados como prioritários para a avaliação neste documento, as concentrações que causariam toxicidade crônica (valores-guia) são da ordem de dezenas a milhares de vezes maiores do que as concentrações encontradas nas águas tratadas do Brasil (vide item 5). Ainda vale lembrar que, para a derivação dos valores-guia, é considerada uma margem de segurança que geralmente reduz a dose de efeito crítico em 1.000 a 100.000 vezes, considerando os fatores de segurança ou incerteza (que variam de 1.000 a 10.000) e fatores de alocação da ingestão diária tolerável para a água (que podem reduzir o valor-guia em até 10 vezes). Por outro lado, os fármacos betametasona, dexametasona, diclofenaco e prednisona ocorreram em águas distribuídas no nosso País em faixa de concentração coincidente com os valores-guia que foram estimados, exceto para o diclofenaco, com base na menor dose terapêutica diária (MDTD).

Digno de nota é o fato da dexametasona apresentar a mesma fórmula química estrutural da betametasona, diferindo apenas na orientação espacial de um dos grupos metila. Nesse sentido, é possível que betametasona e dexametasona tenham sido quantificadas em conjunto no estudo de Reis et al. (2019) e no estudo coordenado pela UFOP, superestimando a ocorrência de ambos compostos. De fato, de acordo com a biblioteca Norte Americana de Espectros de Massas (MoNA- Mass bank of North America), os espectros de massas obtidos com analisadores de massas Qq-TOF de ambas as substâncias são classificados com alta similaridade. Por exemplo, no estudo de Reis et al. (2019), os íons precursor ( $m/z= 393.20$ ) e adicional ( $m/z= 149$ )

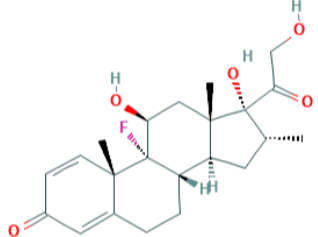
monitorados se apresentam nos espectros de massas dos dois compostos, o que pode ter levado à uma quantificação conjunta, ainda que a dexametasona não tenha sido um analito de interesse no estudo. O mesmo pode ter ocorrido em outros trabalhos que utilizaram analisadores de massas diferentes, uma vez que ambos compostos possuem padrões de fragmentação também semelhantes. Nesse contexto, destaca-se o estudo de Karatt et al. (2018), que atenta para a dificuldade na diferenciação da betametasona e dexametasona via HPLC-MS e propõe uma metodologia para diferenciação dos compostos em amostra de urina e plasma equino utilizando coluna com fase estacionária quiral. Tais colunas são usadas em separações de misturas racêmicas para permitir resolução dos picos nos cromatogramas, o que garante a seletividade do método.

Apesar de não haver muita informação sobre ocorrência e/ou remoção dos fármacos betametasona, dexametasona, diclofenaco e predinisona em águas destinadas ao consumo humano (seja na literatura nacional ou estrangeira), apresenta-se a seguir uma compilação das esparsas informações disponíveis.

<b>Betametasona - BET</b>	
<b>Nome (IUPAC):</b> (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13,16-trimethyl-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one <b>CAS:</b> 378-44-9	
 <p style="text-align: center;"><chem>C22H29FO5</chem></p>	<b>Propriedades físico químicas</b>
	<p>Pressão de vapor: -            Solubilidade: 66,5 mg/L a 25°C [1]  <b>pKa:</b> 12,4 [2]  <b>Log K<sub>ow</sub></b> = 1,94 [3] <b>K<sub>ow</sub></b> = 87,10  <b>K<sub>oc</sub></b> = -  <b>K<sub>H</sub></b> = -  <b>K<sub>H'</sub></b> = -  <b>K<sub>H'</sub> / K<sub>ow</sub></b> = -</p> <p><b>Valores de referência:</b>            Log Kow &lt; 2,5: alta hidrofiliicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.            Log Kow entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.            Log Kow &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.            K<sub>H</sub> &lt; 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível            K<sub>H</sub>/K<sub>ow</sub> &lt; 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível</p>
<b>Classe farmacológica:</b> corticosteróide	<b>Usos:</b> a BET é um glicocorticoide que mimetiza a ação do cortisol. Possui atividade imunossupressora e antiinflamatória. É usada na terapia corticosteróide para tratamento de doenças do colágeno, endócrinas, reumáticas, dermatológica, alérgica, oftalmológica, gastrointestinal, respiratória, hematológica e neoplásica. É um análogo sintético da prednisolona[4].
<b>Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:</b> - <u>Águas naturais:</u> Literatura[2]: N = 72; FO=44%; < 8,0 a 11.960 ng/L; mediana < 8,0 ng/L - <u>Água tratada:</u> Literatura[2]: N = 72; FO=18%; < 8,0 a 2.620 ng/L; mediana < 8,0 ng/L	<b>Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:</b> a BET alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto, mas também pelo lançamento de efluentes hospitalares e da indústria farmacêutica. A BET apresenta elevada solubilidade e alta hidrofiliicidade. Dessa forma, nos ambientes aquáticos possui baixa tendência para sorção em matéria orgânica e material lipídico, apresentando grande mobilidade.
<b>Remoção no tratamento de água:</b> <u>Estudos em escala real:</u> Estudo de Reis <i>et al.</i> (2019)[2]: monitoramento em 6 ETA com tratamento convencional, ciclo completo: ETA <sub>1</sub> = 84% ±23%; ETA <sub>2</sub> = 70% ±10%; ETA <sub>3</sub> = 70% ±10%; ETA <sub>4</sub> = 61% ±34%; ETA <sub>5</sub> = 75% ±37%; ETA <sub>5</sub> = 91% ±18%.	<b>Métodos de análise em amostras de água:</b> técnicas de cromatografia líquida (HPLC) acopladas à espectrometria de massas (MS). Necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE). - SPE + HPLC-MS[2,5]: LD = 2,4 ng/L; LQ = 6,6 a 8,5 ng/L
<b>Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:</b> A BET é usada para acelerar a maturação pulmonar de fetos com risco de parto prematuro. Porém, a supressão imunológica materna pode ser um efeito adverso potencialmente significativo. Ademais, altas doses de corticosteróides durante a gravidez ocasionalmente podem causar efeitos adversos ao feto. Nesse sentido, a maioria dos estudos com animais (roedores e coelhos) avaliou a toxicidade da BET no desenvolvimento, expondo os fetos a doses múltiplas injetáveis. Nesses estudos, a BET foi associada a efeitos sobre o desenvolvimento do sistema cardiovascular fetal, entre outros efeitos associados ao retardo do crescimento fetal[3,6,7]. Não existem dados sobre toxicidade crônica/carcinogenicidade[1,3]. <b>Proposta de VMP: 250 ng/L</b> baseado na menor dose terapêutica diária de 0,5 mg/d[8].	
<b>Referências:</b> [1] TOXTNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. [2] Reis, E.O. et al. (2019). Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. <i>Environmental Pollution</i> , v. 250, p. 773-781. [3] PubChem U.S National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone>. [4] Bula EMS: Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_betametasona_10197_1044.pdf. [5] Willi, R.A. et al. (2019) Environmental glucocorticoids corticosterone, betamethasone and flumethasone induce more potent physiological than transcriptional effects in zebrafish embryos, <i>Science of the Total Environment</i> , v. 672, p. 183–191. [6] Wu, F.F. et al. (1993) Cardiovascular and pulmonary effects of betamethasone during midtrimester on fetal rats. <i>Fetal Diagn Ther.</i> , v.8(2), p.89-94. [7] Pratt, L. et al. (1996), <i>Am J Obstet Gynecol</i> , v.174 (1 Pt 2), p. 386. [8] Sweetman, S. C. (2009) <i>Martindale: The Complete Drug Reference</i> . Thirty-sixth edition. PhP Pharmaceutical Press: London/Chicago.	

## Dexametasona

**Nome (IUPAC):** (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13,16-trimethyl-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one **CAS:** 50-02-2

 <p style="text-align: center;">C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub></p> <p><b>Classe farmacológica:</b> corticosteróide adrenal sintético</p>	<p><b>Propriedades físico químicas</b></p> <p><b>Pressão de vapor:</b> 8,86 × 10<sup>-14</sup>mmHg a 25°C [1]  <b>Solubilidade:</b> 89 mg/L a 25°C [1]  <b>pKa:</b> -  <b>Log K<sub>ow</sub></b>= 1,83[1] K<sub>ow</sub>= 67,6  <b>K<sub>oc</sub></b> = 240 [2]  <b>K<sub>H</sub></b> = 7,15 × 10<sup>-8</sup> atm.m<sup>3</sup>/mol a 25°C [1]  <b>K<sub>H</sub>'</b> = 2,86 × 10<sup>-6</sup>  <b>K<sub>H</sub>' / K<sub>ow</sub></b> = 4,23 × 10<sup>-8</sup></p> <p><b>Valores de referência:</b>          Log Kow &lt; 2,5: alta hidrofiliçidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.          Log Kow entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.          Log Kow &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.          K<sub>H</sub>' &lt; 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível          K<sub>H</sub>'/K<sub>ow</sub> &lt; 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível</p>
---	---

**Usos:** a dexametasona é um corticosteroide com atividade principalmente glicocorticoide. É análogo sintético da prednisolona, porém com atividade anti-inflamatória mais potente e com efeitos hormonais melhorados. A falta de propriedades mineralocorticóides torna a dexametasona particularmente adequada para o tratamento de condições em que a retenção de líquido seria uma desvantagem[3]. A dexametasona possui uso veterinário (bovinos, equinos e suínos)[4].

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** a dexametasona alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto, mas também por meio do lançamento de efluentes hospitalares e da indústria farmacêutica, bem como pela disposição de despejos da pecuária. A dexametasona apresenta elevada solubilidade e alta hidrofiliçidade. Em ambientes aquáticos, baseado no K<sub>oc</sub>, espera-se baixa capacidade de adsorção da dexametasona aos sólidos suspensos e sedimentos. A estimativa do fator de bioconcentração na biota aquática de 14 indica que o potencial de bioacumulação em organismos aquáticos é baixo. Além disso, a dexametasona não apresenta volatilidade significativa. É suscetível à fotólise diretamente pela luz solar, gerando fotoprodutos com toxicidade maior que a substância de origem[1,2].

<p><b>Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:</b></p> <p>- <b>Águas naturais:</b>          Estudo UFOP: N=79; FO=14%; &lt;2,86 a 2.159 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 142,3 ng/L</p> <p>- <b>Água tratada:</b>          Estudo UFOP: N=78; FO=5%; &lt;2,86 a 2.271 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 89,38 ng/L</p>	<p><b>Métodos de análise em amostras de água:</b> técnicas de cromatografia líquida (HPLC) acopladas à espectrometria de massas (MS). Necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE).</p> <p>- SPE + HPLC-MS: LD = 2,9 ng/L; LQ = 9,5 ng/L</p>
---	--

**Remoção no tratamento de água:**

- **Estudos em escala real:**  
 Estudo UFOP: N = 11, min. = aprox. 0%, máx. = aprox. 100%, mediana = 99%, média = 81% (tratamento convencional, ciclo completo)

**Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:**

Não existem dados sobre toxicidade crônica/carcinogenicidade[5]. Em estudos sub-crônicos com ratos e cães, a administração oral de dexametasona levou a danos no timo (glândula endócrina linfática) e na glândula adrenal. Nesses estudos, observou-se redução de corticosteróides no plasma e glicogênio hepático, enquanto os níveis séricos de lipídios aumentaram. Com base nesses estudos sub-crônicos, é possível estabelecer uma ingestão diária tolerável (IDT) de 0,015 µg/kg<sub>pc.d</sub> a partir do NOAEL de 1,5 µg/kg<sub>pc.d</sub> para a indução da atividade da tirosina aminotransferase no fígado de ratos[5]. Em estudos teratogênicos com ratos, a toxicidade materna foi estabelecida em 50 µg/kg<sub>pc.d</sub>. Em doses iguais ou superiores a 1.000 µg/kg<sub>pc.d</sub>, a dexametasona causou mal formação fetal. Foi observada involução do timo e diminuição do peso corporal em fetos, resultando em um NOEAL para embriotoxicidade em ratos de 10 µg/kg<sub>pc.d</sub>[5]. Estudos epidemiológicos também demonstram aumento dos fatores de risco para paralisia cerebral e hipertrofia miocárdica em bebês prematuros[6,7].

**Proposta de VMP: 25 ng/L** baseado na menor dose terapêutica diária de 0,5 mg/d[3].

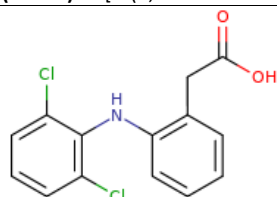
**Referências:** [1] PubChem - U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>>. [2] TOXTNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://toxnet.nlm.nih.gov>>. [3] Sweetman, S. C. (2009) Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth edition. PhP Pharmaceutical Press: London/Chicago. [4] EPHC/NRMMC/AHMC - Environment Protection and Heritage Council / National Health and Medical Research Council / Natural Resource Management Ministerial Council (2008). Australian Guidelines for Water Recycling: managing health and environmental risks (phase 2) Augmentation of Drinking Water Supplies. Biotext Pty Ltd.: Canberra. [5] FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; WHO Food Additive Series 33: Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food: Dexamethasone (1994). [6] Powell, K. et al. (2006) Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. J Matern Fetal Neonatal Med. v.19(1), p. 43-8. [7] Zecca, E. et al. (2001) Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial. J Clin Pharmacol.,v. 41(10), p. 1075-81.



## Diclofenaco - DCF

**Nome (IUPAC):** 2-[2-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid

**CAS:** 15307-86-5



$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$

**Classe farmacológica:** anti-inflamatório não-esteroidal (AINE)

### Propriedades físico químicas

**Pressão de vapor:**  $6,14 \times 10^{-8}$  mmHg a  $25^\circ C$  [1]

**Solubilidade:** 2,37 mg/L a  $25^\circ C$  [1]

**pKa:** 4,15 [1,2]

**Log  $K_{ow}$  = 4,51** [1,2]  **$K_{ow}$  = 32.359**

**$K_{oc}$  = 245** [1,2]

**$K_H$  =  $4,73 \times 10^{-12}$  atm.m<sup>3</sup>/mol a  $25^\circ C$**  [1]

**$K_H'$  =  $1,9 \times 10^{-10}$**

**$K_H' / K_{ow}$  =  $5,9 \times 10^{-15}$**

### Valores de referência:

Log  $K_{ow}$  < 2,5: alta hidrofiliçidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log  $K_{ow}$  entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

Log  $K_{ow}$  > 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.

$K_H' < 10^{-4}$ : volatilização desprezível

$K_H' / K_{ow} < 10^{-9}$ : volatilização desprezível

**Usos:** o DCF é usado principalmente como sal de sódio para o alívio da dor e inflamação em várias condições: distúrbios musculoesqueléticos e articulares, como artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante; desordens peri-articulares tais como bursite e tendinite; distúrbios dos tecidos moles, como entorses e distensões; e outras condições dolorosas, como cólica renal, gota aguda, dismenorria, enxaqueca e após alguns procedimentos cirúrgicos[3]. O DCF possui uso veterinário (bovinos, suínos, ovinos), aplicado via intramuscular[4].

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** o DCF alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto, mas também por meio do lançamento de efluentes hospitalares e da indústria farmacêutica, bem como pela disposição de despejos da pecuária[5]. Porém, é importante ressaltar que, além do DCF, muitos compostos conjugados metabolitos hidroxilados do DCF foram identificados na urina de humanos[6]: 3'-hidroxidiclofenaco, 4'-hidroxidiclofenaco, 5-hidroxidiclofenaco e 4',5-hidroxidiclofenaco. O DCF não possui grupos químicos hidrolisáveis, portanto a sua hidrólise no ambiente não é esperada. No solo o DCF é encontrado quase totalmente na forma dissociada, com mobilidade moderada. No ambiente aquático é encontrado na forma ionizada (em pH entre 5 e 9) e adsorvido aos sedimentos e sólidos suspensos[1,5]. O DCF possui baixa volatilidade e é bastante suscetível à fotólise direta. Em um estudo com água sintética exposta à luz com espectro similar ao natural emitido pelo sol (verão - latitude  $20^\circ N$  a inverno - latitude  $50^\circ N$ ), o DCF demonstrou um tempo de meia vida de 2,5h a 47,0 h[7]. Em um lago na Suíça exposto à luz solar natural (outubro - latitude  $47^\circ N$ ), o DCF apresentou um tempo de meia vida ainda menor, da ordem de 1h[8]. O DCF apresenta ainda um baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos[1].

### Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:

#### - Águas naturais:

Literatura: N = 18[9,10]; 0,14 a 400 ng/L; média = 11,1 ng/L

Estudo UFOP: N = 54; FO=32%; <0,3 a 723,2 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 58,4 ng/L

#### - Água tratada:

Literatura: N = 6[9,10]; < 4,9 a 330,6 ng/L; média = 21,5 ng/L

Estudo UFOP: N = 53; FO=11%; <0,3 a 1.405 ng/L; média<sub>LSC</sub> = 78,1 ng/L

### Métodos de análise em amostras de água:

técnicas de cromatografia líquida (HPLC) com detecção no ultravioleta (UV) ou acopladas à espectrometria de massas (MS). Necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME) ou extração líquido-líquido (LLE).

- SPE + HPLC-MS: LD = 0,3 a 3,3 ng/L; LQ = 0,9 a 11,1 ng/L

### Remoção no tratamento de água:

#### - Estudos em escala real:

Estudo UFOP: N = 20, min. = aprox. 0%, máx. = 99%, mediana = 96%, média = 67%. (tratamento convencional, ciclo completo)

#### - Estudos em escala laboratorial:

1) Revisão de Lima et al. (2017)[9]: cloração → min. = 15%, máx. = aprox. 100%, mediana = 63%; carvão ativado granular → min. = 80%, máx. = aprox. 100%, mediana = 95%.

2) Trabalho de Rigobello (2012)[11]: pré-oxidação com cloro → 2% a 10% ( $Cl_2$  = 0,5 a 1,0 mg/L; TC = 10 a 60 min); pré-oxidação com dióxido de cloro → 26% a 27% ( $ClO_2$  = 0,25 mg/L; TC = 10 a 120 min); coagulação/floculação/decação/filtração → aprox. = 0%; tratamento ciclo completo → 35% com TC na pós-cloração = 30 min e 97% com TC na pós-cloração = 24 h; tratamento ciclo completo com adsorção em carvão ativado granular → aprox. 100% com TC na pós-cloração = 30 min e 24 h. O cloro foi classificado como uma oxidante eficiente na remoção do DCF, porém houve a formação de subprodutos. O dióxido de cloro foi bem mais reativo com o DCF e formou menos subprodutos.

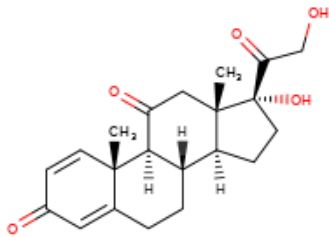
**Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:** o DCF não apresenta potencial genotóxico ou carcinogênico[6]. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram potencial teratogênico do DCF[6]. Estudos de toxicidade reprodutiva com ratos apontaram efeitos adversos sobre as gerações parentais que receberam repetidas doses orais de diclofenaco sódico (LOAEL = 500  $\mu g/kg_{pc.d}$ ), bem como efeitos sobre a prole (NOAEL = 250  $\mu g/kg_{pc.d}$ ) [6]. Uma dose oral única de 100  $\mu g/kg_{pc}$  no 21º dia da gravidez causou a constrição do ducto arterioso na prole[6]. Em estudos sub-crônicos com ratos machos, doses orais de diclofenaco sódico levaram a alterações dos níveis séricos de testosterona, redução do peso dos testículos, anomalias e redução na contagem de espermatozoides (LOAEL = 1.000  $\mu g/kg_{pc.d}$ ) [6]. Em humanos, são relatados mais frequentemente efeitos gastrointestinais e no sistema nervoso central (dores de cabeça, vertigem, insônia, sonolência, agitação, depressão, ansiedade e irritabilidade)[6]. A administração do DCF a mulheres grávidas pode levar ao fechamento prematuro do ducto arterioso dos fetos, causando hipertensão pulmonar nos recém-nascidos[6].

**Proposta de VMP: 1.500 ng/L** baseado na IDT de 0,5  $\mu g/kg_{pc.d}$  estabelecida pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, em que se considera os estudos farmacológicos-toxicológicos supramencionados, mais especificamente efeitos sobre fetos[6].

**Referências:** [1] TOXTNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://toxnet.nlm.nih.gov/>>. [2] PubChem - U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. [3] Sweetman, S. C. (2009) Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth edition. Pp Pharmaceutical Press: London/Chicago. [4] EPHC/NRMMC/AHMC - Environment Protection and Heritage Council / National Health and Medical Research Council / Natural Resource Management Ministerial Council (2008). Australian Guidelines for Water Recycling: managing health and environmental risks (phase 2) Augmentation of Drinking Water Supplies. Biotext Pty Ltd.: Canberra. [5] AQUINO, S. F. D; et al. (2013) Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. Engenharia Sanitaria e Ambiental, v. 18, p. 187-204. [6] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2003). Committee for veterinary medicinal products: Diclofenac, summary report. London: EMEA/MRL/885/03-FINAL. [7] Andreozzi, R. et al. (2003) Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere, v. 50, p.1319-1330. [8] Buser, H. et al. (1998) Pharmaceutical Drug Diclofenac in Surface Waters: Rapid Photodegradation in a Lake. Environmental Science & Technology, v. 32, n. 22. [9] Lima, D.R.S.; et al. (2017) Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. v. 22, p.1043-1054. [10] Reis, E.O. et al. (2019). Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. Environmental Pollution, v. 250, p. 773-781. [11] Rigobello, E. S. (2012) Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água. Tese (Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo), São Carlos: USP. 259p.

## Prednisona – PRE

**Nome (IUPAC):** (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-hydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13-dimethyl-6,7,8,9,12,14,15,16octahydrocyclopenta[a]phenanthrene-3,11-dione **CAS:** 53-03-2

 <p style="text-align: center;"><b>C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub></b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Propriedades físico químicas</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p><b>Pressão de vapor:</b> 3,82 × 10<sup>-13</sup> mmHg a 25°C [1]</p> <p><b>Solubilidade:</b> 77,54 mg/L a 25°C [1]</p> <p><b>pKa:</b> 12,58 [2]</p> <p><b>Log K<sub>ow</sub></b>= 1,46 [1,3] <b>K<sub>ow</sub></b>= 28,8</p> <p><b>K<sub>oc</sub></b> = 110 [3]</p> <p><b>K<sub>H</sub></b>= 2,83 × 10<sup>-10</sup> atm.m<sup>3</sup>/mol a 25°C [1]</p> <p><b>K<sub>H</sub>'</b> = 1,1 × 10<sup>-8</sup></p> <p><b>K<sub>H</sub>' / K<sub>ow</sub></b> = 3,9 × 10<sup>-10</sup></p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p><b>Valores de referência:</b></p> <p>Log Kow &lt; 2,5: alta hidrofilicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>K<sub>H</sub>' &lt; 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível</p> <p>K<sub>H</sub>'/K<sub>ow</sub> &lt; 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível</p> </td> </tr> </table>	<p><b>Pressão de vapor:</b> 3,82 × 10<sup>-13</sup> mmHg a 25°C [1]</p> <p><b>Solubilidade:</b> 77,54 mg/L a 25°C [1]</p> <p><b>pKa:</b> 12,58 [2]</p> <p><b>Log K<sub>ow</sub></b>= 1,46 [1,3] <b>K<sub>ow</sub></b>= 28,8</p> <p><b>K<sub>oc</sub></b> = 110 [3]</p> <p><b>K<sub>H</sub></b>= 2,83 × 10<sup>-10</sup> atm.m<sup>3</sup>/mol a 25°C [1]</p> <p><b>K<sub>H</sub>'</b> = 1,1 × 10<sup>-8</sup></p> <p><b>K<sub>H</sub>' / K<sub>ow</sub></b> = 3,9 × 10<sup>-10</sup></p>	<p><b>Valores de referência:</b></p> <p>Log Kow &lt; 2,5: alta hidrofilicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>K<sub>H</sub>' &lt; 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível</p> <p>K<sub>H</sub>'/K<sub>ow</sub> &lt; 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível</p>
<p><b>Pressão de vapor:</b> 3,82 × 10<sup>-13</sup> mmHg a 25°C [1]</p> <p><b>Solubilidade:</b> 77,54 mg/L a 25°C [1]</p> <p><b>pKa:</b> 12,58 [2]</p> <p><b>Log K<sub>ow</sub></b>= 1,46 [1,3] <b>K<sub>ow</sub></b>= 28,8</p> <p><b>K<sub>oc</sub></b> = 110 [3]</p> <p><b>K<sub>H</sub></b>= 2,83 × 10<sup>-10</sup> atm.m<sup>3</sup>/mol a 25°C [1]</p> <p><b>K<sub>H</sub>'</b> = 1,1 × 10<sup>-8</sup></p> <p><b>K<sub>H</sub>' / K<sub>ow</sub></b> = 3,9 × 10<sup>-10</sup></p>	<p><b>Valores de referência:</b></p> <p>Log Kow &lt; 2,5: alta hidrofilicidade e baixa tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow entre 2,5 e 4,0: moderada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>Log Kow &gt; 4: elevada tendência de sorção em matéria orgânica e material lipídico.</p> <p>K<sub>H</sub>' &lt; 10<sup>-4</sup>: volatilização desprezível</p> <p>K<sub>H</sub>'/K<sub>ow</sub> &lt; 10<sup>-9</sup>: volatilização desprezível</p>		

**Classe farmacológica:** Glicocorticoide

**Usos:** a PRE é um corticosteroide com atividade principalmente glicocorticoide. Proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides. A PRE não possui atividade mineralocorticoide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisolona biologicamente ativa[4]. A PRE possui uso veterinário (bovinos, suínos, ovinos, caprinos), aplicado via oral e intramuscular[5].

**Fontes de contaminação e dinâmica ambiental:** a PRE alcança os corpos d'água principalmente por meio do lançamento de esgoto e efluentes da indústria farmacêutica e hospitais sem tratamento adequado. O aporte de PRE aos cursos d'água também pode ocorrer devido à atividade da pecuária. A PRE exibe elevada hidrofilicidade e, nos ambientes aquáticos, apresenta baixa tendência de sorção aos sólidos suspensos ou sedimentos (K<sub>oc</sub> = 110, K<sub>ow</sub> = 28,8)[3]. Além disso, a PRE apresenta baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos[3]. Com a ausência de grupos funcionais hidrolisáveis, a sua hidrólise não é esperada[3] em águas naturais em pH próximo à neutralidade. No solo, a PRE apresenta elevada mobilidade (K<sub>oc</sub> = 110). Não é esperada a volatilização da PRE a partir da água ou de superfícies secas ou úmidas do solo (K<sub>H</sub>' = 1,1x10<sup>-8</sup>)[3].

**Ocorrência em águas naturais e tratadas no Brasil:**

- Águas naturais:  
Reis *et al.* (2019)[6]: N=72; FO=68%; < 8 – 8.105 ng/L; mediana = < 8 ng/L

- Água tratada:  
Reis *et al.* (2019)[6]: N=72; FO=32%; < 8 – 6.323 ng/L; mediana = < 8ng/L

**Métodos de análise em amostras de água:** técnicas de cromatografia líquida (HPLC) acopladas à espectrometria de massas (MS). Necessário preparo de amostra por extração em fase sólida (SPE)  
- SPE + HPLC-MS[6]: LD = 2,4 ng/L; LQ = 8 ng/L

**Remoção no tratamento de água:**

- Estudos em escala real:  
1) Reis *et al.* (2019)[6]: monitoramento em 6 ETA com tratamento convencional, ciclo completo: ETA<sub>1</sub> = 69% ± 25%; ETA<sub>2</sub> = 60% ± 37%; ETA<sub>3</sub> = 32% ± 6%; ETA<sub>4</sub> = 56% ± 38%; ETA<sub>5</sub> = 45% ± 23%; ETA<sub>6</sub> = 99% ± 1%.

**Aspectos toxicológicos e base de cálculo do valor-guia:**  
Os glicocorticóides podem causar danos fetais quando administrados a mulheres grávidas. Um estudo retrospectivo abrangendo 260 mulheres que receberam dosagens farmacológicas de glicocorticóides durante a gravidez revelou 2 casos de fenda palatina, 8 natimortos, 1 aborto espontâneo e 15 nascimentos prematuros[3]. Outro estudo relatou 2 casos de fenda palatina em 86 nascimentos[3]. De fato, em um estudo toxicológico com ratos, a prednisona administrada do 11º dia de gravidez até o parto em doses diárias de 2,5 ou 5 mg inibiu o crescimento do timo e baço nos fetos. Outros estudos realizados com ratos tratados com elevadas doses de PRE (6 a 25 mg/kg<sub>pc</sub>) via suspensão injetável demonstraram aumento na incidência de tumores da hipófise, da mama, adrenal e do fígado. A incidência geral de tumores em fêmeas foi 1,5 a 2 vezes maior do que no grupo controle[7]. No entanto, vale destacar as elevadíssimas doses utilizadas nesses estudos. Em um outro estudo sobre a avaliação da atividade estrogênica da prednisona e da prednisolona mostrou que os valores de EC<sub>50</sub> (concentração que resulta em 50% da resposta), reportados em equivalente de estradiol/L, se apresentam na ordem de mg.L<sup>-1</sup>, ou seja, concentrações improváveis de serem encontradas em águas bruta e tratada (de consumo humano)[8].

**Proposta de VMP: 130 ng/L** baseado na menor dose terapêutica diária de 2,5 mg/d[4].

**Referências:** [1] TOXTNET – Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>. [2] Zhang, H. et al. (2013) Diatom silica microparticles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine, *Biomaterials*, v.34, p.9210-9219. [3] PubChem - U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. [4] Sweetman, S. C. (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth edition. PhP Pharmaceutical Press: London/Chicago. [5] Sweetman, S. C. (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth edition. PhP Pharmaceutical Press: London/Chicago. [6] Reis, E.O. et al. (2019). Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. *Environmental Pollution*, v. 250, p. 773-781. [7] IARC. (1981) *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. [8] Isidori, M. (2009) Estrogenic activity of pharmaceuticals in the aquatic environment, *Environment International*, v. 35, p. 826–829.

#### 6.4. Pontos para reflexão e considerações finais

De início, cabe registrar que a abordagem “margem de exposição” (valor-guia versus ocorrência) utilizada neste documento como ferramenta para Avaliação Quantitativa de Risco Químico (AQRQ) dos CEC é excessivamente conservadora, por dois motivos:

- 1) A estimativa dos valores-guia (possíveis VMP) é revestida de fatores de segurança e possui caráter de gestão preventiva de riscos;
- 2) A ocorrência dos CEC é baseada nas concentrações máximas encontradas em águas tratadas no Brasil ou no percentil 95 dos dados de monitoramento dos CEC nessa matriz. Considerando que no Brasil existem poucos estudos sobre ocorrência de CEC em águas naturais e tratadas e, por consequência, pequeno número de dados de monitoramento, os valores máximos ou percentis 95 muitas vezes representam concentrações extremas identificadas pontualmente em um estudo ou local (*outliers*). Na maioria dos casos tais valores extremos não representam a realidade do País, notadamente se consideradas as concentrações médias e medianas dos dados de monitoramento.

Ademais, na AQRQ, a ingestão diária tolerável (IDT) representa uma estimativa da quantidade de uma substância presente nas diversas formas de exposição que se pode ingerir diariamente ao longo de toda a vida de um indivíduo (em geral, 70 anos) sem risco considerável para a saúde. Nesse sentido, em uma série histórica de monitoramento de um determinado contaminante em água de consumo humano, a detecção pontual do composto acima dos valores de referência (VMP ou valores-guia) não significa necessariamente risco à saúde do consumidor, desde que não excedidos os valores de referência para toxicidade aguda.

Nesse viés, as seguintes considerações podem ser feitas acerca dos fármacos elencados na Tabela 6.1 como candidatos a compor o padrão de potabilidade da água de consumo humano do Brasil:

- 1) No caso da betametasona e da prednisona, embora os valores de margem de exposição tenham chamado a atenção para a ocorrência desses anti-inflamatórios corticosteroides em concentrações uma ordem de grandeza acima dos valores-guia, a ocorrência em água tratada foi avaliada em apenas um estudo realizado em Belo Horizonte - MG (REIS *et al.*, 2019), sendo necessários mais estudos no Brasil. Nesse único estudo, a betametasona foi detectada/quantificada em 18% das amostras de água tratada em concentração mediana menor do que o LQ (8 ng/L), valor este bastante inferior ao seu valor-guia (estimado em 250 ng/L). A mesma situação é verificada para a prednisona, que nesse único estudo foi detectada/quantificada em água tratada em concentração

mediana menor do que o LQ (8 ng/L), também bastante inferior ao seu valor-guia (estimado em 130 ng/L), a despeito de ter sido detectada/quantificada em 32% das amostras.

- 2) No caso da dexametasona, embora a sua ocorrência tenha sido verificada em várias capitais do Brasil (estudo coordenado pela UFOP), ela foi detectada/quantificada em água tratada somente no Estado do PR (em 31% das amostras), correspondendo a 5% do total de amostras analisadas no estudo. Ainda que nesse estudo a concentração média de dexametasona em água tratada (89,38 ng/L) tenha superado o seu valor-guia (estimado em 25 ng/L), a concentração mediana foi menor do que o LD (2,86 ng/L), o que demonstra a influência das concentrações extremas pontualmente observadas no Estado do PR sobre a média nacional.
- 3) Em relação ao diclofenaco, é importante ressaltar que, avaliando os estudos publicados na literatura (LIMA *et al.*, 2017; REIS *et al.* 2019) e os resultados da pesquisa coordenada pela UFOP, esse anti-inflamatório não foi detectado/quantificado em nenhuma amostra de água tratada em concentrações acima do valor-guia proposto (1.500 ng/L). No estudo coordenado pela UFOP, embora a ocorrência do diclofenaco tenha sido verificada em várias capitais do Brasil, tal composto foi detectado/quantificado em água tratada em concentrações próximas ao valor-guia somente no Estado do PA.

Infere-se assim que, do ponto de vista de exposição, não se justifica a inclusão dos fármacos betametasona, dexametasona, diclofenaco e prednisona no padrão de potabilidade. A ocorrência de tais fármacos em concentrações que poderiam configurar um 'alerta' parece restrita a alguns Estados e está coberta de incertezas pelo limitado banco de dados.

Nesse sentido, constata-se a necessidade de mais estudos sobre a ocorrência e remoção de águas destes e outros fármacos até então pouco ou não estudados no Brasil e no mundo. Como por exemplo, do rol de fármacos inicialmente selecionados para a avaliação de risco pelo fato de terem elevada comercialização, para os seguintes não há (ou há poucas) informações de ocorrência/remoção: albendazol, atorvastatina, azitromicina, besilato de anlodipino, betametasona, clonazepam, diclofenaco, dipirona, enalapril, hidroclorotiazida, ketoprofeno, levonorgestrel, levotiroxina, prednisona (incluindo o seu metabólito e fármaco prednisolona), nimesulida, sulfametoxazol e trimetoprima. Adicionalmente, segundo uma modelagem computacional multicritérios que considerou as características físico-químicas, dinâmica ambiental e toxicidade dos fármacos, Santos e Nardocci (2019) alertaram para o risco de exposição crônica aos seguintes fármacos, que também poderiam ser priorizados em futuros estudos sobre ocorrência e remoção em água: amoxicilina, ciprofloxacina, levofloxacina,

metronidazol, moxifloxacina, ofloxacina, nitrofurantoína (antibióticos); etinilestradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona, noretisterona (hormônios sintéticos); ivermectina e teclozana (antiparasitas); clomipramina (antidepressivo); paracetamol/acetaminofeno e dipirona (analgésicos).

Para o caso dos hormônios naturais e sintéticos candidatos a compor o padrão de potabilidade (17-alfa-etinilestradiol, 17-beta-estradiol e estrona), suas concentrações medianas em água tratada no Brasil foram de 10 a 100 vezes menores do que os valores-guia baseados em estudos toxicológicos/epidemiológicos. No caso do estudo coordenado pela UFOP, verifica-se ocorrência máxima em água tratada na mesma ordem de grandeza dos valores-guia. A estrona se destacou com maior frequência de detecção/quantificação nas águas bruta e tratada (27% e 28%), ainda que esse hormônio apresente a menor capacidade estrogênica dentre os três candidatos listados. Já o hormônio sintético 17-alfa-etinil-estradiol foi pouco detectado/quantificado nas águas bruta e tratada (aprox. 0% e 2,5%), apesar de ser o hormônio com a maior capacidade estrogênica dentre os candidatos. Adicionalmente, em alguns estudos encontrados na literatura são verificadas concentrações máximas de 17-alfa-etinilestradiol e 17-beta-estradiol acima dos valores-guia, o que levou ao cálculo da margem de exposição inferior à unidade nesses casos. Vale lembrar que a IARC classifica o 17-beta-estradiol no Grupo I, comprovadamente carcinogênico em humanos (IARC, 2012).

De um modo geral, os desreguladores endócrinos foram quantificados nos mananciais do Brasil em concentrações superiores às reportadas na literatura internacional. Tendo em vista que o esgoto doméstico é a principal fonte de aporte desses compostos aos corpos hídricos, a estrutura sanitária menos consolidada no País parece explicar essa observação.

Considerando esses aspectos, recomenda-se prudência na avaliação de possível inclusão desses compostos estrogênicos no padrão de potabilidade da água. Em que pese o fato de os estudos sobre ocorrência em água tratada demonstrarem alguns dados na mesma ordem de grandeza ou até mesmo acima dos valores-guia, é preciso ter em mente que a Portaria tem vigência nacional e deve considerar fatores regionais/locais e fatores econômicos.

Vale lembrar que, para a análise desses compostos em água, são necessários métodos analíticos avançados e onerosos, que normalmente empregam espectrometria de massas e o pré-tratamento das amostras para a extração e concentração dos analitos, o que demandará tempo para implementação e validação nos laboratórios do País. Outro ponto relevante é o fato de que muitos (senão todos) fármacos e estrógenos naturais são excretados por humanos e outros animais na forma de conjugados (glucuronídeos, sulfatos etc.) ou metabólitos hidroxilados, que

até então não foram o foco das pesquisas sobre ocorrência de CEC em água no nosso País. Para um melhor entendimento sobre a ocorrência desses compostos em água de consumo humano, seria necessário o aprimoramento de métodos analíticos objetivando a análise dos fármacos e estrógenos naturais juntamente com os seus conjugados e metabólitos. Considerado toda essa complexidade, no caso dos estrógenos seria mais apropriado o uso de métodos indiretos para a determinação de estrogenicidade *in vivo* ou *in vitro*. Contudo, ainda são necessários mais estudos para aprimorar e validar tais métodos.

Na hipótese de inclusão dos hormônios naturais e sintéticos no padrão de potabilidade, o mais adequado seria estabelecer um parâmetro que atrelasse a necessidade de monitoramento desses compostos a condições de deterioração da qualidade da água do manancial de abastecimento. Nesse sentido, são recomendados estudos futuros objetivando o estabelecimento de uma relação entre a ocorrência dos desreguladores endócrinos na água bruta e parâmetros indicadores da contaminação dos mananciais pelo lançamento de esgoto pela atividade da pecuária (p. ex.: *E. coli*).

Por fim vale lembrar que, até onde é de nosso conhecimento, nenhum país atualmente possui regulamentação estabelecendo concentrações-limite em água destinada ao consumo humano para os fármacos, produtos de limpeza e higiene pessoal ou estrógenos naturais, embora alguns desses contaminantes estejam nas listas de vigilância e são candidatos a compor os padrões de potabilidade da água ou de qualidade ambiental (valores referência para corpos d'água) da União Europeia e dos EUA.

## 7. Encaminhamentos definidos pelo GT Químicos

Esse foi o primeiro processo de revisão da norma de potabilidade a considerar, de forma sistemática, avaliando dados de monitoramento no Brasil e informações toxicológicas/epidemiológicas, a possibilidade de inclusão de fármacos e desreguladores endócrinos no padrão de potabilidade. No documento “Fármacos e Desreguladores Endócrinos” elaborado para subsidiar o processo de Revisão da Norma no tocante à presença destes contaminantes foram inicialmente considerados 56 compostos que apresentavam elevada comercialização e/ou que haviam sido detectados em mananciais de abastecimento ou água tratada no Brasil. Destes, 7 compostos (etinilestradiol, estradiol, estrona, betametazona, dexametazona, diclofenaco, prednisona) foram selecionados como candidatos para compor o padrão de potabilidade por apresentarem maior risco à população brasileira segundo a estimativa da ‘Margem de Exposição’ que considera a razão entre um possível valor máximo permitido para o contaminante em água de consumo humano (valor-guia baseado em efeitos farmacológicos ou tóxicos) e a concentração de ocorrência em água tratada e distribuída no Brasil (ver Tabela 6.1).

Os encaminhamentos sugeridos estão indicados na Tabela 7.1. De modo geral, entendeu-se que as informações disponíveis, principalmente em relação a ocorrência em mananciais, são ainda escassas para justificar sua inclusão em um padrão de potabilidade de abrangência nacional e a exigência de seu monitoramento pelos prestadores de serviço e pela vigilância em saúde de Norte a Sul do País.

A decisão foi ainda sustentada por dois mecanismos disponíveis na portaria de potabilidade da água: (i) a possibilidade de revisão do padrão de potabilidade a qualquer momento (não somente no prazo determinado para a próxima revisão), reconsiderando a inclusão desses e de outros fármacos e desreguladores endócrinos, caso novas evidências científicas sugiram a necessidade; (ii) a possibilidade dos Estados desenvolverem ações e legislações específicas, consideradas as peculiaridades regionais e locais.

**Tabela 7.1** – Propostas do GT Químicos sobre a lista de contaminantes de preocupação emergente (CEC) candidatos a compor o padrão de potabilidade do Brasil.

Contaminante	Proposta do GT Químicos
1. Betametasona	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Optou-se por não incluir a betametasona no padrão de potabilidade pelos seguintes motivos: (i) há apenas um estudo de monitoramento (em MG) que reportou a presença de Betametasona em água tratada e, apesar da margem de exposição ter sido classificada como 'alerta', a mediana das concentrações reportadas é inferior ao limite de quantificação do método analítico, que é cerca de 31 vezes inferior à concentração calculada para um possível valor máximo permitido; (ii) a margem de exposição calculada é conservadora por ter sido calculada a partir do valor máximo de concentração reportado e por embutir fatores de segurança que geralmente reduzem a dose de efeito crítico em 1.000 a 100.000 vezes; (iii) há incertezas no procedimento analítico utilizado para quantificar betametasona devido à dificuldade em separá-la do seu isômero Dexametasona para sua quantificação inequívoca.</p>	
2. Dexametasona	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que (i) a dexametasona foi detectada/quantificada em água tratada somente no Estado do PR; (ii) a concentração mediana foi menor do que o limite de detecção (2,8 ng/L), que é cerca de 9 vezes inferior à concentração calculada para um possível valor máximo permitido; (iii) existem dificuldades analíticas para sua separação da betametasona para sua quantificação inequívoca em água, optou-se por não incluir o composto no padrão de potabilidade.</p>	
3. Diclofenaco	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que (i) este composto foi relatado em maior concentração na água tratada apenas no Estado do Pará; (ii) o percentil 99 das concentrações reportadas na água tratada foi inferior ao valor guia sugerido pela <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (1.500 ng/L); (iii) este composto é moderadamente removido durante o tratamento convencional de água, sugeriu-se não incluir o Diclofenaco no padrão de potabilidade.</p>	
4. Prednisona	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que um único estudo (em MG) reporta a detecção dessa substância em água tratada e em concentração mediana inferior ao valor limite de quantificação do método (8 ng/L) - que é cerca de 16 vezes inferior à concentração calculada para um possível valor máximo permitido - sugeriu-se a não inclusão da prednisona no padrão de potabilidade.</p>	
5. Estrona	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que (i) o banco de dados analisados é pequeno (n =42); (ii) as fontes de literatura consultadas relatam um percentil 99 da concentração em água tratada inferior ao valor guia sugerido; (iii) tal composto é biodegradável e moderadamente removido durante o tratamento convencional de água; foi sugerido não incluir a Estrona no padrão de potabilidade.</p>	
6. Etinilestradiol (EE2) - 17-alfa-etinilestradiol	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que (i) etinilestradiol foi pouco detectado/quantificado na água tratada (2,5% das amostras) e em concentração mediana inferior aos limites de detecção reportados (0,39 a 2,60 ng/L) que são inferiores ao valor-guia calculado (3 ng/L); (ii) é uma substância hidrofóbica que tende a ser removida no tratamento de água convencional pela sua adsorção aos flocos formados na coagulação; optou-se por não incluí-la no padrão de potabilidade.</p>	
7. Estradiol (E2) - 17-beta-estradiol	Não incluir no padrão de potabilidade.
<p>Considerando que (i) no estudo coordenado pela UFOP o composto foi encontrado na água bruta com percentil 75 de concentração inferior ao valor guia calculado (8 ng/L) em 4 dos 5 mananciais monitorados e que na água tratada as concentrações sempre se mantiveram abaixo desse valor; (ii) os estudos reportados na literatura informam concentrações de estradiol na água tratada que são de 10 a 100 vezes inferiores ao valor guia; sugeriu-se não incluir o composto no padrão de potabilidade.</p>	



## 8. Referências

- ANVISA. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico*. 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>>.
- AQUINO, S.F.; BRANDT, E.M.F.; CHERNICHARO, C.A.L. Destino e mecanismos de remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 18, p. 5-9, 2013.
- ASH, R. J.; IVERSON, J. L. Antibiotic and disinfectant resistant bacteria in rivers of the United States. In: 4th International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water, 4., 2004, Minneapolis, EUA. *Proceedings...* Minneapolis: NGWA, 2004.
- AWWA - American Water Works Association. *Removal of EDCs and pharmaceuticals in drinking and reuse treatment processes*. SNYDER, S.A.; WERT, E.C.; LEI, H.D.; WESTERHOFF, P.; YOON, Y. (eds.) Denver: Water Research Foundation. 2007. 331 p.
- BARBOLT, T. A. Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on coated vicryl\* plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan). *Surgical Infections*, v. 3, n. s1, p. 45-53, 2002.
- BLANSET, D. L.; ZHANG, J. J.; ROBSON, M. G. Probabilistic estimates of lifetime daily doses from consumption of drinking water containing trace levels of N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET), Triclosan, or Acetaminophen and the associated risk to human health. *Human and Ecological Risk Assessment*, v. 13, n. 3, p. 615-631, 2007.
- BRANDT, E. M. F.; DE QUEIROZ, F. B.; AFONSO, R. J. C. F.; AQUINO, S. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Behaviour of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in simplified sewage treatment systems. *Journal of Environmental Management*, v. 128, p. 718-726, 2013.
- CARBALLA, M.; FINK, G.; OMIL, F.; LEMA, J.M.; TERNES, T. Determination of the solid-water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals, estrogens and musk fragrances in digested sludge. *Water Research*, v. 42, n. 1-2, p. 287-295, 2008.
- CASTRO, P. B. N.; RODRIGUES, D. A. S.; ROESER, H. M. P.; SANTIAGO, A. F.; AFONSO, R. J. C. F. Antibiotic consumption in developing countries defies global commitments: an overview on Brazilian growth in consumption. *Environmental Science and Pollution Research*, no prelo.
- CLOUZOT, L.; MARROT, B.; DOUMENQ, P.; ROCHE, N. 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol: an endocrine disrupter of great concern. Analytical methods and removal processes applied to water purification. A review. *Environmental Progress*, v. 27, n. 3, p. 383-396, 2008.
- COELINGH BENNINK, H. J. T. Are all estrogens the same? *Maturitas*, v. 47, n. 4, p. 269-275, 2004.
- CUNHA, D. L.; DA SILVA, S. M. C.; BILA, D. M.; OLIVEIRA, J. L. M.; SARCINELLI, P. N.; LARENTIS, A. L. Regulation of the synthetic estrogen 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in water bodies in Europe, the United States, and Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, n. 3, 2016.
- CUNNINGHAM, V. L.; STEPHEN P. BINKS, S. P.; OLSON, M. J. Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 53, n. 2009, p. 39-45, 2009.
- DEFRA - Department for Environment, Food and Rural Affairs. *Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels*. 2012. Disponível em: <[www.defra.gov.uk/science/Project\\_Data/DocumentLibrary/WT02046/WT02046\\_6995\\_FRA.pdf](http://www.defra.gov.uk/science/Project_Data/DocumentLibrary/WT02046/WT02046_6995_FRA.pdf)>.

DIAS, R.V.A. *Avaliação da ocorrência de microcontaminantes emergentes em sistemas de abastecimento de água e da atividade estrogênica do estinilestradiol*. 158 p. Dissertação (Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

EPHC/NRMMC/AHMC. *Australian Guidelines for Water Recycling: Augmentation of Drinking Water Supplies*. May, 2008. A publication of the Environment Protection and Heritage Council, the, 2008.

EFSA – European Food Safety Authority. *Scientific opinion on bisphenol A*. 2015. Disponível em: <[https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/factsheetbpa150121.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetbpa150121.pdf)>.

EMA - European Medicines Evaluation Agency. *European public MRL assessment report (EPMAR) - Tulathromycin (modification of the microbiological ADI and MRLs in bovine and porcine species) – after provisional maximum residue limits (MRLs)*. 2005. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tulathromycin-modification-microbiological-adi-mrls-bovine-porcine-species-after-provisional-maximum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tulathromycin-modification-microbiological-adi-mrls-bovine-porcine-species-after-provisional-maximum_en.pdf)>.

EMA - European Medicines Evaluation Agency. *Metamizole – Summary report*. 2003. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/metamizole-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/metamizole-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)>.

FAO/WHO. *Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) – Dexamethasone*. 1994. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je09.htm>>. Acesso em ago. 2019.

FAO/WHO. *Tetracyclines: Oxytetracycline, Chlortetracycline and Tetracycline (addendum) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 41*. 1998. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v041je07.htm>>.

FAO/WHO. *Estradiol-17 $\beta$ , Progesterone, and Testosterone. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 43*. 2000. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v43jec05.htm>>.

GHISELLI, G. & JARDIM, W.F. Interferentes endócrinos no ambiente. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GINEBRED, A.; KUZMANOVIC, M.; GUASCH, H.; ALDA, M. L.; JULIO C. LÓPEZ-DOVAL, J. C.; MUÑOZ, I.; RICART, M.; ROMANÍ, A. M.; SABATER, S.; BARCELÓ, D. Assessment of multi-chemical pollution in aquatic ecosystems using toxic units: Compound prioritization, mixture characterization and relationships with biological descriptors. *Science of The Total Environment*, v. 468–469, p. 715-723, 2014.

BRUNTON, L.; LAZO, J.; PARKER, K. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11ed. USA: McGraw-Hill Education. 2005, 1984 p.

GWRC. Global Water Research Coalition. *GWRC Science Brief - Occurrence and Potential for Human Health Impacts of Pharmaceuticals in the Water System*. Water Environment Federation. 2009.

IARC – International Agency for Research on Cancer. *Pharmaceuticals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100A. 2012. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/118>>.

JONGH, C. M.; KOOIJ, P. J. F.; VOOGT, P.; LAAK, T. L. Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment*, v. 427-428, p. 70-77, 2012.

- JORGENSEN, S. E.; HALLING-SØRENSEN, B. Drugs in the environment. *Chemosphere*, v. 40, n.7, p. 691-699, 2000.
- JOSS, A.; ZABCZYNSKI, S.; GÖBEL, A.; HOFFMANN, B.; LÖFFLER, D.; MCARDELL, C.S.; TERNES, T.A.; THOMSEN, A.; SIEGRIST, H. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme. *Water Research*, v. 40, n. 8, p. 1686-1696, 2006.
- KERR, J. F.; BENITEZ, J. G. *Ethinylestradiol*. International Programme on Chemical Safety - Poisons Information Monograph 221. 1997. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim221.htm>>.
- LIMA, D. R. S.; TONUCCI, M. C.; LIBÂNIO, M.; AQUINO, S. F. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, 2017.
- LOCATELLI, M. A. F.; SODRE, F. F.; JARDIM, W. F. Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 60, n. 3, p. 385-393, 2011.
- MACHADO, K. C.; GRASSI, M. T.; VIDAL, C.; PESCARA, I. C.; JARDIM, W. F.; FERNANDES, A. N.; SODRÉ, F. F.; ALMEIDA, F. V.; SANTANA, J. S.; CANELA, M. C.; NUNES, C. R. O.; BICHINHO, K. M.; SEVERO, F. J. R. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. *Science of the Total Environment*, v. 572, n. 2016, p. 138–146, 2016.
- MONTAGNER, C.C.; JARDIM, W.F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, n. 8, p. 1452-1462, 2011.
- MOREIRA, D.S.; AQUINO, S.F.; AFONSO, R.J.C.F.; SANTOS, E.P.P.C.; PÁDUA, V.L. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environmental Technology*, v. 30, n. 10, p. 1041-1049, 2009.
- MOREIRA, M.; AQUINO, S.; COUTRIM, M.; SILVA, J.; AFONSO, R. Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESI-LC-IT-TOF/MS). *Environmental Technology*, v. 32, n. 11-12, p. 1409-1417, 2011.
- NHMRC/NRMMC. *Water Guidelines Paper 6. 2011, version 3.5 Updated August 2018*. Canberra: NHMRC, NRMMC. 2018. Disponível em: <<https://nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1>>. Acesso em: ago. 2019.
- NRA - National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. 2000. The NRA Review of sulphonamides. Final Report. August 2000 NRA Review Series 00.3, National Registration Authority for Agricultural Chemicals, Canberra, Australia.
- NTP - National Toxicology Program. 1982. NTP Technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). NTP80-35. NIH Publ. No. 82-1771.
- PANTER, G. H.; THOMPSON, R. S.; SUMPTER, J. P. Intermittent exposure of fish to estradiol. *Environmental Science & Technology*, v. 34, n. 13, p. 2756-2760, 2000.
- QUARESMA, A.V. *Monitoramento de microcontaminantes orgânicos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massa e elementos inorgânicos por fluorescência de raios – X por reflexão total nas águas da bacia do Rio Doce*. 186p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental e Sanitária) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2014.

RAIMUNDO, C.C.M. *Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia*. 108p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

REIS, E. O.; FOUREAUX, A. F. S.; RODRIGUES, J. S.; MOREIRA, V. R.; LEBRON, Y. A. R.; SANTOS, L. V. S.; AMARAL, M. C. S.; LANGE, L. C. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. *Environmental Pollution*, v. 250, p. 773-781, 2019.

ROBINSON, C.D.; BROWN, E.; CRAFT, J.A.; DAVIES, I.M.; MOFFAT, C.F.; PIRIE, D.; ROBERTSON, F.; STAGG, R.M.; STRUTHERS, S. Effects of sewage effluent and ethynyl oestradiol upon molecular markers of oestrogenic exposure, maturation and reproductive success in the sand goby (*Pomatoschistus minutus*, Pallas). *Aquatic Toxicology*, v. 62, n. 2, p. 119-134, 2003.

RODRIGUES, K.L.T. (2012) Desenvolvimento de metodologia analítica para a determinação simultânea de microcontaminantes emergentes em águas superficiais por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. 156p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

SANTOS, E. P. C. C. *Remoção de etinilestradiol no tratamento de água para consumo humano: estudo em escala piloto*. 2011. Tese (Doutorado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SANTOS, C. E. M.; NARDOCCI, A.C. Prioritization of pharmaceuticals in drinking water exposure based on toxicity and environmental fate assessment by in silico tools: An integrated and transparent ranking. *Computational Toxicology*, v. 9, p. 12-21, 2019.

SAUVÉ, S.; DESROSIERS, M. A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal*, v. 8, n. 15, 2014.

SCHRIKS, M.; HERINGA, M. B.; van der KOOI, M. M. E. VOOGT, P.; van WEZEL, A. P. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water research*, v. 44, n. 2010, p. 461–476, 2010.

SCHWAB, B. W.; HAYES, E. P.; FIORI, J. M.; MASTROCCO, F. J.; RODEN, N. M.; CRAGIN, D.; MEYERHOFF, R. D.; D'ACO, V. J.; ANDERSON, P. D. Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 42, n. 2005, p. 296–312, 2005.

SODRÉ, F.F.; MONTAGNER, C.C.; LOCATELLI, M.A.F.; JARDIM, W.F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, v. 2, n. 2, p. 187-196, 2007.

SODRÉ, F.F.; PESCARA, I.C.; MONTAGNER, C.C.; JARDIM, W.F. Assessing selected estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*, v. 96, n. 1, p. 92-98, 2010.

STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.-D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, 1999.

SWEETMAN, S. C. *Martindale - The Complete Drug Reference*, 36ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press. 2009. 3694 p.

TER LAAK, T. L.; DURJAVA, M.; STRUIJS, J.; HERMENS, J. L. Solid phase dosing and sampling technique to determine partition coefficients of hydrophobic chemicals in complex matrixes. *Environmental Science & Technology*, v. 39, n. 10, p. 3736-3742, 2005.

TERNES, T. A.; HERRMANN, N.; BONERZ, M.; THOMAS KNACKER, T.; SIEGRIST, H.; JOSS, A. A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. *Water research*, v. 38, n. 19, p. 4075–84, 2004.

TERNES, T.A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R. D.; SERVOS, M. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment*, v. 225, n. 1-2, p. 81-90, 1999.

TOXNET – Toxicology Data Network. *U.S. National Library of Medicine*. Disponível em: <<https://toxnet.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: ago. 2019.

UNIÃO EUROPEIA. *Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 of 5 June 2018*. 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 and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495, 2018.

UNIÃO EUROPEIA. 2015. Scientific opinion on bisphenol A. Parma, Italy: EFSA – European Food Safety Authority.

UNIÃO EUROPEIA. *Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 - Amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy*, European Commission, 2013.

UNIÃO EUROPEIA. *Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council - Amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy*, European Commission, 2012.

UNIÃO EUROPEIA. *Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. SCF/CS/PM/3936 Final*. Scientific Committee on Food, 2002.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. *Contaminant Information Sheets for the Final CCL 4 Chemicals*. 2016. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4>>. Acesso em: ago. 2019.

USEPA – United States Environmental Protection Agency. *Endocrine Disruptor Screening Program: second list of chemicals for tier 1 screening*. 2010. Disponível em: <<https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPPT-2009-0477-0074>>. Acesso em: ago. 2019.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. 2005. Disponível em: <<https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>>. Acesso em: ago. 2019.

USEPA. United States Environmental Protection Agency. *Bisphenol A; CASRN 80-05-7*. 1988. Disponível em: <[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0356\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0356_summary.pdf)>.

VERSTEEGH, J.; VAN DER AA, N.; DIJKMAN, E. 2007. Pharmaceuticals in drinking water and sources of drinking water - results of monitoring campaign 2005/2006 (geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen - resultaten van het meetprogramma 2005/2006), 53, RIVM, Bilthoven, The Netherlands. Number: R(T)-1-67.

WHO - World Health Organization. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. BERGMAN, Å.; HEINDEL, J. J.; JOBLING, S.; KIDD, K. A.; ZOELLER, R. T. (eds.) United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2012a, p. 260.

WHO - World Health Organization. *Pharmaceuticals in Drinking Water*. 2012b. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 150208 5.

**APÊNDICE A – ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS  
RESULTADOS DA PESQUISA COORDENADA PELA UFOP**

Tabela A.1 – Ocorrência do 4-nonilfenol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	91,7	<0,10	14,50	1,30	NC	<0,10	<0,40	6,75	12,95
	MG	64	85,9	<0,10	255,30	8,35	16,13	<0,40	<0,40	62,07	149,90
	PA	12	91,7	<0,10	42,93	3,67	NC	<0,20	<0,20	19,43	38,23
	PR	13	92,3	<0,40	2,56	0,57	NC	<0,40	<0,70	1,45	2,34
	RN	17	76,5	<0,40	1.661,00	122,10	313,70	<0,70	<0,70	586,70	1.446,00
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>86,4</b>	<b>&lt;0,10</b>	<b>1.661,00</b>	<b>22,62</b>	<b>47,29</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,70</b>	<b>55,96</b>	<b>307,30</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	91,7	<0,10	87,95	7,42	NC	<0,10	<0,40	39,80	78,32
	PA	12	91,7	<0,10	7,25	<0,70	NC	<0,20	<0,20	3,37	6,47
	PR	13	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,40	<0,70	<0,70	<0,70
	RN	17	76,5	<0,40	412,50	31,87	79,47	<0,70	<0,70	151,00	360,20
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>88,9</b>	<b>&lt;0,10</b>	<b>412,50</b>	<b>11,79</b>	<b>26,14</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,70</b>	<b>47,77</b>	<b>240,50</b>
Água filtrada	GO	12	83,3	<0,10	329,70	51,76	NC	<0,10	<0,40	308,10	325,30
	MG	64	89,1	<0,10	62,57	3,49	6,16	<0,40	<0,40	33,59	53,23
	PA	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<0,15	<0,20	<0,20	<0,20
	PR	13	92,3	<0,40	2,46	0,56	NC	<0,70	<0,70	1,70	2,31
	RN	16	81,3	<0,40	1.116,00	79,81	NC	<0,70	<0,70	384,80	969,70
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>88,9</b>	<b>&lt;0,10</b>	<b>1.116,00</b>	<b>18,14</b>	<b>35,78</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,70</b>	<b>42,18</b>	<b>323,40</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<0,10	<0,40	<0,40	<0,40
	MG	64	87,5	<0,10	-	2,78	5,53	<0,40	<0,40	9,94	67,25
	PA	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<0,15	<0,20	<0,20	<0,20
	PR	13	92,3	<0,40	2,04	0,53	NC	<0,40	<0,70	<1,24	1,88
	RN	16	81,3	<0,40	577,10	38,39	NC	<0,70	<0,70	160,00	493,60
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>89,7</b>	<b>&lt;0,10</b>	<b>577,10</b>	<b>6,79</b>	<b>15,40</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>11,00</b>	<b>76,63</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,10 a 0,70 ng/L; **LQ:** 0,30 a 2,50 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 90.000 a 300.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.2 – Ocorrência do 4-octilfenol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	50,0	<0,21	835,10	87,13	216,90	0,33	27,03	445,80	757,30
	MG	64	43,8	<0,20	155,90	5,16	9,47	0,35	0,99	25,34	82,17
	PA	12	8,3	<0,20	33,41	7,29	11,91	3,88	7,84	21,77	31,08
	PR	13	92,3	<0,20	4,00	0,49	NC	<0,20	<0,50	1,90	3,58
	RN	17	47,1	<0,50	104,90	17,56	31,36	6,39	10,33	85,73	101,10
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>46,6</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>835,10</b>	<b>14,97</b>	<b>27,17</b>	<b>0,50</b>	<b>3,89</b>	<b>57,57</b>	<b>151,00</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	41,7	<0,21	242,90	52,52	93,08	8,82	79,53	185,30	231,40
	PA	12	8,3	<0,20	24,64	7,42	10,60	5,84	8,42	16,79	23,07
	PR	13	61,5	<0,20	16,90	2,59	5,07	<0,20	4,22	9,54	15,43
	RN	17	41,2	<0,50	87,00	17,17	28,59	7,44	21,61	76,25	84,85
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>38,9</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>242,90</b>	<b>19,31</b>	<b>28,93</b>	<b>4,44</b>	<b>10,40</b>	<b>82,68</b>	<b>187,40</b>
Água filtrada	GO	12	58,3	<0,21	274,80	50,17	100,80	<0,21	60,92	231,60	266,10
	MG	64	59,4	<0,20	16,02	1,11	1,68	<0,20	<0,52	5,47	13,02
	PA	12	0,0	3,55	18,50	7,53	11,05	5,10	8,67	16,12	18,02
	PR	13	69,2	<0,20	8,04	1,94	3,55	<0,20	2,85	7,43	7,92
	RN	17	29,4	<0,50	144,50	24,51	45,29	5,43	13,91	141,10	143,80
	<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>49,1</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>274,80</b>	<b>10,08</b>	<b>15,69</b>	<b>0,35</b>	<b>4,88</b>	<b>40,29</b>	<b>188,00</b>
Água tratada	GO	12	58,3	<0,21	235,00	34,67	73,89	<0,21	28,02	157,40	219,50
	MG	64	57,8	<0,20	19,97	1,06	1,65	<0,20	0,57	4,23	12,18
	PA	12	8,3	<0,20	38,87	9,03	14,44	5,51	9,43	26,98	36,49
	PR	13	46,2	<0,20	64,24	7,13	16,09	1,14	5,80	32,22	57,84
	RN	16	50,0	<0,20	66,66	12,38	22,26	0,83	9,02	60,63	65,45
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>50,4</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>235,00</b>	<b>7,55</b>	<b>11,57</b>	<b>&lt;0,35</b>	<b>3,60</b>	<b>42,82</b>	<b>90,38</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,20 a 0,50 ng/L; **LQ:** 0,50 a 1,80 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 90.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.



Tabela A.3 – Ocorrência do aciclovir em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	69,2	<0,95	220,40	27,51	60,94	<0,95	28,97	120,70	200,50
	MG	8	62,5	<0,95	145,60	47,00	NC	<0,95	108,30	137,30	143,90
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>66,7</b>	<0,95	<b>220,40</b>	34,93	<b>59,33</b>	<0,95	45,49	145,60	205,40
Água de lavagem dos filtros	GO	12	33,3	<0,95	346,00	118,00	190,50	56,700	232,70	335,40	343,90
	GO	13	84,6	<0,95	367,60	34,21	NC	<0,95	<0,95	187,10	331,50
	MG	8	37,5	<0,95	62,14	30,62	48,88	36,59	52,97	59,39	61,59
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>66,7</b>	<0,95	<b>367,60</b>	32,85	<b>64,73</b>	<0,95	38,73	66,73	307,40	
Água tratada	GO	12	66,7	<0,95	93,08	20,42	38,61	<0,95	36,40	75,66	89,60
	MG	8	75,0	<0,95	60,84	14,08	NC	<0,95	12,24	55,68	59,81
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>70,0</b>	<0,95	<b>93,08</b>	17,88	<b>29,68</b>	<0,95	35,03	62,99	87,06

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,95 ng/L; **LQ:** 3,16 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 400.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.4 – Ocorrência do bezafibrato em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<239,10	<239,10
	MG	8	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<113,60	<239,10	<239,10
	PA	12	83,3	<71,74	1.365,00	196	NC	<71,74	<71,74	762,50	1.244,00
	PR	13	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	RN	20	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>97,0</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>1.365,00</b>	<b>94,33</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>&lt;239,10</b>	<b>652,90</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<239,10	<239,10
	PA	10	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<239,10	<239,10
	PR	13	92,3	<71,74	242,50	84,87	NC	<71,74	<71,74	<140,00	<222,00
	RN	21	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>98,2</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>242,50</b>	<b>74,68</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>239,10</b>	<b>240,60</b>
Água filtrada	GO	13	92,3	<71,74	339,50	92,34	NC	<71,74	239,10	279,30	327,50
	MG	8	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	PA	12	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	PR	13	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	RN	18	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>98,4</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>339,50</b>	<b>75,92</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>214,0</b>	<b>276,30</b>
Água tratada	GO	12	83,3	<71,74	427,20	117,4	NC	<71,74	<239,10	337,80	409,30
	MG	8	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	PA	12	83,3	<71,74	436,00	125,1	NC	<71,74	<71,74	387,30	426,20
	PR	13	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	RN	21	100,0	<71,74	-	NC	NC	<71,74	<71,74	<71,74	<71,74
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>93,9</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>436,00</b>	<b>89,75</b>	<b>107,00</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>&lt;71,74</b>	<b>258,30</b>	<b>430,30</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 71,74 ng/L; **LQ:** 239,14 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 300.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.5 – Ocorrência do bisfenol A em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	8,3	<0,03	64.831,00	5.491,00	29.005,00	105,70	127,60	29.285,00	57.722,00
	MG	64	17,2	<0,03	3.257,00	96,42	323,80	3,36	53,42	229,20	1.725,00
	PA	12	8,3	<0,03	155,20	84,68	113,30	87,59	133,40	154,00	155,00
	PR	13	15,4	<0,20	87,95	23,77	51,15	18,40	26,96	61,54	82,67
	RN	17	41,2	<0,20	99,92	19,67	46,12	15,90	27,12	51,58	90,25
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>18,6</b>	<b>&lt;0,03</b>	<b>64.831,00</b>	<b>624,80</b>	<b>3.020,00</b>	<b>18,16</b>	<b>73,55</b>	<b>179,60</b>	<b>2.844,00</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	8,3	<0,03	1.277,00	311,60	743,10	179,40	386,80	899,90	1.202,00
	PA	12	0,0	20,89	518,90	186,30	265,10	146,30	217,80	470,80	509,30
	PR	13	23,1	<0,20	309,80	36,10	114,00	16,12	19,61	142,80	276,40
	RN	17	35,3	<0,20	1.018,00	114,10	370,80	39,06	121,30	365,50	887,90
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>18,5</b>	<b>&lt;0,03</b>	<b>1.277,00</b>	<b>155,20</b>	<b>298,50</b>	<b>67,77</b>	<b>182,30</b>	<b>544,30</b>	<b>1.140,00</b>
Água filtrada	GO	12	8,3	<0,03	367,30	166,60	228,80	147,40	265,40	350,00	363,90
	MG	64	54,7	<0,03	161,70	14,36	32,37	<0,30	11,71	83,50	147,50
	PA	12	0,0	30,45	509,60	135,30	306,10	103,80	134,40	373,70	482,40
	PR	13	15,4	<0,20	33,00	10,73	22,86	12,04	12,69	29,20	32,24
	RN	16	25,0	<0,20	239,50	60,60	145,00	31,86	73,51	204,80	232,50
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>35,9</b>	<b>&lt;0,03</b>	<b>509,60</b>	<b>48,28</b>	<b>83,32</b>	<b>7,91</b>	<b>58,85</b>	<b>243,80</b>	<b>362,30</b>
Água tratada	GO	12	0,0	22,57	1.687,00	260,80	594,10	98,89	215,60	978,20	1.545,00
	MG	64	56,3	<0,03	74,77	9,73	19,45	<0,30	8,06	48,64	69,19
	PA	12	8,3	<0,03	90,59	38,52	50,61	38,96	47,43	74,51	87,37
	PR	13	15,4	<0,20	17,97	9,11	12,24	9,03	14,31	17,75	17,93
	RN	16	18,8	<0,20	219,60	43,07	96,41	21,74	48,19	140,70	203,80
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>35,9</b>	<b>&lt;0,03</b>	<b>1.687,00</b>	<b>42,92</b>	<b>108,60</b>	<b>9,03</b>	<b>36,74</b>	<b>115,90</b>	<b>374,60</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,03 a 0,30 ng/L; **LQ:** 0,11 a 1,00 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 72.000 a 900.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.6 – Ocorrência da cafeína em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	92,3	<162,07	9.007,00	842,50	NC	<162,07	<162,07	3.927,0	7.991,00
	MG	8	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<540,24	<540,24
	PA	12	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	PR	13	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	RN	20	95,0	<162,07	599,20	183,90	NC	<162,07	<162,07	183,90	516,10
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>97,0</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>9.007,00</b>	<b>302,70</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;540,24</b>	<b>3.542,00</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	83,3	<162,07	1.099,00	299,70	NC	<162,07	<540,24	976,90	1.075,00
	PA	12	91,7	<162,07	1.090,00	239,40	NC	<162,07	<162,07	579,70	988,10
	PR	13	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	RN	21	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>94,8</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>1.099,00</b>	<b>206,60</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>590,70</b>	<b>1.094,00</b>
Água filtrada	GO	13	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<540,24	<540,24
	MG	8	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<540,24	<540,24
	PA	11	90,9	<162,07	824,40	217,30	NC	<162,07	<162,07	668,10	793,20
	PR	13	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	RN	18	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>98,4</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>824,40</b>	<b>172,40</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;540,24</b>	<b>645,40</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<540,24	<540,24
	MG	8	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	PA	9	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<540,24	<540,24	<540,24
	PR	13	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	RN	21	100,0	<162,07	-	NC	NC	<162,07	<162,07	<162,07	<162,07
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;162,07</b>	<b>&lt;540,24</b>	<b>&lt;540,24</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 162,07 ng/L; **LQ:** 540,24 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.7 – Ocorrência do dexametasona em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	26	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	MG	8	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PA	12	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PR	13	15,4	<2,86	2.159,00	493,20	796,90	280,70	662,30	1.525,00	2.032,00
	RN	20	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>86,1</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>2.159,00</b>	<b>83,55</b>	<b>142,30</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>547,40</b>	<b>1.334,00</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	24	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PA	12	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PR	13	61,5	<2,86	599,10	69,30	155,60	<2,86	57,46	293,90	538,00
	RN	21	95,2	<2,86	35,18	4,40	NC	<2,86	<2,86	<2,86	28,71
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>91,4</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>599,10</b>	<b>15,66</b>	<b>31,40</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>54,92</b>	<b>248,10</b>
Água filtrada	GO	26	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	MG	8	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PA	12	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PR	13	46,2	<2,86	490,90	81,17	150,20	29,39	125,30	280,70	448,90
	RN	18	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>90,9</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>490,90</b>	<b>16,08</b>	<b>28,51</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>75,74</b>	<b>224,70</b>
Água tratada	GO	24	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	MG	8	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PA	12	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	PR	13	69,2	<2,86	2.271,00	188,70	532,10	<2,86	32,98	962,50	2.009,00
	RN	21	100,0	<2,86	-	NC	NC	<2,86	<2,86	<2,86	<2,86
	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>94,9</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>2.271,00</b>	<b>33,83</b>	<b>89,38</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>&lt;2,86</b>	<b>7,38</b>	<b>591,70</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 2,86 ng/L.; **LQ:** 9,54 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 25 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.8 – Ocorrência do diclofenaco em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	83,3	<0,28	38,08	4,30	NC	<0,28	<3,30	23,02	35,07
	PA	12	41,7	<0,30	723,20	112,30	223,90	6,04	130,50	444,70	667,50
	PR	13	92,3	<1,40	76,07	7,14	NC	<3,30	<3,30	32,41	67,34
	RN	17	58,8	<1,40	104,40	20,64	35,27	<1,40	27,04	100,80	103,70
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>68,5</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>723,20</b>	<b>33,67</b>	<b>58,39</b>	<b>&lt;3,30</b>	<b>14,04</b>	<b>139,00</b>	<b>454,90</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	91,7	<0,28	12,26	1,28	NC	<0,28	<3,30	7,33	11,27
	PA	12	33,3	<0,30	856,10	162,60	302,80	14,47	242,20	627,50	81<0,30
	PR	13	92,3	<1,40	89,39	8,17	NC	<3,30	<3,30	37,74	79,06
	RN	17	82,4	<1,40	116,20	10,36	NC	<1,40	<3,30	50,43	103,10
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>75,9</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>856,10</b>	<b>41,12</b>	<b>73,65</b>	<b>3,13</b>	<b>&lt;3,30</b>	<b>252,90</b>	<b>635,80</b>
Água filtrada	GO	12	91,7	<0,28	21,70	2,07	NC	<0,28	<3,30	11,58	19,68
	PA	12	41,7	<0,30	748,40	159,90	290,90	3,47	219,50	605,30	719,70
	PR	13	100,0	<1,40	-	NC	NC	<3,30	<3,30	<3,30	<3,30
	RN	16	81,3	<1,40	208,60	31,33	NC	<1,40	<3,30	194,40	205,80
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>79,3</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>748,40</b>	<b>45,94</b>	<b>67,09</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>&lt;3,30</b>	<b>253,40</b>	<b>613,10</b>
Água tratada	GO	12	91,7	<0,28	119,60	10,23	NC	<0,28	<3,30	55,65	106,80
	PA	12	58,3	<0,30	1.405,00	274,30	296,90	1,80	227,30	1.319,00	1.388,00
	PR	13	100,0	<1,40	-	NC	NC	<3,30	<3,30	<3,30	<3,30
	RN	16	100,0	<1,40	-	NC	NC	<1,40	<1,88	<3,30	<3,30
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>88,7</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>1.405,00</b>	<b>64,58</b>	<b>78,05</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>&lt;3,30</b>	<b>228,50</b>	<b>1.324,00</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,3 a 3,3 ng/L; **LQ:** 0,9 a 11,1 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 1.500 a 200.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.9 – Ocorrência do diltiazem em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	MG	8	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	GO	13	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	MG	8	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	
Água tratada	GO	12	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	MG	8	100	<1,22	-	NC	NC	<1,22	<1,22	<1,22	<1,22
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>	<b>&lt;1,22</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 1,22 ng/L; **LQ:** 4,05 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 60.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.10 – Ocorrência do estradiol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	75,0	<0,25	0,54	0,36	NC	0,54	<1,30	<1,30	<1,30
	MG	64	82,8	<0,25	42,69	2,19	3,63	<1,30	<1,30	17,04	27,78
	PA	12	100,0	<0,30	-	NC	NC	<0,80	<1,30	<1,30	<1,30
	PR	13	38,5	<0,70	75,25	13,62	25,36	1,55	16,54	54,92	71,18
	RN	17	76,5	<0,70	1,55	0,90	NC	<0,70	<1,30	1,55	1,55
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>78,0</b>	<b>&lt;0,25</b>	<b>75,25</b>	<b>2,82</b>	<b>4,32</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>17,58</b>	<b>42,47</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	58,3	<0,25	0,54	0,43	NC	0,54	<1,30	<1,30	<1,30
	PA	12	91,7	<0,30	5,55	0,74	NC	<1,30	<1,30	3,21	5,08
	PR	13	61,5	<1,30	1,55	1,40	NC	<1,30	1,55	1,55	1,55
	RN	17	70,6	<0,70	1,55	0,95	NC	<1,30	1,55	1,55	1,55
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>70,4</b>	<b>&lt;0,25</b>	<b>5,55</b>	<b>0,69</b>	<b>&lt;0,88</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>1,55</b>	<b>3,43</b>
Água filtrada	GO	12	66,7	<0,25	0,54	0,40	NC	0,54	<1,30	<1,30	<1,30
	MG	64	87,5	<0,25	97,57	3,32	6,49	<1,30	<1,30	9,40	74,30
	PA	12	91,7	<0,30	0,84	0,39	NC	1,07	<1,30	<1,30	<1,30
	PR	13	46,2	<1,30	9,31	3,23	4,80	1,55	4,55	8,64	9,18
	RN	16	62,5	<0,70	171,80	11,66	31,51	<1,30	1,55	44,11	146,30
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>77,8</b>	<b>&lt;0,25</b>	<b>171,80</b>	<b>3,76</b>	<b>6,71</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>8,42</b>	<b>91,66</b>
Água tratada	GO	12	66,7	<0,25	0,54	0,40	NC	0,54	<1,30	<1,30	<1,30
	MG	64	93,8	<0,25	4,30	0,44	0,62	<1,30	<1,30	2,13	3,86
	PA	12	100,0	<0,30	-	NC	NC	<0,80	<1,30	<1,30	<1,30
	PR	13	69,2	<0,70	1,55	0,96	NC	<1,30	1,55	1,55	1,55
	RN	16	81,3	<0,70	3,55	0,98	NC	<0,70	<1,30	2,05	3,25
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>87,2</b>	<b>&lt;0,25</b>	<b>4,30</b>	<b>0,47</b>	<b>0,58</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>&lt;1,30</b>	<b>1,55</b>	<b>3,59</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,25 a 1,30 ng/L; **LQ:** 0,83 a 4,30 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 8 a 300 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.



Tabela A.11 – Ocorrência do estriol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	50,0	<0,08	0,17	0,15	NC	0,17	<2,50	<2,50	<2,50
	MG	64	98,4	<0,08	1,97	0,14	NC	<0,08	<2,50	<2,50	<2,50
	PA	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<1,30	<2,50	<2,50	<2,50
	PR	13	61,5	2,10	9,19	2,65	3,69	<2,50	<2,50	5,18	8,39
	RN	17	94,1	<1,00	5,25	1,25	NC	<1,00	<2,50	3,05	4,81
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>89,0</b>	<b>&lt;0,08</b>	<b>9,19</b>	<b>0,37</b>	<b>0,55</b>	<b>1,49</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>4,78</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	58,3	<0,08	0,17	0,14	NC	0,17	<2,50	<2,50	<2,50
	PA	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<1,30	<2,50	<2,50	<2,50
	PR	13	61,5	2,10	2,10	2,10	NC	<2,50	<2,50	<2,50	<2,50
	RN	17	82,4	<1,00	165,40	11,05	NC	<1,00	<2,50	37,82	139,90
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>75,9</b>	<b>&lt;0,08</b>	<b>165,40</b>	<b>3,66</b>	<b>8,94</b>	<b>2,10</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>80,87</b>
	Água filtrada	GO	12	58,3	<0,08	0,17	0,14	NC	0,17	<2,50	<2,50
MG		64	100,0	<0,08	-	NC	NC	<0,08	<2,50	<2,50	<2,50
PA		12	100,0	<0,10	-	NC	NC	<1,30	<2,50	<2,50	<2,50
PR		13	61,5	2,10	10,38	2,74	3,96	<2,50	<2,50	5,65	9,43
RN		16	100,0	<1,00	-	NC	NC	<1,00	<1,00	<2,50	<2,50
<b>Total</b>		<b>117</b>	<b>91,5</b>	<b>&lt;0,08</b>	<b>10,38</b>	<b>0,30</b>	<b>0,49</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>
Água tratada	GO	12	58,3	<0,08	0,17	0,14	NC	0,17	<2,50	<2,50	<2,50
	MG	64	100,0	<0,08	-	NC	NC	<2,50	<2,50	<2,50	<2,50
	PA	12	100,0	<0,10	-	NC	NC	1,30	<2,50	<2,50	<2,50
	PR	13	61,5	2,10	2,10	2,10	NC	<2,50	<2,50	<2,50	<2,50
	RN	16	100,0	<1,00	-	NC	NC	<1,00	1,38	<2,50	<2,50
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>91,5</b>	<b>&lt;0,08</b>	<b>2,10</b>	<b>0,25</b>	<b>0,37</b>	<b>2,10</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>	<b>&lt;2,50</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,08 a 2,5 ng/L; **LQ:** 0,26 a 8,3 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 300 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.12 – Ocorrência da estrona em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	100,0	<0,07	-	NC	NC	<0,07	<1,80	<1,80	<1,80
	MG	63	60,3	<0,07	43,05	5,23	7,35	<1,80	4,70	26,14	41,24
	PA	12	83,3	<0,10	42,60	4,91	NC	<1,80	<1,80	27,58	39,60
	PR	13	76,9	<0,20	279,50	27,67	NC	<1,80	<1,80	135,30	250,60
	RN	17	88,2	<0,20	15,63	1,98	NC	<0,20	<1,80	15,12	15,53
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>72,7</b>	<b>&lt;0,07</b>	<b>279,50</b>	<b>6,62</b>	<b>10,82</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>39,01</b>	<b>42,97</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<0,07	-	NC	NC	<0,07	<1,80	<1,80	<1,80
	PA	12	91,7	<0,10	8,16	0,77	NC	0,95	<1,80	4,66	7,46
	PR	13	69,2	<0,20	249,70	25,65	63,36	<1,80	7,35	127,00	225,20
	RN	17	82,4	<0,20	14,84	1,73	NC	<0,20	<1,80	9,11	13,69
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>85,2</b>	<b>&lt;0,07</b>	<b>249,70</b>	<b>6,84</b>	<b>15,17</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>19,89</b>	<b>141,40</b>
Água filtrada	GO	12	100,0	<0,07	-	NC	NC	<0,07	<1,80	<1,80	<1,80
	MG	64	65,6	<0,07	67,59	3,06	4,98	<1,80	<1,80	12,64	36,00
	PA	12	75,0	<0,10	1.010,00	85,60	NC	<1,80	2,05	462,00	900,30
	PR	13	61,5	<0,20	44,84	9,25	17,14	<1,80	13,73	38,59	43,59
	RN	16	75,0	<0,20	165,40	14,26	34,56	<0,20	2,93	67,66	145,90
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>70,9</b>	<b>&lt;0,07</b>	<b>1.010,00</b>	<b>13,40</b>	<b>28,05</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>22,09</b>	<b>149,80</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<0,07	-	NC	NC	<0,07	<1,80	<1,80	<1,80
	MG	64	54,7	<0,07	94,80	6,56	9,88	<1,80	5,66	33,48	73,51
	PA	12	91,7	<0,10	1,71	0,37	NC	1,76	<1,80	<1,80	<1,80
	PR	13	92,3	<0,20	35,07	2,88	NC	<1,80	<1,80	15,11	31,08
	RN	16	87,5	<0,20	13,00	1,57	NC	<0,20	<1,80	10,18	12,44
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>71,8</b>	<b>&lt;0,07</b>	<b>94,80</b>	<b>4,12</b>	<b>6,04</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>&lt;1,80</b>	<b>22,43</b>	<b>58,67</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,07 a 1,80 ng/L; **LQ:** 0,23 a 6,0 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 78 a 300 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.13 – Ocorrência do etinilestradiol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	100,0	<0,39	-	NC	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	MG	64	98,4	<0,39	1,88	0,43	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	PA	12	83,3	<0,40	113,90	16,39	NC	<1,50	<2,60	94,56	110,10
	PR	13	100,0	<0,60	-	NC	NC	<2,60	<2,60	<2,60	<2,60
	RN	17	100,0	<0,60	-	NC	NC	<0,60	<0,60	<2,60	<2,60
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>97,5</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>113,90</b>	<b>2,04</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<0,39	-	NC	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	PA	12	100,0	<0,40	-	NC	NC	<1,50	<2,60	<2,60	<2,60
	PR	13	100,0	<0,60	-	NC	NC	<2,60	<2,60	<2,60	<2,60
	RN	17	100,0	<0,60	-	NC	NC	<0,60	<0,60	<2,60	<2,60
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>
Água filtrada	GO	12	100,0	<0,39	-	NC	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	MG	64	100,0	<0,39	-	NC	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	PA	12	100,0	<0,40	-	NC	NC	<1,50	<2,60	<2,60	<2,60
	PR	13	100,0	<0,60	-	NC	NC	<2,60	<2,60	<2,60	<2,60
	RN	16	100,0	<0,60	-	NC	NC	<0,60	<0,60	<2,60	<2,60
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>100,0</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<0,39	-	NC	NC	<0,39	<2,60	<2,60	<2,60
	MG	64	98,4	<0,39	2,68	0,43	NC	<2,60	<2,60	<2,60	2,63
	PA	12	100,0	<0,40	-	NC	NC	<1,50	<2,60	<2,60	<2,60
	PR	13	100,0	<0,60	-	NC	NC	<2,60	<2,60	<2,60	<2,60
	RN	16	100,0	<0,60	-	NC	NC	<0,60	<1,10	<2,60	<2,60
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>99,2</b>	<b>&lt;0,39</b>	<b>2,68</b>	<b>0,41</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>	<b>&lt;2,60</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,39 a 2,60 ng/L; **LQ:** 1,32 a 8,60 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 3 a 150 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.14 – Ocorrência do genfibrozil em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	50,0	<0,32	393,20	53,05	113,80	6,52	61,77	223,20	359,20
	MG	64	71,9	<0,32	2.032,00	44,75	99,15	<0,80	4,06	114,60	902,20
	PA	12	66,7	<0,30	23,53	5,71	10,57	0,55	11,86	20,49	22,92
	PR	13	92,3	<0,40	11,07	1,22	NC	<0,40	<1,00	5,03	9,87
	RN	17	58,8	<0,40	216,70	32,61	59,45	<1,00	22,13	136,80	200,70
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>69,5</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>2.032,00</b>	<b>35,05</b>	<b>64,74</b>	<b>&lt;0,80</b>	<b>9,33</b>	<b>117,20</b>	<b>366,90</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	33,3	<0,32	950,40	205,10	360,70	141,10	196,80	770,10	914,40
	PA	12	50,0	<0,30	80,58	18,73	34,36	3,91	23,51	68,43	78,15
	PR	13	92,3	<0,40	7,97	0,98	NC	<0,40	<1,00	3,79	7,14
	RN	17	41,2	<0,40	244,60	56,73	89,17	26,48	96,08	183,90	232,50
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>53,7</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>950,40</b>	<b>67,80</b>	<b>104,70</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>67,53</b>	<b>235,40</b>	<b>776,70</b>
Água filtrada	GO	12	50,0	<0,32	221,10	60,63	107,30	4,65	137,10	199,30	216,70
	MG	64	70,3	<0,32	7.166,00	158,50	350,30	<0,80	4,09	497,70	3.153,00
	PA	12	75,0	<0,30	25,78	3,84	NC	<0,80	2,39	17,34	24,10
	PR	13	100,0	<0,40	<1,00	NC	NC	<0,40	<1,00	<1,00	<1,00
	RN	16	50,0	<0,40	390,80	61,74	113,80	9,98	47,13	307,20	374,10
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>69,2</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>7.166,00</b>	<b>101,80</b>	<b>205,40</b>	<b>&lt;0,80</b>	<b>8,25</b>	<b>295,40</b>	<b>760,70</b>
Água tratada	GO	12	58,3	<0,32	2.253,00	259,30	615,20	0,56	137,20	1.259,00	2.054,00
	MG	64	71,9	<0,32	376,10	24,50	40,54	<0,80	4,26	216,60	328,30
	PA	12	91,7	<0,30	15,71	1,58	NC	<0,80	<0,80	7,51	14,07
	PR	13	92,3	<0,40	22,26	2,08	NC	<0,40	<1,00	9,50	19,71
	RN	16	68,8	<0,40	772,00	63,62	154,30	<1,00	30,73	255,80	668,70
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>74,4</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>2.253,00</b>	<b>49,06</b>	<b>84,54</b>	<b>&lt;0,80</b>	<b>1,70</b>	<b>235,20</b>	<b>719,70</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,32 a 1,00 ng/L; **LQ:** 1,06 a 3,40 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 600.000 a 930.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.15 – Ocorrência do ibuprofeno em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	75,0	<0,28	352,60	35,80	NC	<0,28	5,24	189,60	320,00
	MG	64	73,4	<0,28	149,50	8,97	14,98	<0,90	<1,40	42,48	142,00
	PA	12	91,7	<0,30	9,11	1,03	NC	<0,90	<0,90	4,59	8,21
	PR	13	92,3	<0,90	36,50	3,64	NC	<0,90	<1,40	17,36	32,67
	RN	17	76,5	<0,90	122,00	17,15	34,08	<1,40	<1,40	83,56	114,30
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>78,0</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>352,60</b>	<b>11,35</b>	<b>17,67</b>	<b>&lt;0,90</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>69,90</b>	<b>147,50</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	75,0	<0,28	32,72	4,90	NC	<0,28	1,09	26,79	31,53
	PA	12	75,0	<0,30	233,80	21,49	NC	<0,90	2,72	112,50	209,60
	PR	13	92,3	<0,90	16,16	2,07	NC	<0,90	<1,40	7,30	14,39
	RN	17	82,4	<0,90	32,54	3,74	NC	<1,40	<1,40	16,60	29,35
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>81,5</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>233,80</b>	<b>7,24</b>	<b>14,92</b>	<b>&lt;0,90</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>25,65</b>	<b>127,20</b>
Água filtrada	GO	12	83,3	<0,28	90,67	7,99	NC	<0,28	<0,90	42,12	80,96
	MG	64	78,1	<0,28	1.092,00	28,84	59,11	<0,90	<0,90	62,61	547,30
	PA	12	91,7	<0,30	13,98	1,44	NC	<0,90	<0,90	6,79	12,54
	PR	13	76,9	<0,90	36,84	5,34	NC	<0,90	<1,40	22,73	34,02
	RN	16	75,0	<0,90	37,41	6,12	11,90	<1,40	2,09	34,36	36,80
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>79,5</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>1.092,00</b>	<b>18,05</b>	<b>34,42</b>	<b>&lt;0,90</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>43,45</b>	<b>225,70</b>
Água tratada	GO	12	91,7	<0,28	31,59	2,89	NC	<0,28	<0,90	14,71	28,22
	MG	64	71,9	<0,28	490,20	20,31	35,44	<0,90	1,85	131,20	314,50
	PA	12	83,3	<0,30	7,90	1,16	NC	<0,90	<0,90	5,22	7,36
	PR	13	84,6	<0,90	109,40	9,59	NC	<0,90	<1,40	46,96	96,92
	RN	16	87,5	<0,90	23,88	2,83	NC	<1,40	<1,40	12,59	21,62
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>78,6</b>	<b>&lt;0,28</b>	<b>490,20</b>	<b>12,84</b>	<b>21,26</b>	<b>&lt;0,90</b>	<b>&lt;1,40</b>	<b>61,80</b>	<b>201,30</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,28 a 1,40 ng/L; **LQ:** 0,94 a 4,60 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 400.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.16 – Ocorrência do linezolid em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
	MG	8	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
	GO	13	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
	MG	8	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>-</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	
Água tratada	GO	12	91,7	<1,75	901,20	76,71	NC	<1,75	<1,75	406,50	802,20
	MG	8	100,0	<1,75	-	NC	NC	<1,75	<1,75	<1,75	<1,75
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>95,0</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>901,20</b>	<b>46,72</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>&lt;1,75</b>	<b>46,73</b>	<b>730,30</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 1,75 ng/L; **LQ:** 5,82 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 400.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.17 – Ocorrência do loratadina em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	30,8	<1,90	19,42	12,21	15,86	15,83	17,25	18,59	19,25
	MG	8	12,5	<1,90	17,54	12,83	15,95	13,91	13,94	16,28	17,29
	PA	12	8,3	<1,90	44,99	22,80	28,62	20,83	25,78	41,08	44,21
	<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>18,2</b>	<b>&lt;1,90</b>	<b>44,99</b>	<b>16,17</b>	<b>19,04</b>	<b>15,85</b>	<b>18,35</b>	<b>33,83</b>	<b>42,72</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	33,3	<1,90	23,67	13,09	17,61	16,90	19,02	21,54	23,24
	PA	12	8,3	<1,90	51,31	22,34	29,35	18,13	25,66	46,05	50,26
	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>20,8</b>	<b>&lt;1,90</b>	<b>51,31</b>	<b>17,67</b>	<b>21,91</b>	<b>17,76</b>	<b>19,86</b>	<b>40,34</b>	<b>49,11</b>
Água filtrada	GO	13	30,8	<1,90	23,82	12,86	17,00	14,35	18,77	22,80	23,62
	MG	8	50,0	<1,90	14,27	7,97	12,66	7,88	13,95	14,22	14,26
	PA	12	0,0	15,44	45,97	20,27	24,61	17,45	19,56	32,88	43,35
	<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>24,2</b>	<b>&lt;1,90</b>	<b>45,97</b>	<b>14,37</b>	<b>17,07</b>	<b>15,44</b>	<b>18,42</b>	<b>22,83</b>	<b>38,88</b>
Água tratada	GO	12	50	<1,90	17,01	8,76	12,69	7,63	15,77	16,66	16,94
	MG	8	62,5	<1,90	14,50	6,46	NC	<1,90	13,75	14,33	14,47
	PA	12	8,3	<1,90	24,34	16,86	19,73	17,04	19,63	22,71	24,01
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>37,5</b>	<b>&lt;1,90</b>	<b>24,34</b>	<b>11,12</b>	<b>13,48</b>	<b>14,84</b>	<b>16,33</b>	<b>20,67</b>	<b>23,42</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 1,90 ng/L; **LQ:** 6,33 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 5.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.18 – Ocorrência do losartana em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	30,8	<1,00	926,00	141,50	267,50	61,42	129,90	543,20	849,40
	MG	8	50,0	<1,00	10,86	4,53	7,55	3,03	7,36	10,48	10,79
	PA	12	0,0	86,91	578,80	226,70	331,70	174,60	234,70	532,20	569,50
	PR	13	38,5	<1,00	12,07	4,35	6,17	3,68	5,52	10,61	11,78
	RN	20	50,0	<1,00	127,80	28,84	44,47	9,12	39,15	112,70	124,80
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>34,9</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>926,00</b>	<b>79,24</b>	<b>110,70</b>	<b>10,32</b>	<b>112,30</b>	<b>276,00</b>	<b>700,30</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	8,3	<1,00	675,70	268,10	365,70	186,60	385,50	570,70	654,70
	PA	12	0,0	5,49	738,70	214,60	465,00	98,71	228,10	728,70	736,70
	PR	13	53,9	<3,35	12,08	4,47	5,75	<3,35	4,16	8,78	11,42
	RN	21	71,4	<1,00	223,90	30,53	56,90	<1,00	7,33	174,80	214,00
	<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>39,7</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>738,70</b>	<b>111,70</b>	<b>151,80</b>	<b>6,96</b>	<b>173,40</b>	<b>513,40</b>	<b>728,30</b>
Água filtrada	GO	13	15,4	<1,00	6.268,00	963,60	1.906,00	204,40	584,40	4.817,00	5.978,00
	MG	8	87,5	<1,00	5,15	1,52	NC	<3,35	<3,35	4,52	5,02
	PA	12	0,0	18,57	217,10	116,20	147,30	106,30	144,20	217,00	217,10
	PR	13	69,2	<3,35	7,37	4,01	4,69	<3,35	4,39	6,31	7,16
	RN	18	66,7	<1,00	168,80	32,95	55,94	<1,00	52,11	132,50	161,50
	<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>46,9</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>6.268,00</b>	<b>227,40</b>	<b>418,40</b>	<b>4,87</b>	<b>118,20</b>	<b>534,90</b>	<b>4.744,00</b>
Água tratada	GO	12	0,0	69,28	576,40	246,60	316,30	225,90	283,00	470,50	555,20
	MG	8	62,5	<1,00	7,96	3,26	NC	<3,35	6,35	7,59	7,89
	PA	12	16,7	<1,00	414,00	57,77	118,00	19,43	46,82	230,80	377,40
	PR	13	84,6	<3,35	5,21	3,53	NC	<3,35	<3,35	4,35	5,04
	RN	21	57,1	<1,00	242,40	39,62	67,83	<1,00	19,92	210,50	236,00
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>45,5</b>	<b>&lt;1,00</b>	<b>576,40</b>	<b>68,63</b>	<b>93,52</b>	<b>6,54</b>	<b>78,00</b>	<b>285,40</b>	<b>470,90</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 1,0 ng/L; **LQ:** 3,35 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 13.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.



Tabela A.19 – Ocorrência da metformina em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	MG	8	87,5	<1,39	68,32	9,75	NC	<1,39	<1,39	44,89	63,63
	PA	12	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	PR	13	92,3	<1,39	38,30	4,24	NC	<1,39	<1,39	16,16	33,87
	RN	20	95,0	<1,39	176,00	10,11	NC	<1,39	<1,39	10,11	142,80
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>95,5</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>176,00</b>	<b>5,60</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	PA	12	91,7	<1,39	22,06	3,12	NC	<1,39	<1,39	10,70	19,79
	PR	13	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	RN	21	90,5	<1,39	44,12	4,40	NC	<1,39	<1,39	22,06	39,71
	<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>94,8</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>44,12</b>	<b>2,83</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>4,50</b>	<b>31,55</b>
Água filtrada	GO	13	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	MG	8	62,5	<1,39	42,06	12,81	NC	<1,39	25,67	37,46	41,14
	PA	12	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	PR	13	92,3	<1,39	109,90	9,75	NC	<1,39	<1,39	44,81	96,91
	RN	18	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>93,8</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>109,90</b>	<b>4,51</b>	<b>8,08</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>21,11</b>	<b>67,17</b>
Água tratada	GO	12	83,3	<1,39	22,06	4,84	NC	<1,39	<1,39	22,06	22,06
	MG	8	50,0	<1,39	111,20	26,52	53,61	14,47	33,43	84,51	105,90
	PA	12	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	PR	13	100,0	<1,39	-	NC	NC	<1,39	<1,39	<1,39	<1,39
	RN	21	95,3	<1,39	88,00	5,51	NC	<1,39	<1,39	<1,39	70,68
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>89,4</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>111,20</b>	<b>6,37</b>	<b>10,38</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>&lt;1,39</b>	<b>31,59</b>	<b>96,13</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 1,39 ng/L; **LQ:** 4,62 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 250.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.20 – Ocorrência do naproxeno em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	25,0	<0,2	22.408,0	2.048,0	5.429,0	51,4	261,0	10.780,0	20.082,0
	PA	12	50,0	<0,2	1.638,0	315,1	570,6	188,4	415,0	1.039,0	1.518,0
	PR	13	23,1	<0,3	932,3	313,0	496,9	3,9	704,2	811,2	908,1
	RN	17	52,9	<1,8	726,3	158,9	265,5	<1,8	180,9	704,9	722,0
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>38,9</b>	<b>&lt;0,2</b>	<b>22.408,0</b>	<b>650,20</b>	<b>1.346,0</b>	<b>17,4</b>	<b>403,0</b>	<b>1.049,0</b>	<b>11.400,0</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	25,0	<0,2	2.324,0	527,3	965,0	11,4	998,8	2.079,0	2.275,0
	PA	12	25,0	<0,2	3.826,0	841,6	1.455,0	380,0	1.116,0	2.882,0	3.637,0
	PR	13	23,1	<0,3	12.407,0	1.614,0	3.423,0	3,9	557,2	8.412,0	11.608,0
	RN	17	52,9	<1,8	1.430,0	200,8	359,9	<1,8	248,9	725,5	1.289,0
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>33,3</b>	<b>&lt;0,2</b>	<b>12.407,0</b>	<b>755,6</b>	<b>1.197,0</b>	<b>15,4</b>	<b>672,8</b>	<b>2.849,0</b>	<b>8.878,0</b>
Água filtrada	GO	12	25,0	<0,2	2.658,0	600,9	1.091,0	5,8	1.119,0	2.151,0	2.557,0
	PA	12	33,3	<0,2	19.855,0	2.339,0	5.306,0	332,6	1.821,0	10.296,0	17.944,0
	PR	13	38,5	<0,3	35.665,0	3.086,0	8.068,0	3,9	552,4	15.540,0	31.640,0
	RN	16	56,3	<1,8	233.715,0	16.095,0	42.773,0	<1,8	348,0	71.662,0	201.304,0
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>39,6</b>	<b>&lt;0,2</b>	<b>233.715,0</b>	<b>6.281,0</b>	<b>13.781,0</b>	<b>3,9</b>	<b>1.350,0</b>	<b>18.529,0</b>	<b>130.729,0</b>
Água tratada	GO	12	33,3	<0,2	11.017,0	1.516,0	3.207,0	24,3	1.165,0	6.681,0	10.150,0
	PA	12	50,0	<0,2	9.354,0	1.105,0	2.550,0	124,5	559,1	5.219,0	8.527,0
	PR	13	15,4	<0,3	4.027,0	945,2	1.604,0	169,8	1.959,0	3.061,0	3.833,0
	RN	16	50,0	<1,8	372.632,0	24.070,0	66.245,0	37,6	627,9	98.859,0	317.877,0
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>37,7</b>	<b>&lt;0,2</b>	<b>372.632,0</b>	<b>8.091,0</b>	<b>19.912,0</b>	<b>48,3</b>	<b>898,7</b>	<b>8.303,0</b>	<b>184.592,0</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,2 a 1,8 ng/L; **LQ:** 0,6 a 5,9 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 220.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.21 – Ocorrência do paracetamol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	12	91,7	<0,20	0,43	0,23	NC	<0,20	<0,50	<0,50	<0,50
	MG	64	76,6	<0,20	2.147,00	46,66	104,90	<0,50	<0,50	109,70	1009,00
	PA	12	91,7	<0,20	3,67	0,49	NC	<0,35	<0,50	1,93	3,32
	PR	13	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
	RN	17	94,1	<0,40	7,16	0,80	NC	<0,40	<0,40	1,83	6,09
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>84,8</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>2.147,00</b>	<b>25,49</b>	<b>56,91</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,50</b>	<b>23,29</b>	<b>323,60</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<0,20	-	NC	NC	<0,20	<0,50	<0,50	<0,50
	PA	12	100,0	<0,20	-	NC	NC	<0,35	<0,50	<0,50	<0,50
	PR	13	84,6	<0,40	2,32	0,69	NC	<0,50	<0,50	2,30	2,32
	RN	17	94,1	<0,40	40,73	2,77	NC	<0,40	<0,50	8,55	34,29
	<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>94,4</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>40,73</b>	<b>1,03</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,50</b>	<b>1,12</b>	<b>20,37</b>
Água filtrada	GO	12	100,0	<0,20	-	NC	NC	<0,20	<0,50	<0,50	<0,50
	MG	64	92,2	<0,20	62,14	1,55	3,38	<0,35	<0,50	2,34	31,28
	PA	12	91,7	<0,20	231,20	19,45	NC	<0,50	<0,50	104,30	205,90
	PR	13	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
	RN	16	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,40	<0,40	<0,50	<0,50
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>94,9</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>231,20</b>	<b>2,91</b>	<b>6,60</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,50</b>	<b>0,55</b>	<b>54,30</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<0,20	-	NC	NC	<0,20	<0,50	<0,50	<0,50
	MG	64	98,4	<0,20	7,98	0,32	NC	<0,50	<0,50	<0,50	3,27
	PA	12	100,0	<0,20	-	NC	NC	<0,35	<0,50	<0,50	<0,50
	PR	13	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
	RN	16	100,0	<0,40	-	NC	NC	<0,40	<0,43	<0,50	<0,50
	<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>99,2</b>	<b>&lt;0,20</b>	<b>7,98</b>	<b>0,27</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,40</b>	<b>&lt;0,50</b>	<b>&lt;0,50</b>	<b>&lt;0,50</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC). **LD:** 0,20 a 0,50 ng/L; **LQ:** 0,66 a 1,60 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 160.000 a 1.500.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.22 – Ocorrência do prometazina em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	61,5	<0,30	77,40	15,12	29,58	<0,30	11,13	73,70	76,66
	MG	8	100,0	<0,30	-	NC	NC	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>76,2</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>77,40</b>	<b>9,48</b>	<b>18,65</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>71,23</b>	<b>76,16</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	75,0	<0,30	63,84	6,64	NC	<0,30	1,70	32,68	57,61
	GO	13	84,6	<0,30	20,28	2,19	NC	<0,30	<0,30	11,02	18,43
	MG	8	100,0	<0,30	-	NC	NC	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>90,5</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>20,28</b>	<b>1,47</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>4,84</b>	<b>17,19</b>	
Água tratada	GO	12	91,7	<0,30	30,84	2,85	NC	<0,30	<0,30	14,04	27,48
	MG	8	100,0	<0,30	-	NC	NC	<0,30	<0,30	<0,30	<0,30
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>95,0</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>30,84</b>	<b>1,83</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>&lt;0,30</b>	<b>1,83</b>	<b>25,04</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 0,30 ng/L; **LQ:** 1,0 ng/L.

**Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 10.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.23 – Ocorrência do propranolol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	MG	8	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PA	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<27,66	<27,66
	PR	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	RN	20	80,0	<8,30	271,20	34,56	63,83	<8,30	<27,66	169,30	250,80
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>93,9</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>271,20</b>	<b>16,26</b>	<b>25,28</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>38,43</b>	<b>201,50</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PA	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PR	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	RN	21	52,4	<8,30	3.419,00	382,80	695,70	<27,66	323,00	1.527,00	3.040,00
	<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>82,8</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>3.419,00</b>	<b>143,90</b>	<b>261,30</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>682,40</b>	<b>2.340,00</b>
Água filtrada	GO	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	MG	8	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PA	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PR	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	RN	18	83,3	<8,30	1.413,00	114,00	NC	<8,30	<8,30	614,40	1.253,00
	<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>95,3</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>1.413,00</b>	<b>38,02</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>&lt;27,66</b>	<b>821,00</b>
Água tratada	GO	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	MG	8	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PA	12	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	PR	13	100,0	<8,30	-	NC	NC	<8,30	<8,30	<8,30	<8,30
	RN	21	71,4	<8,30	6.837,00	427,10	1.028,00	<8,30	81,96	1.200,00	5.710,00
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>90,9</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>6.837,00</b>	<b>141,60</b>	<b>331,50</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>&lt;8,30</b>	<b>236,70</b>	<b>3.173,00</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 8,30 ng/L; **LQ:** 27,66 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 15.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

Tabela A.24 – Ocorrência do sulfametoaxol em mananciais de abastecimento, nas etapas do tratamento de água e em águas tratadas no Brasil

Matriz	Estado	N	% de dados censurados	Mínimo (ng/L)	Máximo quantificado (ng/L)	Média (ng/L)	LSC (ng/L)	Mediana (ng/L)	Perc. 75% (ng/L)	Perc. 95% (ng/L)	Perc. 99% (ng/L)
Água bruta	GO	13	100,0	<2,04	-	NC	NC	<2,04	<2,04	<2,04	<2,04
	MG	8	87,5	<2,04	62,78	9,63	NC	<2,04	<2,04	41,52	58,52
	PA	12	100,0	<2,04	-	NC	NC	<2,04	<2,04	<2,04	<2,04
	PR	13	92,3	<2,04	17,54	3,25	NC	<2,04	<2,04	8,25	15,68
	RN	20	95,0	<2,04	275,20	15,70	NC	<2,04	<2,04	15,70	223,30
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>95,5</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>275,20</b>	<b>7,33</b>	<b>NC</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>
Água de lavagem dos filtros	GO	12	83,3	<2,04	99,65	17,72	NC	<2,04	<2,04	95,79	98,88
	PA	12	100,0	<2,04	-	NC	NC	<2,04	<2,04	<2,04	<2,04
	PR	13	84,6	<2,04	108,20	12,87	NC	<2,04	<2,04	65,18	99,61
	RN	21	90,5	<2,04	526,10	34,45	NC	<2,04	<2,04	158,70	452,60
	<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>89,7</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>526,10</b>	<b>19,45</b>	<b>37,08</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>100,90</b>	<b>316,70</b>
Água filtrada	GO	13	92,3	<2,04	87,76	8,63	NC	<2,04	<2,04	36,33	77,47
	MG	8	87,5	<2,04	120,10	16,80	NC	<2,04	<2,04	78,79	111,90
	PA	12	91,7	<2,04	44,79	5,60	NC	<2,04	<2,04	21,28	40,08
	PR	13	84,6	<2,04	52,76	7,76	NC	<2,04	<2,04	36,36	49,48
	RN	18	94,4	<2,04	313,00	19,32	NC	<2,04	<2,04	48,69	260,20
	<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>90,6</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>313,00</b>	<b>11,91</b>	<b>21,67</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>51,57</b>	<b>191,50</b>
Água tratada	GO	12	75,0	<2,04	83,58	15,60	NC	<2,04	9,99	65,89	80,04
	MG	8	87,5	<2,04	40,93	6,90	NC	<2,04	<2,04	27,32	38,21
	PA	12	100,0	<2,04	-	NC	NC	<2,04	<2,04	<2,04	<2,04
	PR	13	92,3	<2,04	23,65	3,72	NC	<2,04	<2,04	10,70	21,06
	RN	21	81,0	<2,04	1.052,00	93,01	197,00	<2,04	<2,04	420,00	925,70
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>86,4</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>1.052,00</b>	<b>34,36</b>	<b>65,15</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>&lt;2,04</b>	<b>182,30</b>	<b>641,20</b>

**N:** número de dados. **Dados censurados:** abaixo dos limites analíticos de detecção (LD) ou quantificação (LQ). **LSC:** limite superior de confiança (calculado por meio de estimadores de Kaplan-Meier); traduz o valor máximo a ser atribuído à concentração média, a uma probabilidade de 95% de ocorrência de valores médios iguais ou inferiores a ele. **Perc:** percentil. **NC:** não calculado, quando 100% dos dados estiveram censurados (no caso da média) ou quando a base de dados apresentou menos de quatro valores quantificados distintos (no caso do LSC).

**LD:** 2,04 ng/L; **LQ:** 6,78 ng/L. **Valore(s) guia** em água potável calculado(s) a partir do(s) valor(es) de ingestão diária aceitável (IDA) reportado(s) na literatura: 30.000 a 1.535.000 ng/L.

**OBS<sub>1</sub>:** dados de 2018 e 2019. **OBS<sub>2</sub>:** os parâmetros da estatística descritiva foram obtidos utilizando-se os estimadores de Kaplan-Meier, em que, para os cálculos, os dados censurados são incluídos (estimados) na base de dados. Por consequência, em alguns casos as médias e os LSCs podem ter sido estimados em valores abaixo dos LDs ou LQs. **OBS<sub>3</sub>:** métodos de análise com maior sensibilidade (menores LD/LQ) podem ter gerado valores quantificados inferiores aos LDs/LQs dos métodos de análise com menor sensibilidade. Nesses casos, os percentis podem ter sido expressos como menores do que o LD/LQ, embora existam dados quantificados abaixo desses limites. Por esse motivo, os valores máximos quantificados podem ser menores do que os percentis 99%.

**ANEXO B – SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS DE  
OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E DESREGULADORES  
ENDÓCRINOS EM ÁGUA NATURAL E TRATADA EM  
OUTROS PAÍSES**

Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais.

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de Água	País	Referência
Acetaminofeno (PCT)	Analgésico	-	-	12	50	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)
		<9	<9	4	0	AT		
Atenolol (ATL)	Beta bloqueador	<0,25- 36	1,6	19	63	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)
		<0,25- 18	<1,8	19	44	AT		
		<5-900	470	36	33	AB	Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)
		<5-715	715	36	33	AT		
Atorvastatina (ATO)	Regulador lipídico	<0,50- 1,4	1,1*	19	11	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)
		<0,5	<0,5*	18	0	AT		
Bisfenol A (BPA)	Insumo químico	<5- 11	9,6*	19	11	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)
		<5- 10	10*	18	6	AT		
		-	-	12	100	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)
		<1000	<1000	4	0	AT		

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.



Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais (continuação).

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de	Água	País	Referência
Cafeína (CAF)	Estimulante	-	-	12	100	AB		Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)
		<14-119	-	4	-	AT			
Carmazepina	Anticonvulsivante	0,50-51	4,1*	19	74	AB		Estados Unidos	Awwa (2008)
		0,50-18	5,6*	19	33	AT			
		<1,1-54	13	36	33	AB	Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)	
		<1,1-49	10	36	5	AT			
		-	-	12	100	AB	Estados Unidos	Stackelberg et. al (2004)	
		<11- 258	-	4	-	AT			
Ciprofloxacina (CIP)	Antibiótico	-	-	12	0	AB		Estados Unidos	Stackelberg et. al (2004)
		<20	<20	4	0	AT			
Diclofenaco (DCF)	Anti-inflamatório	<0,25- 1,2	0,81*	19	16	AB		Estados Unidos	Awwa (2008)
		<0,25	<0,25*	18	0	AT			

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.

Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais (continuação).

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de	Água	País	Referência
Diazepam	Ansiolítico	<0,25- 0,35	0,33*	19	11	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,25	<0,25*	18	0	AT			
		<0,4- 12	3	36	14	AB	Espanha		
		<0,4- 5	1	36	5	AT			
Eritromicina (ERI)	Antibiótico	-	-	12	0	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)	
		<50	<50	4	0	AT			
Ethinilestradiol (EE2)	Hormônio sintético	<0,2 – 3,4	2,5	36	19	AB	Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)	
		<0,2	<0,2	36	0	AT			
Estríol (E3)	Hormônio natural	<4,7 – 72	26	36	19	AB	Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)	
		<4,7	<4,7	36	0	AT			
Estrona (E1)	Hormônio natural	<0,20- 0,94	0,33*	19	74	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,20	<0,20*	18	0	AT			
		<0,2- 1	0,3	36	19	AB	Espanha		
		<0,2	<0,2	36	0	AT			

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.

Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais (continuação).

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de	Água	País	Referência
Fluoxetina	Antidepressivo	<0,50-1,6	1,1*	19	11	AT	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,50	<0,50*	18	0	AB			
		-	-	12	0	AB	Estados Unidos		
		<18	<18	4	0	AT			
Furosemida	Anti-hipertensivo	<9-110	22	36	5	AB	Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)	
		<9	<9	36	0	AT			
		-	-	12	0	AB	Estados Unidos		
		<38,6	<38,6	4	0	AT			
Genfibrozila (GEN)	Regulador lipídico	<0,25- 24	2,2*	19	58	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,25- 2,1	1,2*	18	28	AT			
		-	-	12	0	AB	Estados Unidos		
		<15	<15	4	0	AT			

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.

Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais (continuação).

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de	Água	País	Referência
Ibuprofeno (IBU)	Anti-inflamatório	-	0	12	0	AB		Estados Unidos	Stackelberg et. al (2004)
		< 18	<18	4	0	AT			
Losartana	Anti-hipertensivo	<14-620	260	36	28	AT		Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)
		<14-150	99	36	28	AT			
Naproxeno (NPX)	Anti-inflamatório	<0,5- 32	0,93*	19	58	AB		Estados Unidos	Awwa (2008)
		<0,5	<0,5*	19	0	AT			
4- Nonilfenol	Insumo químico	< 80 -130	110*	19	16	AB		Estados Unidos	Awwa (2008)
		<80	18*	0		AT			
Norfloxacino (NOR)	Antibiótico	-	-	12	0	AB		Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)
		<20	,20	4	0	AB			
Progesterona	Hormônio	<0,50- 2,5	1,7*	19	16	AB		Estados Unidos	Awwa (2008)
		<0,50	<0,50*	18	0	AT			
Propanolol	Anti-hipertensivo	<1,1-270	54	36	5	AB		Espanha	Huerta-Fontela et. al (2011)
		<1,1-130	26	36	5	AT			

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.

Tabela B.1 – Faixa de concentração de contaminantes de preocupação emergente (CEC) detectados em águas internacionais (continuação).

Composto	Classe	Mín. – Máx. (ng/L)	Mediana/média* (ng/L)	N	FO (%)	Tipo de	Água	País	Referência
Sulfametoxazol (SMX)	Antibiótico	< 0,25– 110	12*	19	89	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		< 0,25 – 3	0,39*	19	22	AT			
Trimetoprima (TMP)	Antibiótico	<0,25-11	1,9*	19	47	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,25	<0,25*	18	0	AT			
		-	-	12	83	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)	
		<14	<14	4	0	AT			
Sulfametoxazol (SMX)	Antibiótico	<0,25-110	12*	19	89	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,25	<0,25*	18	0	AT			
		-	-	12	8	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)	
		<50	<50	4	0	AT			
Testosterona	Hormônio	<0,50-0,59	0,58*	19	11	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<0,50	<0,50*	18	0	AT			
Triclosan	Desinfetante	<1,0- 6,4	2,8*	19	26	AB	Estados Unidos	Awwa (2008)	
		<1,0-1,2	<1,0-1,2*	18	6	AT			
		-	-	12	67	AB	Estados Unidos	Stackelberg et al. (2004)	
		<1000		4	0	AT			

N = número de dados; FO = frequência de ocorrência; AB = água bruta; AT = água tratada.