

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 09/04/2022.



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)**

**TOXICIDADE DE EFLUENTES DE ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE
ESGOTO (ETE) ANTES E APÓS DESINFECÇÃO POR PROCESSOS
OXIDATIVOS AVANÇADOS**

LAÍS ROBERTA DEROLDO SOMMAGGIO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)

TOXICIDADE DE EFLUENTES DE ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE
ESGOTO (ETE) ANTES E APÓS DESINFECÇÃO POR PROCESSOS
OXIDATIVOS AVANÇADOS

LAÍS ROBERTA DEROLDO SOMMAGGIO

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Marin Morales

Co-orientadora: Profa. Dra. Dânia Elisa Christofoletti Mazzeo Morales

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências biológicas (Biologia Celular e Molecular).

S697t Sommaggio, Laís Roberta Deroldo
Toxicidade de efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto
(ETE) antes e após desinfecção por processos oxidativos avançados /
Laís Roberta Deroldo Sommaggio. -- Rio Claro, 2021
208 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências, Rio Claro
Orientadora: Maria Aparecida Marin Morales
Coorientadora: Dânia Elisa Christofolletti Mazzeo Morales

1. Ecotoxicologia. 2. Tratamento de efluentes. 3. Processos
oxidativos avançados. 4. Bioensaios. 5. Toxicidade. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de
Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO DA TESE: TOXICIDADE DE EFLUENTES DE ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO (ETE)
ANTES E APÓS DESINFECÇÃO POR PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS**

AUTORA: LAÍS ROBERTA DEROLDO SOMMAGGIO

ORIENTADORA: MARIA APARECIDA MARIN MORALES

COORDINADORA: DÂNIA ELISA CHRISTOFOLETTI MAZZEO MORALES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR), pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. MARIA APARECIDA MARIN MORALES (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Geral e Aplicada / IB Rio Claro

Profa. Dra. ALEXEIA BARUFATTI GRISOLIA (Participação Virtual)
Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais / Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

Prof. Dr. EDSON LUIS MAISTRO (Participação Virtual)
Departamento de Fonoaudiologia / FFC/Marília - Unesp

Prof. Dr. RENATO FALCÃO DANTAS (Participação Virtual)
Coordenadoria de Meio Ambiente / Universidade Estadual de Campinas

Profa. Dra. ROBERTA DE SOUZA POHREN (Participação Virtual)
Instituto de Oceanografia / Universidade Federal do Rio Grande

Rio Claro, 09 de abril de 2021

Dedico este trabalho a todos os Pesquisadores(as) e Professores(as) que utilizam a ciência e a educação como um instrumento transformador da sociedade.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento e término deste trabalho só foi possível devido as parcerias estabelecidas ao longo dos anos e a colaboração de muitos amigos. Meus sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse projeto, seja academicamente ou emocionalmente. Dessa forma, expresso meus carinhosos agradecimentos:

Aos meus pais, Maria Conceição e José Roberto, pela estrutura familiar, por sempre investirem na minha educação, por acreditarem nos meus sonhos, e estarem sempre presentes. Sem esse suporte eu não poderia ter chegado até aqui. Gratidão pela vida privilegiada que me proporcionaram.

Aos meus queridos irmãos, por estarem sempre presentes, pela parceria diária, por me aguentarem mesmo em momentos que nem eu me aturava. Obrigada em especial a Laila que muitas vezes também colocou a mão na massa pra me ajudar nesse processo. Também não posso deixar de agradecer ao suporte emocional dos meus pets, Amora, Framboesa, Kimba e Billy, só quem tem bichinhos consegue entender a importância deles para a saúde mental.

Aos meus avós (*In memoriam*), que acompanharam de perto toda essa jornada, mas infelizmente não estão aqui agora para verem essa etapa concluída, que mesmo sem entenderem bem o que eu fazia, sempre ficaram preocupados com o meu bem-estar. Especialmente à minha vó Eda, que sempre foi muito presente em minha vida e estava sempre disposta a me aconselhar. Agradeço por tudo que ela fez por mim e pela minha família, pelos mimos recebidos, pelo apoio nos estudos, pelas rezas diárias, pela torcida para a minha realização pessoal e profissional. Palavras não são capazes de expressar a minha gratidão e amor.

Ao João, pelas muitas idas ao laboratório de final de semana, pela companhia nas finais de ano que acabei passando no laboratório, pelo suporte emocional, pelo carinho e cuidado que sempre teve comigo, e principalmente por entender as minhas escolhas e me apoiar nessa jornada de ser cientista em um país que muitas vezes não nos reconhece. Gratidão. Agradeço também a família do João que sempre me acolheu, e se tornou uma extensão da minha.

Às minhas amigas da vida, Ana Carolina, Andrea, Rê, Gê e Marina, pelos momentos de afeto e conversas, por entenderem muitas vezes a minha ausência e pelo apoio. Sou extremamente grata pela nossa amizade. Também agradeço aos meus amigos da escola, que mesmo sem contato diário, sei que posso contar com eles, obrigada pelos longos anos de amizade e pelas discussões no grupo de WhatsApp (as vezes plausíveis, outras nem tanto).

Aos meus amigos da época de graduação (CBI2009), no qual fiz amizades para levar para a vida, em especial minhas amigas Aline, Elen, Paula e Vanessa, por todos os momentos vividos longo desses anos.

Ao Instituto de Biociências da UNESP e ao Laboratório de Mutagênese Ambiental (LMA) por fornecer toda a infraestrutura necessária para a realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2016/22483-1, pois sem esse apoio essa pesquisa não poderia ter sido desenvolvida.

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

À BRK Ambiental, pelas amostras de efluentes.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Marin Morales, pelos ensinamentos diários, pelas sugestões para a melhora não só deste trabalho, mas do grupo, pelo entusiasmo com as nossas pesquisas, por acreditar e confiar em mim, por ser minha mãe científica, afinal, são 10 anos de convivência, muito mais que uma orientadora, ela é uma amiga. Agradeço pela paciência, por sempre me incentivar nessa jornada e por todo tempo dedicado a esse trabalho e ao nosso grupo, você é uma inspiração.

À Dânia, minha co-orientadora desde a iniciação científica, gratidão pelos anos de ensinamentos e sugestões, pelos experimentos conjuntos, por estar sempre disposta a me ajudar, por me acompanhar durante todo esse tempo, você é um exemplo de pesquisadora pra mim. Sou grata pela sua amizade, carinho e coorientação.

Ao Prof. Dr. Renato Falcão Dantas, por acreditar na minha capacidade, por nos propor a parceria nesse projeto, por toda infraestrutura disponibilizada para realização dos ensaios oxidativos avançados, pelas sugestões e correções. Agradeço também a Jacqueline, pela ajuda com as coletas e os tratamentos das amostras. Gratidão por essa parceria.

Ao Prof. Dr. Carlos Emílio Levy pela grande colaboração prestada há anos na identificação dos microrganismos, por continuar acreditando na nossa parceria. Muito obrigada.

À Patrícia Moraes Sinohara Souza, minha querida dupla, pela parceria durante a realização dos nossos ensaios com cultura de células, pelas horas de fluxo laminar, pelas risadas, por sempre estar disposta a realizar experimentos, mesmo as vezes sendo em feriados ou domingos às 5 horas da manhã. Gratidão pela amizade, por deixar as coisas mais divertidas e por compartilhar seu conhecimento.

À Adriana, que sempre me auxiliou e me ajudou nas coletas e inúmeros experimentos. Sempre disposta a colaborar não só no meu projeto, mas nos projetos do grupo. Obrigado pelas

horas dedicadas a me acompanhar nas coletas, nos processos de extração, nos experimentos mesmo em finais de semana. Gratidão por toda amizade e ajuda durante todos esses anos.

Aos “BFF”, Cleiton, Lê Rocha e Nádia, que foram muito importantes nesses últimos anos, por estarem presentes no dia a dia do laboratório e, quando isso não foi mais possível pela “presença” virtual. Sou grata pela nossa amizade, troca de conhecimentos acadêmicos e conversas aleatórias.

Aos meus amigos Raquel, Michele, Bairral, Jorge, Márcia, Mary e Letícia Gonçalves pela amizade que se iniciou no laboratório de Mutagênese e que levamos para a vida, gratidão por todos esses anos de companheirismo, congressos e aprendizagem conjunta.

Às minhas co-orientadas Tamara, Gaby e Rafaela, que ajudaram no meu crescimento como pesquisadora e permitiram que eu tivesse o início da minha experiência como orientadora. Aprendi muito com vocês.

A todos os meus amigos e companheiros mutagênicos e ex-mutagênicos: Lê Gigeck (obrigada em especial pela ajuda com Ames), Jaque Matos, Franco, Camila, William, Matheus Mantuanelli, Jaque Bianchi, Mileni, Samantha, Gabriel, Giovanna, Kemellyn, Letícia Rosa, Ana Cristina, Ana Paula, Maria Gabi, Mariana e Matheus G.

Aos funcionários e professores do Departamento de Biologia pelo convívio, auxílios e aprendizagem.

Enfim, gratidão a todos que de alguma forma participaram da realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos, sem vocês nada disso seria possível.

“Se, na verdade, não estou no mundo para simplesmente a ele me adaptar, mas para transformá-lo; se não é possível mudá-lo sem um certo sonho ou projeto de mundo, devo usar toda possibilidade que tenha para não apenas falar de minha utopia, mas participar de práticas com ela coerentes”. (Paulo Freire)

RESUMO

O desenvolvimento de novas tecnologias para o tratamento de águas residuais em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) são fundamentais para a minimização da poluição dos recursos hídricos. Dentre as novas tecnologias, destacam-se os Processos Oxidativos Avançados (POAs), como a ozonização e a radiação ultravioleta (UV) associada ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Esses processos baseiam-se na utilização de espécies altamente oxidantes, para promover a degradação mais efetiva de poluentes e a desinfecção de microrganismos patogênicos dos efluentes. A eficácia dos tratamentos de efluentes também é essencial para um reaproveitamento seguro dessas águas (reuso). Contudo, os POAs podem gerar compostos tóxicos que inviabilizam a reutilização das águas e comprometem o corpo d'água receptor. Nesse sentido, os ensaios realizados com indicadores biológicos de alta performance são ferramentas importantes para serem empregados na avaliação e certificação da isenção de toxicidade de efluentes submetidos a processos de tratamentos avançados. Além de medir o poder desinfetante do sistema utilizado, é necessário também monitorar os possíveis impactos ambientais que esses processos possam causar. Amostras de efluentes de duas ETEs da cidade de Limeira, de características distintas (ETE Municipal e ETE Unicamp) e coletados sazonalmente (período chuvoso e seco), foram submetidas aos tratamentos com ozônio ou com UV/ H_2O_2 , por períodos de 20 (T1) e 40 (T2) minutos. Diferentes bioensaios foram utilizados para a avaliação das amostras, antes da aplicação dos POAs e após esses tratamentos. A fitotoxicidade das amostras foi avaliada por ensaios de germinação e alongamento do hipocótilo e radícula em *Lactuca sativa*. Os ensaios de genotoxicidade (Cometa e Micronúcleo) foram realizados em cultura de células humanas HepG2/C3A. Ainda, foram avaliados os potenciais mutagênicos e estrogênicos dos extratos das amostras, pelo ensaio de *Salmonella*/microsoma e leveduras recombinantes (YES), respectivamente. Além disso, foi realizada uma caracterização microbiológica para avaliar os microrganismos persistentes no efluente final das ETEs. Os resultados da análise microbiológica mostraram que o maior tempo de ozonização e o tratamento com UV/ H_2O_2 foram eficientes para a desinfecção do efluente do indicador *Escherichia coli*. O tratamento com UV/ H_2O_2 foi mais eficiente na desinfecção da maioria dos microrganismos que o tratamento com ozônio. *Bacillus* sp. foi o microrganismo mais resistente identificado, já que foi encontrado mesmo após o maior tempo de reação (T2) dos tratamentos de O_3 e UV/ H_2O_2 . Os resultados com *Lactuca sativa* mostraram inibição do crescimento da raiz, para todas as amostras da ETE Municipal-período seco. Os resultados do ensaio do cometa mostraram que as amostras da ETE Municipal-período seco, submetidas ao

tratamento de UV/H₂O₂ (T1 e T2), induziram efeitos genotóxicos significativos em células HepG2/C3A, quando comparados ao controle negativo (CN). Com relação ao ensaio do MN, foi observado uma indução significativa desses elementos, em todos os tratamentos da ETE Unicamp e da ETE Municipal-período seco, quando comparados ao CN. A presença de brotos nucleares foi significativa para todos os tratamentos realizado da ETE Unicamp e para os tratamentos com UV/H₂O₂ da ETE Municipal-período seco. A presença de mais de uma alteração por célula (alterações compostas– ex. MN e broto nuclear, MN e ponte, entre outras) foi significativa para o tratamento com UV/H₂O₂ (T1) da ETE Municipal-período seco, quando comparado ao CN. A avaliação do total das alterações (somatória de todos os eventos) foi significativa para todos os tratamentos da ETE Unicamp; tratamentos com UV/H₂O₂ (T 1 e T2) da ETE Municipal-período seco; e para as amostras de efluente, antes da aplicação dos POAs, O₃T2 e UV/H₂O₂ T2 da ETE Municipal-período chuvoso. Foram observadas atividades estrogênicas para a maioria dos efluentes coletados antes da aplicação dos POA e para os efluentes coletados após o tratamento com UV/H₂O₂. Os efluentes submetidos a ozonização não demonstraram tal atividade. Com relação ao ensaio com *Salmonella*, foi observado potencial mutagênico para as linhagens TA98 e TA100, com ativação metabólica, nas amostras tratadas com UV/H₂O₂. Frente ao exposto, foi observado que o tratamento com UV/H₂O₂ apresentou um maior poder de desinfecção das amostras, mas também um maior efeito tóxico, quando comparado com o tratamento com O₃. Dessa forma, os tratamentos que utilizam POAs devem levar em consideração não somente o poder desinfetante do tratamento, mas os possíveis impactos que os mesmos possam causar ao ambiente e à saúde humana.

Palavras-chave: Ozonização; UV/peróxido de hidrogênio; Cultura de células HepG2/C3A; Fitotoxicidade; *Lactuca sativa*; Genotoxicidade; Estrogenicidade; *Salmonella*/microsoma.

ABSTRACT

The development of new technologies for the treatment of wastewater in Wastewater Treatment Plants (WWTP) is essential for the minimization of the pollution water resources. Among the new technologies, the Advanced Oxidative Processes (AOPs) are highlighted, such as ozonation and ultraviolet radiation (UV) associated with hydrogen peroxide (H₂O₂). AOPs are based on the use of highly oxidizing species to promote the most effective degradation of pollutants and the disinfection of pathogenic microorganisms from the effluents. The efficiency of the effluent treatment is important for the safe reuse of these waters. However, AOPs can generate toxic compounds that make water reuse unfeasible and compromise the receiving water body. In this sense, the tests carried out with high performance biological indicators are important tools to be used in the evaluation and certification of the toxicity exemption of effluents submitted to AOP. In addition to measuring the disinfectant power of the system used, it is necessary to monitor the possible environmental impacts that these processes may cause. Effluent samples from two WWTPs in the Limeira city, with different characteristics (Municipal WWTP and Unicamp WWTP) and collected in a rainy and dry period were subjected to treatments with ozone or UV/H₂O₂, for periods of 20 (T1) and 40 (T2) minutes. Different bioassays were used for the evaluation of the samples, before the application of the AOPs and after these treatments. The phytotoxicity of the samples was evaluated by germination and elongation tests of the hypocotyl and radicle in *Lactuca sativa*. Genotoxicity assays (comet and micronucleus) were performed in human HepG2/C3A cell culture. The mutagenic and estrogenic potentials of the extracts of the samples were evaluated by the *Salmonella*/microsome assay and Yeast Estrogen Screen (YES), respectively. In addition, a microbiological characterization was carried out to assess the persistent microorganisms in the final effluent of the WWTPs. The results of the microbiological analysis showed that the longer ozonation time and the treatment with UV/H₂O₂ were efficient for the disinfection of the effluent, according to the tests carried out with the *Escherichia coli* indicator, with the UV/H₂O₂ being even more efficient in the disinfection than ozone treatment. *Bacillus* sp. was the most resistant microorganism identified, being found even after treatments with O₃ and UV/H₂O₂. The results with *Lactuca sativa* showed inhibition of root growth, for all samples of the Municipal WWTP-dry period. The results of the comet assay showed that the samples from Municipal WWTP-dry period, submitted to UV/H₂O₂ treatment (T1 and T2), induced significant genotoxic effects in HepG2/C3A cells, when compared to the negative control (NC). Regarding the MN test, a significant MN induction of this elements was observed in all treatments of the Unicamp WWTP and the Municipal WWTP-dry period, when compared to

the NC. The presence of nuclear bud was significant for all treatments carried out from Unicamp WWTP and for treatments with UV/H₂O₂ from Municipal WWTP-dry period. The presence of more than one alteration per cell (composite alterations – e.g. MN and nuclear bud, MN and bridge, among others) was significant for the treatment with UV/H₂O₂ (T1) of the Municipal WWTP-dry period, when compared to the NC. The evaluation of the total alterations (sum of all events) was significant for all treatments of the Unicamp WWTP; treatments with UV/H₂O₂ (T1 and T2) from the Municipal WWTP-dry period; and the effluent samples before the application of AOP (O₃T2 and UV/H₂O₂ T2) from the Municipal WWTP-rainy period. Estrogenic activities were observed for most effluents collected before the application of AOP and for effluents collected after treatment with UV/H₂O₂. The effluents subjected to ozonation did not show estrogenic activity. Regarding the *Salmonella* assay, mutagenic potential was observed for the TA98 and TA100 strains, with metabolic activation, in the samples treated with UV/H₂O₂. Based on these results, it was observed that treatment with UV/H₂O₂ showed greater disinfection power of the samples, but also a greater toxic effect, when compared with O₃ the treatment with the O₃. Thus, treatments using AOPs must consider not only the disinfectant power of the treatment but the possible impacts that they may have on the environment and human health.

Keywords: Ozonation; UV/hydrogen peroxide; HepG2/C3A cell culture; phytotoxicity; *Lactuca sativa*.; Genotoxicity; estrogenic potential; *Salmonella*/microsoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Distribuição global de água.	21
Figura 2: Índice de disponibilidade de água per capita (m ³ /pessoa/ano).	22
Figura 3- Demanda global de água por setor (projeção até 2040).	24
Figura 4- Esquema da expressão de estrogênio induzida na levedura, utilizada no ensaio YES.	38
Figura 5 - Ilustração de revertentes em <i>S. typhimurium</i>	40
Figura 6: Representação esquemática do reator de ozônio (A) e do reator de UV/H ₂ O ₂ (B).	44
Figura 7- Experimento de oxidação avançada do efluente secundário com UV/H ₂ O ₂	45
Figura 8 - Experimento de oxidação avançada do efluente secundário com ozônio.....	45
Figura 9- Amostras dos efluentes antes e após tratamentos oxidativos avançados.....	46
Figura 10 - Ilustração de parte do procedimento realizado para a extração em fase sólida com cartucho Oasis HLB.	47
Figura 11- Colunas de vidro contendo as amostras dos efluentes conectadas aos seus respectivos cartuchos para extração.	48
Figura 12- Eluição (A) e secagem (B) dos extratos.	48
Figura 13- Ensaio com <i>Lactuca sativa</i>	52
Figura 14- Representação das análises realizadas no Software Comet Assay IV.....	54
Figura 15- Esquema representativo das principais alterações encontradas no ensaio e, análise da proliferação celular pela contagem da quantidade de núcleos.....	56
Figura 16 - Colônias de bactérias revertentes.....	59
Figura 17 - Fluxograma 1: Referente a primeira parte experimental, onde testou-se os efluentes in natura.	60
Figura 18- Fluxograma 2: Referente a segunda parte experimental, no qual após as coletas foram realizados os processos de extração	61
Figura 19: Amostras de efluente da ETE Unicamp, antes e após os processos de oxidação avançada.	64
Figura 20: Amostras do efluente da ETE Municipal (Águas da Serra da cidade de Limeira), antes e após os processos de oxidação avançada.....	64
ARTIGO 1	
Figure 1: Schematic representation of the ozone reactor (A) and the UV/H ₂ O ₂ reactor (B).....	75

Figure 2. Enterobacteria presence during ozonation and UV/H₂O₂ treatment of secondary effluents. (a): GW first sampling; (b): GW second sampling ; (c): UW first sampling; (d): UW second sampling; (e): UW third sampling.....81

Figure 3. Gram Negative non-fermenting bacteria and *Aeromonas* spp. during ozonation and UV/H₂O₂ treatment of secondary effluents. (a): GW first sampling; (b): GW second sampling; (c): UW first sampling; (d): UW second sampling; (e): UW third sampling.....86

Figure 4. Gram Positive bacteria during ozonation and UV/H₂O₂ treatment of secondary effluents. (a): GW first sampling; (b): GW second sampling; (c): UW first sampling; (d): UW second sampling; (e): UW third sampling.....90

ARTIGO 2

Figura 1: Porcentagem de germinação de sementes de *Lactuca sativa*, expostas a amostras de efluentes obtidas antes e após os tratamentos oxidativos avançados 119

Figura 2: Média do crescimento das radículas de *Lactuca sativa* expostas às amostras de efluentes antes e após, tratamentos oxidativos avançados de ozonização (O₃) ou radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio (UV/H₂O₂) 121

Figura 3: Média do crescimento do hipocótilo de *Lactuca sativa*, expostas às amostras de efluentes antes e após tratamentos oxidativos avançados de ozonização (O₃) ou radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio (UV/H₂O₂).....123

Figura 4: Células binucleadas avaliadas pelo ensaio de MN em células HepG2/C3A.....134

ARTIGO 3

Figura 1: Atividade estrogênica apresentada por concentração de hormônio equivalente (ng/L), para extratos das amostras da ETE Municipal período chuvoso. A linha tracejada indica o limite de detecção do teste.....153

Figura 2: Atividade estrogênica apresentada por concentração de hormônio equivalente (ng/L), para os extratos das amostras da ETE Municipal período seco. A linha tracejada indica o limite de detecção do teste.....155

Figura 3: Atividade estrogênica apresentada por concentração de hormônio equivalente (ng/L), para os extratos das amostras da ETE UNICAMP período chuvoso. A linha tracejada indica o limite de detecção do teste.....157

Figura 4: Atividade estrogênica apresentada por concentração de hormônio equivalente (ng/L) para os extratos das amostras da ETE UNICAMP período chuvoso. A linha tracejada indica o limite de detecção do teste.....157

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos bioensaios utilizados no presente estudo.	41
Tabela 2: Amostras utilizadas da ETE Unicamp e ETE Municipal (antes e após POA) e tipo de amostra empregada em cada bioensaio.	49
Tabela 3: Caracterização de amostras do efluente secundário obtidos na estação de tratamento de esgoto da Faculdade de Tecnologia da Unicamp (Limeira, SP- Brasil), antes e após os processos de oxidação avançada.	62
Tabela 4: Caracterização de amostras do efluente secundário obtidos na estação de tratamento de esgoto Municipal, Águas da Serra da cidade de Limeira (SP-Brasil), antes e após os processos de oxidação avançada.	63
ARTIGO 1	
Table 1. Reports of pathogens group and associated diseases.	71
Table 2. Physicochemical characterization of secondary effluent samples.	77
Table 3. Average monthly data of precipitation (mm) and temperature (°C) in the city of Limeira SP (Brazil) during the sampling periods.	78
Table 4. Genera of pathogens that survived the advanced oxidative treatments studied here, being related to some of type resistance described in the literature.	95
Table SM1. Residual H ₂ O ₂ during the experiment time.	107
Table SM2. Climatological averages of the city of Limeira-SP at the time of samples collection.	107
ARTIGO 2	
Tabela 1: Precipitação média, em milímetros, e temperaturas médias (°C) mensais dos anos em que as coletas foram realizadas.	112
Tabela 2: Caracterização das amostras de efluentes obtidos na ETE Unicamp e na ETE Municipal, ambas da cidade de Limeira (SP-Brasil), antes e após aplicação dos processos oxidativos avançados.	114
Tabela 3: Índice de crescimento relativo da radícula de <i>Lactuca sativa</i> expostas às amostras de efluentes, antes e após tratamentos oxidativos avançados de ozonização (O ₃) ou radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio (UV/H ₂ O ₂).	121
Tabela 4: Viabilidade celular do ensaio do cometa, realizado em células HepG2/C3A mantidas em cultura.	124
Tabela 5: Momento da cauda de Olive, quantificados no ensaio do cometa realizado com células HepG2/C3A mantidas em cultura.	125

Tabela 6: Porcentagem de DNA na cauda (*tail intensity*), quantificados no ensaio do cometa realizado com células HepG2/C3A mantidas em cultura.....125

Tabela 7: Alterações genotóxicas encontradas em células HepG2/C3A expostas a amostras de efluente das ETEs antes e após aplicação de processos oxidativos avançados.....130

ARTIGO 3

Tabela 1: Precipitação média em milímetros de chuva e temperatura média (°C) mensal dos anos em que foram realizadas as coletas.....148

Tabela 2: Resultados obtidos pela contagem dos revertentes por placa, para as linhagens TA 98 e TA 100, com e sem sistemas de metabolização S9, submetidas aos extratos das amostras coletadas na ETE Unicamp, antes e após aplicação de processos oxidativos avançados, por 40 minutos. 161

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2AA – 2- aminoantraceno

4NQO – óxido de 4-nitroquinolina

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AE – Alteradores endócrinos

ANOVA – Análise de variância

ASTM – Sociedade Americana para Testes e Materiais

CAS – Chemical Abstracts Service

CE- Contaminantes Emergentes

CN – Controle negativo

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

CP – Controle positivo

DMSO - Dimetilsulfóxido

ETE – Estação de Tratamento de Esgoto

FAU – unidade padrão para turbidez

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

ISO - International Standard Organisation

M – Molar

mL – Mililitros

mm – Milímetros

MMS – Metilmetano Sulfonato

MN – Micronúcleo

Mugal – 4-Metilumbeliferil-galactopiranosil

NADP – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

O₃ – ozonização

OECD – Organization for Economic Co-operation and Development

OMS – Organização Mundial da Saúde

PBS – Solução salina tamponada com fosfato

POA- Processo oxidativo avançado

pH – Potencial hidrogeniônico

S9 – Fração microsomal

SALANAL – *Salmonella Assay Analysis*

SNIS – Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

Tris – tris(hidroximetil)aminometano

UFC – Unidade Formadora de Colônia

USEPA – U.S. Environmental Protection Agency

UV – Radiação ultravioleta

WHO - World Health Organization

YES – *Yeast estrogen screen*

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Objetivos.....	20
3. Revisão bibliográfica.....	21
3.1 Disponibilidade, uso e poluição de recursos hídricos.....	21
3.2 Tratamento de Esgoto	25
3.3 Reuso da água e os processos oxidativos avançados	27
3.4 Diretrizes normativas de reuso e o monitoramento de microrganismos patogênicos	31
3.5 Monitoramento biológico: uma importante ferramenta para avaliação de ecotoxicidade	34
3.5.1 Ensaios <i>in vivo</i> com o bioindicador <i>Lactuca sativa</i>	34
3.5.2 Ensaios <i>in vitro</i> com células humanas.....	35
3.5.3 Ensaios com leveduras recombinantes	37
3.5.4 Ensaios de mutagenicidade com <i>Salmonella</i>	39
4. Materiais e métodos.....	42
4.1 Efluentes utilizados no estudo	42
4.2 Tratamentos oxidativos avançados	43
4.3 Análises físico-químicas	46
4.4 Análises microbiológicas	49
4.4.1 Diluição, semeadura e identificação de microrganismos das amostras.....	49
4.5 Extração em fase sólida (EFS).....	46
4.6 Ensaios biológicos	51
4.6.1 Bioensaio com <i>Lactuca sativa</i>	51
4.6.2 Ensaios com cultura de células.....	52
4.6.2.1 Ensaio do cometa	53
4.6.2.2 Teste do micronúcleo com bloqueio de citocinese	55
4.6.3 Ensaio com leveduras recombinantes – YES (<i>Yeast Estrogen Screen</i>).....	57

4.6.4	Ensaio <i>Salmonella</i> /microsoma – modificação de Kado (microsuspensão).....	58
4.7	Fluxograma referente as etapas da pesquisa	60
5.	Resultados e discussão	62
5.1	Caracterização do efluente secundário, antes e após o emprego de processos oxidativos avançados (POA).....	62
	Artigo 1: Avaliação da remoção de bactérias patogênicas de efluentes secundários durante a ozonização e UV/ H ₂ O ₂	678
	Artigo 2: Monitoramento do potencial fitotóxico e genotóxico de águas residuárias submetidas a processos oxidativos avançados.....	107
	Artigo 3: Investigação dos potenciais estrogênicos e mutagênicos de efluentes secundários tratados por processos oxidativos avançados	143
7.	Conclusões gerais	169
	ANEXO 1	172
8.	Referências bibliográficas	173

1. INTRODUÇÃO

O crescimento populacional, o aumento da industrialização, as práticas agrícolas e a urbanização levam a um aumento da demanda por água e, conseqüentemente, um grande acréscimo na quantidade de água residual gerada. Essas águas residuais devem ser tratadas em Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs), antes de serem lançadas nos recursos hídricos receptores. O tratamento convencional dessas águas visa reduzir os contaminantes ali presentes e proteger a saúde pública e ambiental, pela remoção de xenobiontes, nutrientes e patógenos (LEVINE; ASANO, 2004; KIRK et al., 2002).

Uma das principais fontes de contaminação das águas superficiais são os efluentes lançados pelas ETEs, onde muitos xenobióticos não são efetivamente removidos pelos processos de tratamento convencional (CASTIGLIONE et al., 2006; RADJENOVIC et al., 2009), resultando em grande risco para os sistemas ecológicos e para a saúde humana. Além disso, devido à má qualidade e a atual escassez de água, há também uma grande necessidade de recuperar os efluentes advindos das atividades antrópicas, para que haja melhora no gerenciamento dos recursos hídricos destinados ao consumo humano (MENESES; PASQUALINO, CASTELLS, 2010). Dessa forma, os processos para a recuperação e reutilização de águas residuais, que são realizados nas ETEs, devem ser eficazes para a geração de um efluente final de qualidade, que possa ser utilizado para outros usos não potáveis, poupando volumes significativos de água doce que seriam desperdiçados para esses fins (SALA; SERRA, 2004). A água de reuso pode substituir a água doce em práticas tradicionais como, por exemplo, irrigação agrícola e paisagística, aplicações industriais, limpeza urbana, combate a incêndios, construção civil, entre outras (ASANO et al., 2002). Dessa forma, para evitar a contaminação das águas superficiais por xenobióticos e, pensando no reaproveitamento desses efluentes para o uso antrópico, há uma grande necessidade de desenvolvimento de tecnologias eficazes para o tratamento dos efluentes gerados nas ETEs.

O tratamento terciário de esgoto sanitário é definido como um tratamento adicional para a remoção de substâncias e microrganismos remanescentes do tratamento secundário convencional. A escolha do método de tratamento terciário depende do uso potencial do efluente tratado, da natureza do esgoto (doméstico ou industrial), da viabilidade ambiental e econômica de cada método aplicado no tratamento (TCHOBANOGLIOUS; BURTON, 1991; LUO et al., 2014). Além disso, a desinfecção de águas residuais é uma etapa fundamental que garante a qualidade do efluente tratado e a diminuição dos riscos potenciais destes efluentes tanto para a saúde humana como para o ambiente (RAGAZZO et al., 2017).

Os processos de oxidação avançada (POAs) são muito utilizados no tratamento de efluentes para a remoção de contaminantes orgânicos e inorgânicos, melhorar a biodegradabilidade de efluentes industriais (RIZZO, 2011) e para a desinfecção do efluente final (ETCHEPARE et al., 2014). No entanto, a oxidação parcial de poluentes orgânicos presentes nos efluentes pode resultar na formação de compostos intermediários mais tóxicos que os compostos inicialmente presentes. Dessa forma, é necessário que os POAs sejam cuidadosamente operados e monitorados, inclusive por bioensaios ecotoxicológicos, para que possa ser avaliada a toxicidade final dos efluentes gerados (RIZZO, 2011). Por isso, torna-se necessário, além da aplicação de metodologias eficientes de tratamento e desinfecção dos efluentes, o desenvolvimento de ensaios que permitam verificar a toxicidade da amostra para os organismos vivos. Os bioensaios são essenciais para avaliar riscos e biodisponibilidade das substâncias presentes em amostras ambientais, pois as análises químicas avaliam unicamente a presença e a concentração dos químicos no ambiente (MOREIRA et al., 2008), e não seus efeitos sobre os organismos expostos.

A importância deste estudo reside no fato de que alguns agentes desinfetantes, embora eliminem microrganismos patogênicos, também podem oxidar os contaminantes presentes nas amostras, gerando, dependendo das substâncias presentes no efluente e das doses do desinfetante usado, compostos ainda mais tóxicos e genotóxicos que os efluentes originais ou a mistura avaliada (MONARCA et al., 2000). Dessa forma, todos os sistemas de desinfecção propostos pelas ETE, devem passar por uma bateria de testes prévios, que possam avaliar os possíveis impactos ecotoxicológicos de seus efluentes. Os processos e os tempos de desinfecção adotados devem ser os mais adequados possíveis para o tipo tratamento realizado, de modo a garantir a minimização de possíveis efeitos adversos ao corpo hídrico receptor, à biota associada, bem como às possibilidades de reuso dessa água. Assim, os resultados obtidos nos ensaios ecotoxicológicos permitem identificar os limites seguros e aceitáveis do uso de processos oxidativos avançados no tratamento de efluentes, garantindo, assim, o lançamento seguro do efluente no ambiente aquático e a sua possível reutilização, sem prejuízo à saúde humana.

7. CONCLUSÕES GERAIS

A presente pesquisa foi capaz de fornecer resultados importantes, quanto aos tratamentos oxidativos avançados de ozonização e de UV combinada ao peróxido de hidrogênio. Dessa forma, podemos concluir que:

- O indicador bacteriano *E. coli* foi sensível a ambos os tratamentos oxidativos, não sendo mais identificado após a aplicação de UV/H₂O₂ e após o maior tempo do tratamento com O₃. Isso demonstra que, além avaliação da desinfecção de *E. coli* do efluente, há a necessidade de também estimar o poder desinfetante do tratamento para outros microrganismos patogênicos, que possam comprometer a segurança e qualidade de corpos hídricos receptores e a saúde humana;
- Nas condições estudadas, o tratamento com UV/H₂O₂ foi mais eficiente para o processo de desinfecção que o tratamento com ozônio;
- Os microrganismos *Acinetobacter* sp., *Aeromonas* e *Pseudomonas* foram identificados, mesmo após a aplicação de processo de desinfecção com ozônio;
- O gênero *Bacillus* foi encontrado nas amostras, mesmo após aplicação dos períodos mais longos de aplicação de O₃ e UV/H₂O₂;
- Uma identificação mais detalhada dos possíveis microrganismos patogênicos nas amostras de efluentes tratados por POA pode resultar em um melhor gerenciamento da água, sendo possível avaliar qual o destino e aplicação mais segura para esses efluentes;
- O bioindicador *Lactuca sativa* foi sensível na avaliação das amostras antes e após aplicação dos POA, sendo observado uma inibição do crescimento da raiz, para todas as amostras da ETE Municipal período seco;
- Foram observados efeitos genotóxicos significativos nas células HepG2/C3A, tanto no ensaio do cometa quanto no de MN, para as amostras submetidas a ambos os tratamentos oxidativos. No entanto, o tratamento com O₃ mostrou-se mais seguro, pois, apesar de não diminuir o efeito genotóxico observado inicialmente nos efluentes, este não acarretou um aumento deste potencial, como observado no tratamento com UV/H₂O₂;
- Foram observados efeitos estrogênicos para amostras coletadas antes e após aplicação do tratamento com UV/H₂O₂, demonstrando que esse tratamento, nas condições empregadas, não foi eficiente para remover essa atividade das amostras. No entanto, o tratamento com O₃ foi eficiente para diminuição da atividade estrogênica a níveis não detectáveis no ensaio com leveduras;

- O tratamento com UV/H₂O₂ levou a formação de pró-mutágenos nas amostras, já que foram observados resultados significativos no ensaio de *Salmonella*/microsoma, na presença de S9, para as amostras submetidas a esse tratamento, indicando um potencial mutagênico para esse tipo de POA;

- A O₃ se mostrou mais promissor para ser aplicado como tratamento de efluentes secundários, já que não aumentou a toxicidade das amostras estudadas, quando essa estava presente no efluente inicial, bem como foi capaz de degradar os compostos com atividades estrogênicas. No entanto, seria interessante uma melhor adequação da dosagem e do tempo de aplicação desse POA, para melhorar ainda mais o processo de desinfecção dos efluentes, bem como reduzir efetivamente os potenciais tóxicos das amostras;

- Este estudo mostrou que o tempo de aplicação do POA, bem como o tipo de tratamento secundário utilizado na ETE, pode influenciar na geração dos compostos tóxicos presentes nos efluentes;

- Também foi observado que a sazonalidade pode influenciar diretamente na atividade biológica das amostras;

- Os bioensaios utilizados foram sensíveis para avaliação das substâncias presentes nas amostras de efluentes de águas residuais, antes e após tratamento oxidativo, ajudando a inferir quais tipos de substâncias poderiam estar presentes nestas amostras.

- É essencial a avaliação não apenas do poder de desinfecção dos POA nos efluentes secundários, mas também as possíveis atividades biológicas que esses efluentes tratados possam gerar em diferentes biomarcadores;

- Novos estudos são necessários com aplicação de maiores tempos de tratamento, ou o emprego de um pós tratamento ao POA, como por exemplo filtração em carvão ativado, para avaliação de possíveis melhoras na eliminação dos compostos tóxicos ou se os potenciais tóxicos podem ser diminuídos nas amostras dos efluentes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 1369/97: Tanques sépticos- Unicades de tratamento complementar e disposição final dos efluentes líquidos – Projeto, construção e operação, 1997.

ACERO, J. L.; VON GUNTEN, Urs. Characterization of oxidation processes: ozonation and the AOP O₃/H₂O₂. **Journal-American Water Works Association**, v. 93, n. 10, p. 90-100, 2001.

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

ADEOLU, M. et al. Genome-based phylogeny and taxonomy of the ‘Enterobacteriales’: proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 66, p.5575–5599, 2016. DOI 10.1099/ijsem.0.001485

ALAM, M.Z.M.; OHGAKI S. Role of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in producing the residual effect of ultraviolet radiation. **Water Environ. Res.**, v. 74, n.3, p. 248–255, 2002.

ALEXANDER, J. et al. Ozone treatment of conditioned wastewater selects antibiotic resistance genes, opportunistic bacteria, and induce strong population shifts. **Sci. of the Total Environ.**, v. 559, p. 103-112, 2016.

ALKAN U. et al. Efficiency of the UV/H₂O₂ process for the disinfection of humic surface waters. **Journal of Environmental Science and Health**, Part A, v. 42, n.4, p. 497-506, 2007. DOI: 10.1080/10934520601188375

ALONSO, A.; SANCHEZ, P.; MARTINEZ, J. L. Environmental selection of antibiotic resistance genes. **Environmental microbiology**, v.3, n.1, 1-9, 2001.

AMES, B. N. et al. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 70, n. 8, p. 2281-2285, 1973.

AMES, B. N.; HARTMAN, P.E. The histidine operon. In: Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, 1963. p. 349-356.

AMINHARATI, F. et al. *Citrobacter freundii* foodborne disease outbreaks related to environmental conditions in Yazd Province, Iran. **Iranian journal of public health**, v. 48, n. 6, p. 1099, 2019.

AN, X. L. Tracking antibiotic resistome during wastewater treatment using high throughput quantitative PCR. **Environ. Int.**, v. 117, p. 146-153, 2018.

ANA (Agência Nacional de Águas). Atlas esgoto: despoluição de bacias hidrográficas. Secretaria

Nacional de Saneamento Ambiental, Brasília, 88p., 2017.

ANA (Agencia Nacional de Águas). **Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil - Encarte Especial sobre a Crise Hídrica**. 2014. Disponível em <<http://conjuntura.ana.gov.br/docs/crisehidrica.pdf>>. Acesso em: 22 ago 2016.

ANA (Agência Nacional de Águas). Quantidade de água. 2018. Disponível em:<<http://www3.ana.gov.br/portal/ANA/aguas-no-brasil/panorama-das-aguas/quantidade-da-agua>>. Acesso em 17/12/2018.

ANDERSEN, H. et al. Fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant. **Environmental science & technology**, v. 37, n. 18, p. 4021-4026, 2003.

ANDRADE, S. J. et al. Mutagenic activity of airborne particulate matter (PM10) in a sugarcane farming area (Araraquara city, southeast Brazil). **Environmental research**, v. 111, n. 4, p. 545-550, 2011.

ANDREOZZI, R. et al. Effects of advanced oxidation processes (AOPs) on the toxicity of a mixture of pharmaceuticals. **Water Science and Technology**, v. 50, n. 5, p. 23-28, 2004.

ANDREOZZI, Roberto et al. Lincomycin solar photodegradation, algal toxicity and removal from wastewaters by means of ozonation. **Water Research**, v. 40, n. 3, p. 630-638, 2006.

ANGELAKIS, Andreas N. et al. Water reuse: from ancient to modern times and the future. **Frontiers in Environmental Science**, v. 6, p. 26, 2018.

ANTONIOU, M. G. et al. Required Ozone Doses for Removing Pharmaceuticals from Wastewater Effluents. **Science of the Total Environment**, v. 42, n. 9, p. 456–457, 2013. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.03.072.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Deteção e identificação de bactérias de importância médica – Módulo 6**. Brasília: ANVISA, 2013.

AQUASTAT. n.d. AQUASTAT website. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). www.fao.org/nr/water/aquastat/water_use/index.stm. (Acessado em 25 de janeiro de 2021).

ARCHELA, E. et al. **Considerações sobre a geração de efluentes líquidos em centros urbanos**. Londrina, v. 12, n.1, p. 517-525, 2003.

ARIS, A. Z.; SHAMSUDDIN, A. S.; PRAVEENA, S. M. Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. **Environment international**, v. 69, p. 104-119, 2014.

ARIS, A. Z.; SHAMSUDDIN, A. S.; PRAVEENA, S. M. Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. **Environment international**, v. 69, p. 104-119, 2014.

ARISTIZÁBAL-HOYOS, A. M. et al. High clonal diversity of multidrug-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a wastewater treatment plant. **J. of Environ. Managem.**, v. 245, p. 37-47, 2019.

ASANO, T. Water from (Waste) water: the dependable water resource. **Water Sci. and Technol.**, v. 45, n.8, p. 23-33, 2002.

ASHFAQ, M. et al. Monitoring and mass balance analysis of endocrine disrupting compounds and their transformation products in an anaerobic-anoxic-oxic wastewater treatment system in Xiamen, China. **Chemosphere**, v. 204, p. 170-177, 2018.

ASSIRATI, D. M. **Desinfecção de Efluentes de ETE com ozônio para uso agrícola**. 171 f. Dissertação (Mestrado em Eng. Civil, na Área de Concentração de Saneamento Ambiental). Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2005.

ASTM (American Society for Testing and Materials) E2186-02 (2010). Standard Guide for Determining DNA Single-Strand Damage in Eukaryotic Cells Using the Comet Assay, 2010.

AUERBACH, E. A.; SEYFRIED, E. E.; MCMAHON, K. D. Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants. **Water research**, v. 41, n.5, p.1143-1151, 2007.

AURIOL, M., et al. Y. Endocrine disrupting compounds removal from wastewater, a new challenge. **Process biochemistry**, v. 41, n. 3, p. 525-539, 2006.

AWWA Research Foundation (AwwaRF). Featured Topics, EDC, PhACs, PCPs, 2005.

BADIA-FABREGAT, M. et al. Degradation of UV filters in sewage sludge and 4-MBC in liquid medium by the ligninolytic fungus *Trametes versicolor*. **J Environ Manage**, v.104, p.114-120, 2012.

BARCELO, D.; PETROVIC, M. Emerging contaminants in wastewaters: sources and occurrence: emerging contaminants from industrial and municipal waste—occurrence, analysis and effects. Handbook of Environmental Chemistry, Vol. 5. Part S1: Water Pollution. Springer-Verlag, Berlin, pp. 1–36, 2008.

BARRAUD, O. et al. An antibiotic-resistant class 3 integron in an *Enterobacter cloacae* isolate from hospital effluent. **Clinical Microbiology and Infection**, v.19, n. 7, p. E306-E308, 2013.

BAZIN, I. et al. Profiling the biological effects of wastewater samples via bioluminescent bacterial biosensors combined with estrogenic assays. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 1, p. 33-41, 2017.

BECERRA-CASTRO, C. et al. Wastewater reuse in irrigation: A microbiological perspective on implications in soil fertility and human and environmental health. **Environment international**, v. 75, p. 117-135, 2015.

BELHAJ, Dalel et al. Fate of selected estrogenic hormones in an urban sewage treatment plant in Tunisia (North Africa). **Science of the Total Environment**, v. 505, p. 154-160, 2015.

BENGTSON NASH, S.M. et al. The combined SPE: ToxY-PAM phytotoxicity assay; application and appraisal of a novel biomonitoring tool for the aquatic environment. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 20, n. 7, p. 1443-1451, 2005.

BENNETT, P. M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br. J. Pharmacol*, v.153, p.S347–S357, 2008.

BERESFORD, N., et al. Issues arising when interpreting results from an in vitro assay for estrogenic activity. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 162, p. 22-33, 2000.

BERETSOU, V. G. et al. A chemical, microbiological and (eco) toxicological scheme to understand the efficiency of UV-C/H₂O₂ oxidation on antibiotic-related microcontaminants in treated urban wastewater. **Science of The Total Environment**, v. 744, p. 140835, 2020.

BERNSTEIN, L. et al. An empirical approach to the statistical analysis of mutagenesis data from the Salmonella test. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, v. 97, n. 4, p. 267-281, 1982.

BITTON, G. 2005. **Wastewater Microbiology**, 3rd ed. Hoboken, New Jersey: **John Wiley & Sons**.

BLUM et al. Removal of 30 active pharmaceutical ingredients in surface water under long-term artificial UV irradiation. **Chemosphere.**, v. 176, p. 175-182, 2017.

BONASSI, S.; et al. **An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. Carcinogenesis**, v. 28, p. 625-631, 2007.

BRACK, W. et al. Towards the review of the European Union Water Framework Directive: recommendations for more efficient assessment and management of chemical contamination in European surface water resources. **Science of the Total Environment**, v. 576, p. 720-737, 2017.

BRASIL. Decreto-Lei n. 152, de 19 de junho de 1997. Dispõe sobre coleta, tratamento e descarga de águas residuais no ambiente aquático. *Diário da República*, Brasília, n. 139, I-série A, p. 2959, 1997.

BRASIL. MMA (Ministério do meio ambiente). Conselho Nacional de recursos hídricos. Resolução nº54, 28 de Novembro de 2005.

BRASIL. MMA (Ministério do meio ambiente). Conselho Nacional de recursos hídricos. Resolução nº121, 16 de Dezembro de 2010.

BRAUNSTEIN, J.L. et al. Ultraviolet disinfection of filtered activated sludge effluent for reuse applications. **Water Environ. Res.**, v. 68, p. 152–161, 1996.

BRAUNSTEIN, J.L. et al. Ultraviolet disinfection of filtered activated sludge effluent for reuse applications. **Water Environ. Res.**, v. 68, p. 152–161, 1996.

BRACK, Werner et al. Effect-based methods are key. The European Collaborative Project SOLUTIONS recommends integrating effect-based methods for diagnosis and monitoring of water quality. *Environmental Sciences Europe*, v. 31, n. 1, p. 1-6, 2019.

BRIANEZI, G.; CAMARGO, J.L.V.; MIOT, H.A. Desenvolvimento e validação da técnica quantitativa de análise de imagem para avaliação do teste do cometa corado pela prata. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 4, p. 325-334, 2009

BRIENZA, M. et al. Use of solar advanced oxidation processes for wastewater treatment: Follow-up on degradation products, acute toxicity, genotoxicity and estrogenicity. **Chemosphere**, v. 148, p. 473-480, 2016.

BRITO, N. N.; SILVA, V.B. M. Processo oxidativo avançado e sua aplicação ambiental. **Revista Eletrônica de Engenharia Civil**, v.3, n.1, 2011.

BRIX, R.; et al. Evaluation of the suitability of recombinant yeast-based estrogenicity assays as a pre-screening tool in environmental samples. **Enviro Int**, v.36, p.361-367, 2010.

BROCK, T.D.; MADIGAN, M.T; MARTINKO, J.M.; PARKER, J. Brock Biology of Microorganisms. New Jersey: Madigan, Michael T Martinko, Jhon M Parker, Jack, 9 ed. Biology of Microorganisms, P.H.I. Inc. 2000.

BROOKS, J. P. et al. Occurrence of antibiotic-resistant bacteria and endotoxin associated with the land application of biosolids. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 53, p. 616-622, 2007.

BROSÉUS, Romain et al. Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment. **Water research**, v. 43, n. 18, p. 4707-4717, 2009.

BRUSICK, D.J. **Principles of Genetic Toxicology**, New York: Plenum Press., 1987

BRZOZOWSKI, A. M; et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. **Nature**, v. 389, n. 6652, p. 753, 1997.

BUELOW, E. et al. Limited influence of hospital wastewater on the microbiome and resistome of wastewater in a community sewerage system. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 94, n. 7, 2018.

BUREK, P.; et al. 2016. Water Futures and Solution: Fast Track Initiative (Final Report). IIASA Working Paper No. WP-16-006. Laxenburg, Austria, International Institute for Applied Systems Analysis (IIASA). pure.iiasa.ac.at/id/eprint/13008/1/WP-16-006.pdf.

BURKHOLDER, W. H. Sour skin, a bacterial rot of Onion bulbs. **Phytopathology**, v. 40, n. 1, p. 115-118, 1950.

CAI, L.; JU, F.; ZHANG, T. Tracking human sewage microbiome in a municipal wastewater treatment plant. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 98, p. 3317-3326, 2014.

CAI, L.; ZHANG, T. Detecting human bacterial pathogens in wastewater treatment plants by a high-throughput shotgun sequencing technique. **Environmental science & technology**, v. 47, n.

10, p. 5433-5441, 2013.

CAO, Nan et al. Evaluation of wastewater reclamation technologies based on in vitro and in vivo bioassays. **Science of the total environment**, v. 407, n. 5, p. 1588-1597, 2009.

CAPAGNA-FERNANDES, A.F.; MARIN, E.B.; PENHA, T.H.F.L. Application of root growth endpoint in toxicity tests with lettuce. **Ecotoxicology and Environmental Contamination**, Campinas, v. 11, n. 1, p. 27-32, 2016.

CARDOZO, T. R. et al. Genotoxicity and toxicity assessment in urban hydrographic basins. **Mutat. Res.**, v. 603, p. 83-96, 2006

CARVALHO, A. R.; OLIVEIRA, M. V. C. **Princípios básicos do saneamento do meio**. 10 ed. São Paulo: Senac São Paulo, 2010. 400 p.

CASTIGLIONI, S. et al. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. **Environ. Sci. and Technol.**, v. 40, p. 357-363, 2006.

CAVALLINI, G. S. et al. Use of peracetic acid in sanitary sewage disinfection: a review. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 33, n.1, p. 27-40, 2012.

CESAR, R.G. et al. Biodisponibilidade de mercurio, zinco e cobre em distintas frações granulométricas de solo contaminado utilizando oligoquetas da espécie *Eisenia andrei*. **Anuario do Instituto de Geociências**, v. 31, n. 2, p. 33-41, 2008.

CETESB. Apêndice D: significado ambiental e sanitário das variáveis de qualidade. São Paulo, CETESB, 2015. 48 p. Disponível em: <<http://aguasinteriores.cetesb.sp.gov.br/publicacoes-e-relatorios/>>. Acesso em: 22 dez. 2018.

CHAI, Q. et al. A comparison of genotoxicity change in reclaimed wastewater from different disinfection processes. **Chemosphere**, v. 191, p. 335-341, 2018.

CHANG Y. T. et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. **Front. Microbiol.** v. 6, p. 893, 2015.

CHARLES, J. et al. Evaluation of the phytotoxicity of polycontaminated industrial effluents using the lettuce plant (*Lactuca sativa*) as a bioindicator. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 74, n. 7, p. 2057-2064, 2011.

CHEN, Jian Lin et al. Catalytic oxidative degradation of 17 α -ethinylestradiol by FeIII-TAML/H₂O₂: Estrogenicities of the products of partial, and extensive oxidation. **Water research**, v. 46, n. 19, p. 6309-6318, 2012.

CHIELLINI, C., et al. Ozonation effects for excess sludge reduction on bacterial communities composition in a full-scale activated sludge plant for domestic wastewater treatment. **Environ. Technol.**, v. 35, p. 1462-1469, 2014.

CHOUDRI, B. S. et al. Wastewater treatment, reuse, and disposal-associated effects on environment and health. **Water Environment Research**, v. 92, n. 10, p. 1595-1602, 2020.

CHUANG, Yi-H. ; et al. Comparing the UV/monochloramine and UV/free chlorine advanced oxidation processes (AOPs) to the UV/hydrogen peroxide AOP under scenarios relevant to potable reuse. **Environmental science & technology**, v. 51, n. 23, p. 13859-13868, 2017.

CHUNG, C. J. et al. Inactivation of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* under various light sources on photocatalytic titanium dioxide thin film. **Surface and coatings technology**, v. 203, n.8, p. 1081-1085, 2009.

CIIAGRO. 2020. Climatological data. Available in: <http://www.ciiagro.sp.gov.br/ciiagroonline/Quadros/QTmedPeriodo.asp>. Access: jun/2020.

CLARA, M. et al. Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. **Water research**, v. 39, n. 19, p. 4797-4807, 2005.

COELHO, L. H. G. et al. Estrogenic Hormones in São Paulo Waters (Brazil) and Their Relationship with Environmental Variables and *Sinapis alba* Phytotoxicity. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 231, n. 4, p. 1-19, 2020.

COLLINS, A.; et al. **The comet assay: topical issues. Mutagenesis**, v. 23, p.143-151, 2008.

COORS, A. et al. Prospective environmental risk assessment of mixtures in wastewater treatment plant effluents—theoretical considerations and experimental verification. **Water research**, v. 140, p. 56-66, 2018.

COSTA, H.; DANIEL. L. **Estudo do comportamento do ozônio na desinfecção de águas residuárias domiciliares**. Relatório Final PROSAB Edital 3 – Tema 2 – Desinfecção de Efluentes Sanitários, remoção de Patógenos e Substâncias Nocivas – Vitória, ES, dez. 2002.

COSTA, J. B. **Avaliação ecotoxicológica de efluente de tratamento secundário de esgoto sanitário após desinfecção com ácido peracético, cloro, ozônio e radiação ultravioleta**. 2007. 180 f. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia Ambiental). Universidade de São Paulo. São Carlos, 2007.

DANIEL, L. A. (Coordenador) **Processos de desinfecção e desinfetantes alternativos na produção de água potável**. p. 155. Projeto PROSAB, Rio de Janeiro, 2001,

DANTAS, R.F. et al. Assessment of Cationic Surfactants Mineralization by Ozonation and Photo-Fenton Process. **Water Environ. Res.**, v. 81, n. 2, p. 201-205, 2009.

DASH, A. K. Impact of domestic waste water on seed germination and physiological parameters of rice and wheat. **Int J Res Rev Appl Sci**, v. 12, n. 2, p. 280-286, 2012.

DENTINI, P. et al. Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis in a Brazilian reference center. **Med Microbiol Immunol**, v. 206, p. 447–461, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00430-017-0521->

DICKIN, S. K. et al. A Review of health risks and pathways for exposure to wastewater use in agriculture. **Environmental health perspectives**, v. 124, n.7, p. 900-909, 2016.

DIZER, H. et al. The cytotoxic and genotoxic potential of surface water and wastewater effluents as determined by bioluminescence, umu-assays and selected biomarkers. **Chemosphere**, v. 46, n. 2, p. 225-233, 2002.

DOLEJSKA, M. et al. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone B2-O25b-ST131 and *Klebsiella* spp. isolates in municipal wastewater treatment plant effluents. **J. of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n.12, p. 2784-2790, 2011.

DOMÈNECH, X.; JARDIM, W. F.; LITTER, M. I. **Procesos avanzados de oxidación para la eliminación de contaminantes**. In Eliminación de contaminantes por fotocatalisis heterogénea; BLESÁ, M. Ed. CYTED (Ibero- American Science and Technology for Sustainable Development): La Plata, Argentina, 2001, pp. 3-26.

DUDZIAK, M.; BURDZIK, E. Oxidation of bisphenol A from simulated and real urban wastewater effluents by UV, O₃ and UV/O₃. **Desalination and Water Treatment**, v. 57, p.1075-1083, 2014.

DURUSOY, M.; KAMBUR, S. The application of the umu-test system for screening mutagenicity of surface water. *Turk. J. Biochem.* V. 28, p. 3–7, 2003.

DWA (2019) DWA-Topics - Non-Potable Water Reuse - Development, Technologies and International Framework for Agricultural, Urban and Industrial Uses. In: DWA Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft (eds) Abwasser und Abfall e. V, June 2019

DZIEWECZYNSKI, T. L.; HEBERT, O. L. The effects of short-term exposure to an endocrine disrupter on behavioral consistency in male juvenile and adult Siamese fighting fish. **Archives of Environmental Contamination And Toxicology**, v. 64, n. 2, p. 316–326, 2013.

ELHARIRY H M. Attachment strength and biofilm forming ability of *Bacillus cereus* on green-leafy vegetables: Cabbage and lettuce. **Food Microbiology**, v. 28, p. 1266-1274, 2011.

EPRS. European Parliamentary Research Service. 2020. Water reuse: setting minimum requirements. EPRS BRI(2018)625171_EN, 2018.

ERGÈNE, S. et al. Monitoring of nuclear abnormalities in peripheral erythrocytes of three fish species from the Goksu Delta (Turkey): genotoxic damage in relation to water pollution. *Ecotoxicology*, New York, v.16, p.385-391, 2007.

ERGENE, S.; et al. Monitoring of nuclear abnormalities in peripheral erythrocytes of three fish species from the Goksu Delta (Turkey): genotoxic damage in relation to water pollution. **Ecotoxicology**, New York, v.16, p.385-391, 2007.

ESCHER, B. I. et al. Benchmarking organic micropollutants in wastewater, recycled water and drinking water with in vitro bioassays. **Environmental science & technology**, v. 48, n. 3, p. 1940-1956, 2013.

ESCHER, B. I. et al. Effect-based trigger values for in vitro and in vivo bioassays performed on surface water extracts supporting the environmental quality standards (EQS) of the European Water Framework Directive. **Science of the Total Environment**, v. 628, p. 748-765, 2018.

ESCHER, B. I. et al. Toxic equivalent concentrations (TEQs) for baseline toxicity and specific modes of action as a tool to improve interpretation of ecotoxicity testing of environmental samples. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 10, n. 5, p. 612-621, 2008.

ESCHER, B. I., et al. Benchmarking organic micropollutants in wastewater, recycled water and drinking water with in vitro bioassays. **Environmental science & technology**, v. 48, n. 3, p. 1940-1956, 2013.

ESCHER, B.; LEUSCH, F. Bioanalytical tools in water quality assessment. IWA publishing, 2011.

ESCHER, B.I. et al. Screening test battery for pharmaceuticals in urine and wastewater. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.24, n.3, p. 750-758, 2005.

ESCHER, B.I.; BRAMAZ, N.; ORT, C. Monitoring the treatment efficiency of a full scale ozonation on a sewage treatment plant with a mode-of-action based test battery. **Journal of Environmental Monitoring**, v.11, n.10, p. 1836-1846, 2009.

ESCHER, B.I. et al. Monitoring of the ecotoxicological hazard potential by polar organic micropollutants in sewage treatment plants and surface waters using a mode-of-action based test battery. **Journal Environmental Monitoring**, v.10, p. 622-631, 2008.

ETCHEPARE, R., et al. Application of flocculation-flotation followed by ozonation in vehicle wash wastewater treatment/disinfection and water reclamation. **Desalination and Water Treatment**, v. 56, p. 1728-1736, 2014.

European Commission (2018) Proposal for a Regulation of the European Parliament and the council on minimum requirements for water reuse. 337 final 2018/0169 (COD) Brussels, 28 May 2018.

FAIRBAIRN, D.W.; OLIVE, P.L.; O'NEILL, K.L. The comet assay: a comprehensive review. **Mutat. Res.**, v. 339, p. 37-59, 1995.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). 2013. Water Scarcity: An Action Framework for Agriculture and Food Security. FAO Water Reports No. 38. Rome, FAO. www.fao.org/3/a-i3015e.pdf.

FARIÑAS, M. C., & MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 31(6), p. 402-409, 2013.

FATTA-KASSINOS, D. et al. The risks associated with wastewater reuse and xenobiotics in the agroecological environment. **Sci Total Environ**, v.409, p. 3555-3563, 2011.

FENECH, M. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a “cytome” assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 600, n. 1-2, p. 58-66, 2006.

FENECH, M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. **Nature Protocols**, v.2, n.5, 2007.

FENECH, M. The in vitro micronucleous technique. **Mutation Research**. v. 455, p. 81- 95, 2000.

FENECH, M.; MORLEY, A.A. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation. **Mutat. Res.** v.161, p. 193-198, 1986.

FERNANDES, T.C.C.; MAZZEO, D.E.C.; MARIN-MORALES, M.A. Origin of nuclear and chromosomal alterations derived from the action of an aneugenic agent - trifluralin herbicide. **Ecotoxicology and Environ. Safety**, v.72, p. 1680-1686, 2009.

FERNANDEZ, M. P. et al. Toxicity identification fractionation of environmental estrogens in waste water and sludge using gas and liquid chromatography coupled to mass spectrometry and recombinant yeast assay. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 393, n. 3, p. 957-968, 2009.

FERREIRA DA SILVA, M. et al. Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban waste water treatment plant. **FEMS Microbiol Ecol**, v.60, p. 166-176, 2007.

FIGUEIRA, V. et al. Diversity and antibiotic resistance of *Aeromonas* spp. in drinking and waste water treatment plants. **Water research**, v. 45, n.17, p. 5599-5611, 2011.

FORCELLA, C. et al. Qnr B9 in Association with TEM-116 Extended-Spectrum Beta-Lactamase in *Citrobacter freundii* Isolated from Sewage Effluent: First Report from Italy. **Journal of Chemotherapy**, v. 22, n.4, p. 243-245, 2010.

FORSTER, D. H.; DASCHNER, F. D. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. **EUR. J. Clin. Microbiol. Infectar. Dis.**, v. 17, p. 73-77, 1998.

FOWLER, P. et al. Reduction of misleading (“false”) positive results in mammalian cell genotoxicity assays. I. Choice of cell type. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 742, n. 1-2, p. 11-25, 2012.

GALLERT, C.; FUND, K.; WINTER, J. Antibiotic resistance of bacteria in raw and biologically treated sewage and in groundwater below leaking sewers. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 69, n.1, p.106-112, 2005.

GALVIN, S. et al. Enumeration and characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital, and secondary treatment facility sources. **Applied and environmental microbiology**, v. 76, n.14, p.4772-4779, 2010.

GARCÍA-REYERO, N. et al. Monitoring of endocrine disruptors in surface waters by the yeast recombinant assay. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 20, n. 6, p. 1152-1158, 2001.

GEHR, R.; WAGNER, M.; VEERASUBRAMANIAN, P. Payment, Disinfection efficiency of peracetic acid: UV and ozone after enhanced primary treatment of municipal wastewater. **Water Res.**, v. 37, p. 4573–4586, 2003.

GELDREICH, E.E. Aspectos microbiológicos dos esgotos e dos seus processos de tratamento. In: Secretaria dos Serviços e Obras Públicas. Desinfecção das águas. São Paulo, CETESB. 1974. cap. 10, p. 115-34.

GERRITY, D. et al. Potable reuse treatment trains throughout the world. **J. Water Supply Res. Technol. - Aqua**, v. 62, p. 321-338, 2013.

GIEBNER, S. et al. Effectivity of advanced wastewater treatment: reduction of in vitro endocrine activity and mutagenicity but not of in vivo reproductive toxicity. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n.5, p. 3965-3976, 2016.

GIGER, W. Hydrophilic and amphiphilic water pollutants: using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 393, p. 37–44, 2009.

GIUDICE, B.D.; YOUNG, T.M. Mobilization of endocrine-disrupting chemicals and estrogenic activity in simulated rainfall runoff from land-applied biosolids. **Environ. Toxicol. Chem.** v.30, p.2220–2228, 2011.

GOETHEM, F.V. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of DNA damaging agents: genotoxic effects of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt-tungsten carbide. **Mut. Res.**, v. 392, p.31-43, 1997.

GOGATE, P.R.; PANDIT, A.B. A review of imperative Technologies for wastewater treatment II: hybrid methods. **Advances in Environ. Res.**, v. 8, p. 553-597, 2004.

GOMES, A. I.; VILAR, V. J.; BOAVENTURA, R. A. Synthetic and natural waters disinfection using natural solar radiation in a pilot plant with CPCs. **Catalysis today**, v. 144, p. 55-61, 2009.

GONÇALVES, R. F. **Desinfecção de efluentes sanitários**. Rio de Janeiro: ABES, RiMa, 2003, 438 p.: il. Projeto PROSAB.

GONÇALVES, R.F; JORDÃO, E. P.; SOBRINHO, P.A. Introdução. In: GONÇALVES, R. F. (Coord). Projeto PROSAB: Desinfecção de efluentes sanitários. Rio de Janeiro: ABES, RiMA, 2003. p.1-26.

GONZALES, S.; PEÑA, A.; ROSARIO-ORTIZ, F. L. Examining the Role of Effluent Organic Matter Components on the Decomposition of Ozone and Formation of Hydroxyl Radicals in Wastewater. **Ozone: Sci. and Engineering**, v. 34, p. 42-48, 2012.

GOONETILLEKE, A.; VITHANAGE, M. Water Resources Management: Innovation and Challenges in a Changing World. **Water**, v. 9, n. 4, p. 281, 2017.

GOPALAN, H. N. B. Ecosystem health and human well being: the mission of the international programme on plant bioassays. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 426, n. 2, p. 99-102, 1999.

GRANUN P. E.; LUND T. Bacillus cereus and its food poisoning toxins. **FEMS Microbiology Letters**, v. 157, p. 223-228, 1997.

GRISOLIA, C.K. **A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C, and various pesticides.** *Mutat. Res.*, v.518, p. 145-150, 2002.

GUARDABASSI, L.; LO FO WONG, D.M.A.; DALSGAARD, A. The effects of tertiary wastewater treatment on the prevalence of antimicrobial resistant bacteria. **Water Res**, v. 36, p. 1955-1964, 2002.

GURTLE, J. B.; BEUCHAT, L. R. Performance of media for recovering stressed cells of *Enterobacter sakazakii* as determined using spiral plating and ecometric techniques. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 71, p. 7661–7669, 2005.

GUSHGARI, Adam J.; HALDEN, Rolf U. Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines. **Chemosphere**, v. 210, p. 1124-1136, 2018.

GUZZELLA, L.; FERETTI, D.; MONARCA, S. Advanced oxidation and adsorption technologies for organic micropollutant removal from lake water used as drinking-water supply. **Water Research**, v. 36, n. 17, p. 4307-4318, 2002.

HAM, J. H.; MELANSON, R.A.; RUSH, M. C. Burkholderia glumae: next major pathogen of rice? **Molecular plant pathology**, v. 12, n. 4, p. 329-339, 2011.

HAMER, B. et al. Evaluation of the SOS/umu-test post-treatment assay for the detection of genotoxic activities of pure compounds and complex environmental mixtures. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 466, n. 2, p. 161-171, 2000.

HAMMES, F. et al. Mechanistic and kinetic evaluation of organic disinfection by-product and assimilable organic carbon (AOC) formation during the ozonation of drinking water. **Water Res.** v. 40, p. 2275-2286, 2006.

HARA, R.V.; MARIN-MORALES, M. A. In vitro and in vivo investigation of the genotoxic

potential of waters from rivers under the influence of a petroleum refinery (São Paulo State–Brazil). **Chemosphere**, v. 174, p. 321-330, 2017.

HARNISZ, M.; KORZENIEWSKA, E. The prevalence of multidrug-resistant *Aeromonas* spp. in the municipal wastewater system and their dissemination in the environment. **Science of the Total Environment**, v. 626, p. 377-383, 2018.

HARTMANN, A.; et al. Recommendations for conducting the in vivo alkaline comet assay. **Mutagenesis**, Londres, v. 18, n. 1, p. 45-51, 2003.

HE, X.; FENG, S. Role of metabolic enzymes P450 (CYP) on activating procarcinogen and their polymorphisms on the risk of cancers. **Current drug metabolism**, v. 16, n. 10, p. 850-863, 2015.

HELMECKE, M.; FRIES, E.; SCHULTE, C. Regulating water reuse for agricultural irrigation: risks related to organic micro-contaminants. *Environmental Sciences Europe*, v. 32, n. 1, p. 1-10, 2020.

HERINGA, M.B.; et al. Formation and removal of genotoxic activity during UV/H₂O₂-GAC treatment of drinking water. **Water Res.**, v. 45, n.1, p. 366-374, 2011.

HEUSER, V.; et al. Influence of age and sex on the spontaneous DNA damage detected by micronucleus test and comet assay in mice peripheral blood cells. **Cell Biol. Int.**, v.32, p. 1223-1229, 2008.

HIMRI, I. et al. Place of the genotoxicity in the ecotoxicology domain. **SMETox Journal**, v. 1, n. 1, p. 10-17, 2018.

HOLLENDER, J. et al. Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post-ozonation followed by sand filtration. **Environmental science & technology**, v. 43, n. 20, p. 7862-7869, 2009.

HOM-DIAZ, A. et al. Microalgae cultivation on wastewater digestate: β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol degradation and transformation products identification. **Journal of environmental management**, v. 155, p. 106-113, 2015.

HONG, P. Y. et al. Reusing treated wastewater: consideration of the safety aspects associated with antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes. **Water**, v. 10, n. 3, p. 244, 2018.

HUBER, M.M.; TERNES, T.A.; VON GUNTEN, U. Removal of estrogenic activity and formation of oxidation products during ozonation of 17 α -ethynylestradiol. **Environmental Science & Technology**, v. 38, n.19, p. 5177-5186, 2004.

HUBER, M.M. et al. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. **Environmental Science & Technology**, v. 39, p. 4290-4299, 2005.

HUMBLE, J. L.; et al. Characterization of genes transcriptionally upregulated in the liver of sand goby (*Pomatoschistus minutus*) by 17 α -ethynylestradiol: Identification of distinct vitellogenin and zona radiata protein transcripts. **Chemosphere**, v. 90, n. 11, p. 2722–2729, 2013.

IAKOVIDES, I. C. et al. Continuous ozonation of urban wastewater: Removal of antibiotics, antibiotic-resistant *Escherichia coli* and antibiotic resistance genes and phytotoxicity. **Water research**, v. 159, p. 333-347, 2019.

IFELEBUEGU, A.O. The fate and behavior of selected endocrine disrupting chemicals in full scale wastewater and sludge treatment unit processes. **International Journal of Environmental Science & Technology**, v. 8, n. 2, p. 245-254, 2011.

IGERE, B. E.; OKOH, A. I.; NWODO, U. U. Wastewater treatment plants and release: The vase of Odin for emerging bacterial contaminants, resistance and determinant of environmental wellness. **Emerging Contaminants**, v. 6, p. 212-224, 2020.

ISO, 1995. Soil quality—determination of the effects of pollutants on soil flora. Part 2: Effects of chemicals on the emergence of higher plants. International Organization for Standardization, Genève, Switzerland.

ISO, 2018. 19040-1: Water Quality -- Determination of the Estrogenic Potential of Water and Waste Water -- Part 1: Yeast Estrogen Screen (*Saccharomyces cerevisiae*). Geneva, Switzerland (2018)

JENSSEN, D.; RAMEL, C. The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. **Mutat. Res.**, v. 75, p. 191–202, 1980.

JEREMIC, S.; JAKIC-DIMIC, D.; VELJOVIC, L. *Citrobacter freundii* as a cause of disease in fish. **Acta Vet.**, v. 53, p. 399-410, 2003.

JERÔNIMO, C.H. Uso de técnicas combinadas para o tratamento de efluentes têxteis: separação físico-química e fotodegradação. Rev. Elet. em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental (e-ISSN: 2236-1170), v.8, n. 8, p. 1626-1638, 2012.

JESUS, R. W. P.; et al. **Níveis, processos e sistema de tratamento de esgotos**. In: congresso interdisciplinar – responsabilidade, ciência e ética, 2017.

JIA, A. et al. In vitro bioassays to evaluate complex chemical mixtures in recycled water. **Water research**, v. 80, p. 1-11, 2015.

JIANG, X. et al. Genetic characterization of a novel sequence type of multidrug-resistant *Citrobacter freundii* strain recovered from wastewater treatment plant. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 2775, 2019.

JIMÉNEZ, B., DRECHSEL, P., KONÉ, D., BAHRI, A., RASCHID-SALLY, L., AND QADIR, M. 2010. Wastewater, sludge and excreta use in developing countries: An overview. In: P. Drechsel, C.A. Scott, L. Raschid-Sally, M. Redwood and A. Bahri (eds.), Wastewater Irrigation and Health: Assessing and Mitigating Risks in Low-Income Countries. Earthscan-International Development Research Centre (IDRC)-International Water Management Institute (IWMI), London, UK, 3–27, 2010.

JIN, D. et al. Bacterial communities and potential waterborne pathogens within the typical urban surface waters. **Scientific reports**, v.8, n.1, p. 1-9, 2018.

JORDÃO, E. P.; PESSOA, C. A. **Tratamento de esgotos domésticos**. 5 ed. Associação Brasileira de Engenharia Sanitária – ABES Rio de Janeiro, 904p, 2009.

JOSS, A. et al. **Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment**. **Water Research**, v.39, n.14, p. 3139-3152, 2005.

JRC. Something from Nothing? Ensuring the Safety of Chemical Mixtures. Doi: 10.2760/618648, 2018.

JU, F. et al. Metagenomic analysis on seasonal microbial variations of activated sludge from a full-scale wastewater treatment plant over 4 years. **Environ Microbiol Rep**, v.6, p. 80-89, 2014.

JU, F. et al. Wastewater treatment plant resistomes are shaped by bacterial composition, genetic exchange, and upregulated expression in the effluent microbiomes. **The ISME journal**, v. 13, p. 346-360, 2019.

KADO, N.Y.; LANGLEY, D.; EISENSTADT, E. A simple modification of the Salmonella liquid-incubation assay Increased sensitivity for detecting mutagens in human urine. **Mutation Research Letters**, v. 121, n. 1, p. 25-32, 1983.

KASPRZYK-HORDERN B.; DINSDALE R.M.; GUWY, A.J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. **Water Res**, v.43, p.363–80, 2009.

KATAOKA, Hiroyuki et al. Identification of mutagenic heterocyclic amines (IQ, Trp-P-1 and AαC) in the water of the Danube River. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 466, n. 1, p. 27-35, 2000.

KESSABI, K. et al. Evaluation of environmental impact on natural populations of the Mediterranean killifish *Aphanius fasciatus* by quantitative RNA biomarkers. **Marine environmental research**, v. 70, n. 3-4, p. 327-333, 2010.

KESSABI, K., et al. Possible chemical causes of skeletal deformities in natural populations of *Aphanius fasciatus* collected from the Tunisian coast. **Chemosphere**, v. 90, n. 11, p. 2683-2689, 2013

KIRK, L. A. et al. Changes in estrogenic and androgenic activities at different stages of treatment in wastewater treatment Works. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 21, n. 5, p. 972-979, 2002.

KIRKLAND, David et al. Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens: I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 584, n. 1-2, p. 1-256, 2005.

KIRSCH-VOLDERS, M. et al. Report from the in vitro micronucleus assay working group. **Mutat. Res.**, v.540, p. 153-163, 2003.

KITTINGER, C. et al. Antibiotic resistance patterns of *Pseudomonas* spp. isolated from the river Danube. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 586, 2016.

KNASMÜLLER, S. et al. Use of human-derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxins; current state of knowledge. **Toxicology**, v. 198, n. 1-3, p. 315-328, 2004.

KÖRNER, Wolfgang et al. Substances with estrogenic activity in effluents of sewage treatment plants in southwestern Germany. 2. Biological analysis. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 20, n. 10, p. 2142-2151, 2001.

KORTENKAMP, A.; FAUST, M. Regulate to reduce chemical mixture risk. **Science**, v. 361, n. 6399, p. 224-226, 2018.

KRISHNA, G.; HAYASHI, M. *In vivo* rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. **Mutat. Res.**, v.455, p. 155-166, 2000.

KSIBI, M. Chemical oxidation with hydrogen peroxide for domestic wastewater treatment. **Chem. Eng. J.**, v. 119, p. 161-165, 2006.

KUMAR, V. et al. The arrival and discharge of conjugated estrogens from a range of different sewage treatment plants in the UK. **Chemosphere**, v. 82, n. 8, p. 1124-1128, 2011.

KUMARAVEL, T.S.; et al. Comet assay measurements: a perspective. **Cell Biology and Toxicology**, Dordrecht, v. 25, n. 1, p. 53-64, 2009.

LAI, K. K. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children, and adults: case reports and a review of the literature. **Medicine**, v. 80, p. 113-122, 2001.

LAJMANOVICH, R.C. et al. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in tadpoles of the common toad (*Rhinella arenarum*) treated with the herbicides Liberty® and glufosinate-ammonium. **Mutat. Res. Gen. Tox. Environ. Mut.** v. 769, p. 7-12, 2014.

LANGLAIS, B., RECKHOW, D.A., BRINK, D.R. Ozone in Water Treatment: Application and Engineering. **Lewis Publishers**, p. 569, 1991.

LAZAROVA V, B. et al. Role of water reuse for enhancing integrated water management in Europe and Mediterranean countries, **Water Science and Technology**, v. 43, p. 25-33, 2001.

LEE, R.F.; STEINERT, S. Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. **Mutat. Res.**, v. 544, p. 43-64, 2003.

LEE, Y.; ESCHER, B.I.; VON GUNTEN, U. Efficient removal of estrogenic activity during oxidative treatment of waters containing steroid estrogens. **Environmental Science & Technology**, v. 42, n.17, p. 6333-6339, 2008.

LEME, D. M. et al. An overview of biodiesel soil pollution: Data based on cytotoxicity and genotoxicity assessments. **Journal of Hazardous Materials**, v. 199, p. 343– 349, 2012.

LEME, D.M.; et al. Cytotoxicity of water-soluble fraction from biodiesel and its diesel blends to human cell lines. **Ecotoxicol. and Environ. Saf.**, v.74, p.2148-2155, 2011.

LEME, D.M.; MARIN-MORALES, M.A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: A review on its application. **Mutation Res.**, v.682, p.71–81, 2009.

LEVINE, A. D.; ASANO, T. Peer reviewed: recovering sustainable water from wastewater. **Environ. Sci. and Technol.**, v. 38, n. 11, p. 201A-2008A, 2004.

LIBERTI L. et al. Comparison of advanced disinfecting methods for municipal wastewater reuse in agriculture. **Water Sci Technol**, v.42, p. 215–220, 2000. doi: <https://doi.org/10.2166/wst.2000.0316>

LICCIARDELLO, F. et al. Wastewater tertiary treatment options to match reuse standards in agriculture. **Agricultural water management**, v. 210, p. 232-242, 2018.

LIEHR, J. G.; RICCI, M.J. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 8, p. 3294-3296, 1996.

LIM, M.H. **FATE OF WASTEWATER-DERIVED CONTAMINANTS IN SURFACE WATERS: DISSERTATION. UNIVERSITY OF CALIFORNIA, BERKELEY: 2008.**

LINDHOLM-LEHTO, P.C. et al. Widespread occurrence and seasonal variation of pharmaceuticals in surface waters and municipal wastewater treatment plants in central Finland. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v. 23, p. 7985–7997, 2016.

LING, Teck-Yee et al. Seasonal changes and spatial variation in water quality of a large young tropical reservoir and its downstream river. **Journal of Chemistry**, v. 2017, 2017.

LIU, J.; et al. Polychlorinated biphenyl quinone metabolites lead to oxidative stress in HepG2 cells and the protective role of dihydrolipoic acid. **Toxicol. in Vitro**, v.26, p.841–8, 2012.

LIU, Ze-hua; KANJO, Y.; MIZUTANI, S.. Removal mechanisms for endocrine disrupting compounds (EDCs) in wastewater treatment—physical means, biodegradation, and chemical advanced oxidation: a review. **Science of the total environment**, v. 407, n. 2, p. 731-748, 2009.

LOEB, B.L. et al. Worldwide ozone capacity for treatment of drinking water and wastewater: a review. **Ozone Sci. Eng.**, v. 34, 1, p. 64–77, 2012.

LOOS, R.; et al. EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river Waters. **Environ. Pollut.**, v. 157, p. 561-568, 2009.

LOVEL, D.P.; OMORI, T. Statistical issues in the use of the comet assay. **Mutagenesis**, Londres, v. 23, n.3, p. 171-182, 2008.

LUBELLO C.; CARETTI C.; GORI R. Comparison between PAA/UV and H₂O₂/UV disinfection for wastewater reuse. *Water Supply*, v.2, n.1, p. 205–212, 2002. doi: <https://doi.org/10.2166/ws.2002.0025>.

LÜDDEKE, F. et al. Removal of total and antibiotic resistant bacteria in advanced wastewater treatment by ozonation in combination with different filtering techniques. **Water research**, v. 69, p. 243-251, 2015.

LUNA, C. M.; ARUJ, P. K. Nosocomial acinetobacter pneumonia. **Respirology**, v. 12, n. 6, p. 787-791, 2007.

LUO, Y., et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment.. **Science of the total environment**, v. 473–474, p. 619-641, 2014.

MA, T.-H.; GRANT, W. F.; DE SERRES, F. J. The genotoxicity monitoring of air, water and soil-A preliminary report of the International Programme on Plant Bioassays (IPPB). **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 379, n. S1, p. S99-S99, 1997.

MACEDO, L. C. et al. **Remediação de águas residuais por Fotocatálise Heterogênea: estudo dos parâmetros experimentais aplicados a fotocatalise eletroquímica**. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*, Londrina, v. 27, n. 1, p. 11-21, 2006.

MACOVA, M., et al. Monitoring the biological activity of micropollutants during advanced wastewater treatment with ozonation and activated carbon filtration. *Water research*, v. 44, n. 2, p. 477-492, 2010.

MAGDEBURG, A.; STALTER, D.; OEHLMANN, J. Whole effluent toxicity assessment at a wastewater treatment plant upgraded with a fullscale post-ozonation using aquatic key species. **Chemosphere**, v. 88,p.1008–1014, 2012.

MALVESTITI J.A.,et al. Optimization of UV/H₂O₂ and ozone wastewater treatment by the experimental design methodology, **Environmental Technology**, v. 40, n.15, p. 1910-1922, DOI: 10.1080/09593330.2018.1432698, 2019.

MALVESTITI, J.A.; DANTAS, R F. Disinfection of secondary effluents by O₃, O₃/H₂O₂ and UV/H₂O₂: Influence of carbonate, nitrate, industrial contaminants and regrowth. **Journal of environmental chemical engineering**, v. 6, n. 1, p. 560-567, 2018.

MANAIA, C. M. et al. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box. **Environ. Int.**, v. 115, p. 312-324, 2018.

- MANZANO, B.C. et al. Evaluation of the genotoxicity of Waters impacted by domestic and industrial effluents of a highly industrialized region of São Paulo State, Brazil, by the comet assay in HTC cells. **Environ Sci Pollut Res**, v. 22, p. 1399–1407, 2015.
- MARA, D.; HORAN, N. J. (Ed.). Handbook of water and wastewater microbiology. Elsevier, 2003.
- MARIA, I. C.; KOCSSI, M. A.; DECHEN, S. C. F. Agregação do solo em área que recebeu lodo de esgoto. **Solos e Nutrição de plantas**, Bragantia, v. 66, p. 291-298, 2007.
- MARTI, E.; JOFRE, J.; BALCAZAR, J. L. Prevalence of Antibiotic resistance genes and bacterial community composition in a river influenced by a wastewater treatment plant. **PLOS ONE**, v. 8, 2013.
- MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 8, n. 4, p. 1-15, 2018.
- MATTHEWS, J.; GUSTAFSSON, J. A. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways. *Nuclear receptor signaling*, v. 4, n. 1, p. nrs. 04016, 2006.
- MAZZEO, D. E. C.; et al. Detoxification of sewage sludge by natural attenuation and implications for its use as a fertilizer on agricultural soils. **Science of The Total Environment**, v. 572, p. 978-985, 2016
- MAZZEO, D. E. C.; FERNANDES, T. C.C.; MARIN-MORALES, M. A. Attesting the efficiency of monitored natural attenuation in the detoxification of sewage sludge by means of genotoxic and mutagenic bioassays. **Chemosphere**, v. 163, p. 508-515, 2016.
- MAZZEO, D.E.C.; LEVY,C.E.; ANGELIS,D.F.;MARIN-MORALES,M.A. BTEX biodegradation by bactéria from effluents of petroleum refinery. **Sci. of the Total Environ**, n.408, p. 4334-4340, 2010.
- MELO, S. A. S.; et al. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Quim. Nova**, v. 32, n.1, p. 188- 197, 2009
- MENA, K. D.; GERBA, C. P. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. **Rev. Environ. Contam. Toxicol.**, v. 201, p. 71–115, 2009.
- MENESES, M.; PASQUALINO, J. C.; CASTELLS, F. Environmental assessment of urban wastewater reuse: Treatment alternatives and applications. **Chemosphere**, v. 81, n. 2, p. 266-272, 2010.
- MEYBECK, Michel. Global analysis of river systems: from Earth system controls to Anthropocene syndromes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, v. 358, n. 1440, p. 1935-1955, 2003.

MIAO, X.S. et al. Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada. **Environ. Sci. Technol.** v. 38, p.3533–3541, 2004.

MICHAEL, I. et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: a review. **Water research**, v. 47, n.3, p.957-995, 2013.

MICHAEL-KORDATOU, I.; et al. Review - Dissolved effluent organic matter: Characteristics and potential implications in wastewater treatment and reuse applications. **Water Research**, v. 77, p. 213-248, 2015.

MIKLOS, D. B., et al. UV/H₂O₂ process stability and pilot-scale validation for trace organic chemical removal from wastewater treatment plant effluents. **Water Res.**, v. 136, p. 169-179, 2018.

MILLER, C. A. Expression of the human aryl hydrocarbon receptor complex in yeast - Activation of transcription by indole compounds. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n.52, p. 32824–32829, 1997.

MILLER, G. W. Integrated concepts in water reuse: managing global water needs. *Desalination*, v. 187, p. 65–75, 2006.

MIŠÍK, M. et al. Genotoxic activities of wastewater after ozonation and activated carbon filtration: Different effects in liver-derived cells and bacterial indicators. **Water Research**, v. 186, p. 116328, 2020.

MIŠÍK, M. et al. Use of human derived liver cells for the detection of genotoxins in comet assays. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 845, p. 402995, 2019.

MMA. MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Água. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/agua>>. Acessado em: 23/12/2016)

MONARCA, S.; et al. The influence of diferente disinfectants on mutagenicity and toxicity of urban wastewater. **Water Res.**, v. 34, n.17, p. 4261-4269, 2000.

MORAES, D.S.L. **Avaliacao dos potenciais toxicos, citotoxicos e genotoxicos de aguas ambientais de Corumba-MS em raizes de *Allium cepa***. 2000. 158 f. Tese (Mestrado em Genetica e Melhoramento) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, 2000.

MOREIRA, R. R. D. et al. Avaliação da atividade mutagênica do extrato etanólico bruto de *Paepalanthus latipes* (Eriocaulaceae) e dos compostos flavonoídicos 7-metoxilados relacionados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 11-19, 2002.

MOREIRA, R.; SOUSA, J.P.; CANHOTO, C. Biological testing of a digested sewagesludge and derived composts. **Bioresour. Technol.**, v. 99, p.8382–8389, 2008.

MORRIS, L. et al. Municipal wastewater effluent licensing: A global perspective and recommendations for best practice. **Science. of The Total Environ.**, v.580, p. 1327-1339, 2017.

MORTELMANS, K. A perspective on the development of the Ames Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity assay. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 841, p. 14-16, 2019.

MORTELMANS, K.; ZEIGER, E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. **Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis**, v. 455, n. 1-2, p. 29-60, 2000.

MOTTA, E. J. et al. Combined anaerobic/aerobic secondary municipal wastewater treatment: pilot-plant demonstration of the UASB/aerobic solids contact system. **Journal of environmental engineering**, v. 133, n. 4, p. 397-403, 2007.

MOTULSKY, H.; BROWN, R. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression – a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. **BCM Bioinformatics**, Londres, v. 7, p. 123-143, 2006.

MOURA, A. C.; ASSUMPÇÃO, R. A. B.; BISCHOFF, J. Monitoramento físico-químico e microbiológico da água do Rio Cascavel durante o período de 2003 a 2006. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 76, n. 1, p. 17-22, 2009.

MURK, A.J; et al. Detection of estrogenic potency in wastewater and surface water with three in vitro bioassays. **Environ. Toxicol. Chem.** v.21, p.16–23, 2002.

NAKADA, N. et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. **Water research**, v. 40, n. 17, p. 3297-3303, 2006.

NASCIMENTO, T. et al. **International high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* KPC-2/CC258 and *Escherichia coli* CTX-M-15/CC10 in urban lake waters**. **Sci. Total Environ.**, v. 598, p. 910-915, 2017.

NATARAJAN, A.T.; DARROUDI, F. Use of human hepatoma cells for in vitro metabolic activation of chemical mutagens/carcinogens. **Mutagenesis**, v. 6, p. 399-403, 1991.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Water reuse: potential for expanding the nation's water supply through reuse of municipal wastewater. National Academies Press, The National Academies Press, Washington, DC (2012), p. 262, 2012.

NAVON-VENEZIA, S.; KONDRATYEVA, K.; CARATTOLI, A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. **FEMS Microbiol. Reviews**, v. 41, n. 3, p. 252-275, 2017.

NEALE, P. A. et al. Linking in vitro effects and detected organic micropollutants in surface water using mixture-toxicity modeling. **Environmental science & technology**, v. 49, n. 24, p. 14614-14624, 2015.

NEVES, L. C. et al. Phytotoxicity indexes and removal of color, COD, phenols and ISA from pulp and paper mill wastewater post-treated by UV/H₂O₂ and photo-Fenton. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 202, p. 110939, 2020.

NISHIHARA, T. et al. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *Journal of health science*, v. 46, n. 4, p. 282-298, 2000.

NOGUEIRA, R.F.P.; OLIVEIRA, M.C.; PATERLINI, W.C. Simple and fast spectrophotometric determination of H₂O₂ in photo-Fenton reactions using metavanadate. **Talanta**, v. 66, p. 86-91, 2005.

NUMBERGER, D. et al. Characterization of bacterial communities in wastewater with enhanced taxonomic resolution by full-length 16S rRNA sequencing. **Scientific reports**, v.9, n.1, p.1-14, 2019.

O'NEIL, J. Amr review. The review on antimicrobial resistance, tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations, May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acessado em 18 de Setembro de 2020.

OHE, Takeshi; WATANABE, Tetsushi; WAKABAYASHI, Keiji. Mutagens in surface waters: a review. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 567, n. 2-3, p. 109-149, 2004.

OKOH, A. I. et al. Wastewater treatment plants as a source of microbial pathogens in receiving watersheds. **African Journal of Biotechnology**, v. 6, n. 25, 2007.

OLESZCZUK, Patryk. Phytotoxicity of municipal sewage sludge composts related to physico-chemical properties, PAHs and heavy metals. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 69, n. 3, p. 496-505, 2008.

OLIVE, P.L.; BANÁTH, J.P.; DURAND, R.E. Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the “comet” assay. **Radiation research**, v. 122, p. 86-94, 1990.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD, 2003. Guideline 208. Terrestrial plant test: 208; Seedling emergence and seedling growth test

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD, 2016a. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264885-en>.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD, 2016b. Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD, 2017. Diffuse Pollution, Degraded Waters: Emerging Policy Solutions, OECD Studies on Water, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264269064-en>.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT –OECD. Guideline for Testing of Chemicals Test. Test Guideline No. 471, Bacterial Reverse Mutation Test, 2020.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT –OECD. Guideline for the testing of chemicals proposal for updating guideline 208; terrestrial plant test: seedling emergence and seedling growth test, 2003.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT- OECD. **In vitro mammalian cell micronucleus test**, 2010.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT –OECD. Test Guideline 471, OECD Guideline for Testing of Chemicals. Genetic Toxicology: Salmonella typhimurium Reverse Mutation Assay. OECD/Paris, 1983.

OSTLING, O., JOHANSON, K.J. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Filadélfia, v. 123, p. 291-298, n. 1, 1984.

OSUNMAKINDE, C. O. et al. Profiling bacterial diversity and potential pathogens in wastewater treatment plants using high-throughput sequencing analysis. **Microorganisms**, v.7, n.11, p. 506, 2019.

OSUOLALE, O.; OKOH, A. Human enteric bacteria and viruses in five wastewater treatment plants in the Eastern Cape, South Africa. **Journal of Infection and Public Health**, v. 10, n.5, p. 541-547, 2017.

OTURAN, M. A.; AARON, J. J. Advanced oxidation processes in water/wastewater treatment: principles and applications. A review. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 44, n. 23, p. 2577-2641, 2014.

PÁDUA, L.H.R. Reuso de águas residuárias: critérios, análises de periódicos. Monografia de conclusão de curso de Especialização em Engenharia Sanitária e Ambiental. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS, 2011.

PAES, F. A. et al. Diversity of a Chlorine-Resistant Bacillus Population Isolated from a Wastewater Treatment Station. **Water environment research**, v.84, n. 3, p. 274-281, 2012.

PANTER, G. H. et al. Transformation of a non-oestrogenic steroid metabolite to an oestrogenically active substance by minimal bacterial activity. **Chemosphere**, v. 38, n. 15, p. 3579-3596, 1999.

PARKINSON, A.; BARRY, M.J.; RODDICK, F.A.; HOBDAV, M.D. Preliminary toxicity assessment of water after treatment with UV-irradiation and UVC/H₂O₂. **Water Res.**, v. 35, n.15,

p. 3656-3664, 2001.

PARKINSON, A.; et al. Preliminary toxicity assessment of water after treatment with UV-irradiation and UVC/H₂O₂. **Water Res.**, v. 35, n.15, p. 3656-3664, 2001.

PAYNE, J. P.; RAJAPAKSE, N. A.; WILKINS, M.; KORTENKAMP, A. Prediction and assessment of the effects of mixtures of four xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*, v. 108, p. 983-987, 2000.

PAŹDZIOR, E. *Shewanella putrefaciens*: a new opportunistic pathogen of freshwater fish. **Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 4, p. 429-434, 2016.

PEDRAZZANI, R. et al. Opinion paper about organic trace pollutants in wastewater: Toxicity assessment in a European perspective. **Science of the total environment**, v. 651, p. 3202-3221, 2019.

PEDRAZZANI, R. et al. Opinion paper about organic trace pollutants in wastewater: Toxicity assessment in a European perspective. **Science of the total environment**, v. 651, p. 3202-3221, 2019.

PEDROZA, M. M.; et al. Produção e tratamento de lodo de esgoto – uma revisão. **Revista Liberato**, v. 17, p. 89-188, 2010.

PEKALA-SAFIŃSKA, A. Contemporary threats of bacterial infections in freshwater fish. **Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 3, p. 261-267, 2018.

PENDERS, E.J.M. et al. Genotoxicity testing of samples generated during UV/H₂O₂ treatment of surface water for the production of drinking water using the Ames test in vitro and the Comet assay and the SCE test in vivo. **J. Water Supp. Res. Technol.**, v. 61, n.7, p. 435-445, 2012.

PERA-TITUS, M.P. et al. Degradation of chlorophenols by means of advanced oxidation processes: a general review. **Applied Catalysis**, v. 47, p. 219-256, 2004.

PEREDA, Olatz et al. Impact of wastewater effluent pollution on stream functioning: A whole-ecosystem manipulation experiment. **Environmental Pollution**, v. 258, p. 113719, 2020.

PEREIRA, R. O. et al. Removal of estrogens through water disinfection processes and formation of by-products. **Chemosphere**, v. 82, n. 6, p. 789-799, 2011.

PESSOA, G. P. et al. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. **Science of the Total Environment**, v. 490, p. 288-295, 2014.

PETALA, M. et al. Influence of ozonation on the in vitro mutagenic and toxic potential of secondary effluents. **Water Research**, v. 42, n. 20, p. 4929-4940, 2008.

PETROVIC, M. et al. 2008. Emerging contaminants in wastewaters: sources and occurrence: emerging contaminants from industrial and municipal waste—occurrence, analysis and effects.

In: BARCELO, D.; PETROVIC, M. (Eds.), Handbook of Environmental Chemistry, Vol. 5. Part S1: Water Pollution. Springer-Verlag, Berlin, pp. 1–36.

PFEIFFER, P.; GOEDECKE, W.; OBE, G. Mechanisms of DNA double-strand break repair and their potential to induce chromosomal aberrations. **Mutagenesis**, v.15, p. 289-302, 2000.

PIGNATELLO, J.J.; OLIVEROS, E.; MACKAY, A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry. Critical Review. **Environ. Sci. Technol.**, v.36, p.1-84, 2006

PILLON, A.; et al. Binding of Estrogenic Compounds to Recombinant Estrogen Receptor- α : Application to Environmental Analysis. **Environ. Health Perspectives**, n. 3, p. 278-84, 2005.

PIÑA, B.; et al. Recombinant yeast assays and gene expression assays for the analysis of endocrine disruption. Hdb. **Env. Chem.**, v.5J, p.69-113, 2009.

PLAZA, G.; NAŁĘCZ-JAWECKI, G.; ULFIG, K.; BRIGMON, R.L. The application of bioassays as indicators of petroleum-contaminated soil remediation. **Chemosphere**, v.59, p.289-296, 2005.

PODSCHUN, R. et al. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors. **Applied and Environ. Microbiology**, v. 67, n. 7, p. 3325-3327, 2001.

PRASSE, C.; et al. Spoilt for choice: a critical review on the chemical and biological assessment of current wastewater treatment Technologies. **Water research**, v. 87, p. 237-270, 2015.

PRIAC, A.; BADOT, P.-M.; CRINI, G. Treated wastewater phytotoxicity assessment using *Lactuca sativa*: focus on germination and root elongation test parameters. **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 3, p. 188-194, 2017.

PRUDEN, A. et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado. **Environmental science & technology**, v. 40, n.23, 7445-7450, 2006.

PUSPITA, P., RODDICK, F., PORTER, N. Efficiency of sequential ozone and UV- based treatments for the treatment of secondary effluent. **Chemical Engineering Journal**, v. 268, p. 337-347, 2015.

QIN, W.; et al. Treatment of berberine hydrochloride pharmaceutical wastewater by O₃/UV/H₂O₂ advanced oxidation process. **Environ. Earth Sci.**, v. 73, p.4939-4946, 2015.

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

QURESHI, H.; ARSHAD, M.; BIBI, Y. Toxicity assessment and phytochemical analysis of *Broussonetia papyrifera* and *Lantana camara*: Two notorious invasive plant species. **Journal of Biodiversity and Environmental Sciences**, Rajshahi, v. 5, n. 2, p. 508-517, 2014.

RADJENOVIC, J.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. **Water Res.**, v. 43, p. 831- 841. 2009.

RAGAZZO, P. et al. Evaluation of cytotoxicity, genotoxicity, and apoptosis of wastewater before and after disinfection with performic acid. **Water research**, v. 116, p. 44-52, 2017.

RANI, C. N.; KARTHIKEYAN, S. Endocrine disrupting compounds in water and wastewater and their treatment options—a review. **International Journal of Environmental Technology Management**, v. 19, p. 392–431, 2016.

RAZAVI, M. et al. Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene. **Microbiome**, v. 5, p. 160, 2017.

REEMTSMA, T. et al. Polar pollutants entry into the water cycle by municipal wastewater: a european perspective. **Environ. Sci. Technol.**, v.40, p. 5451-5458, 2006.

REIFFERSCHIED, G. et al. Measurement of genotoxicity in wastewater samples with the in vitro micronucleus test—results of a round-robin study in the context of standardisation according to ISO. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 649, n. 1-2, p. 15-27, 2008.

REISINGER, K. et al. Validation of the 3D skin comet assay using full thickness skin models: transferability and reproducibility. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, Amsterdã, v. 827, p. 27-41, 2018.

REUNGOAT, J. et al. Removal of micropollutants and reduction of biological activity in a full scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration. **Water Res.**, v. 44, p. 625-637, 2010.

RIBAS, R. et al. The *Pseudomonas* group as an indicator of potential regrowth in water distribution systems. **J. of Applied Microbiol.**, v.88, n.4, p.704–710, 2000.

RIBEIRO, A. R. et al. An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive 2013/39/EU. **Environment international**, v. 75, p. 33-51, 2015.

RIBEIRO, L. F.; LAPOLLI, F. R.. **Avaliação do comportamento da *Daphnia magna* e *Vibrio fischeri* em efluentes domésticos desinfetados com dióxido de cloro (ClO₂)**. In: Simpósio ítalo-brasileiro de engenharia sanitária e ambiental, 6., Vitória, 2002. Anais... Rio de Janeiro: ABES, 2003. 7 p.

RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M.F.; MARQUES, E.K. (2003). *Mutagênese Ambiental*. Editora da ULBRA, Canoas, RS. 355p.

RIBEIRO, M. C. M. et al. Textile wastewater reuse after additional treatment by Fenton's reagent. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 7, p. 6165-6175, 2017.

RINCÓN, A. G.; PULGARIN, C. Use of coaxial photocatalytic reactor (CAPHORE) in the TiO₂ photo-assisted treatment of mixed *E. coli* and *Bacillus* sp. and bacterial community present in wastewater. **Catalysis today**, v.101, n.3, p. 331-344, 2005.

RIZZO, L. Bioassays as a tool for evaluating advanced oxidation processes in water and wastewater treatment. **Water res.**, v. 45, n. 15, p. 4311-4340, 2011.

RIZZO, L. et al. Consolidated vs new advanced treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern from urban wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 655, p. 986-1008, 2019.

RODRÍGUEZ, E. A. et al. Multidrug resistance and diversity of resistance profiles in carbapenem-resistant Gram-negative bacilli throughout a wastewater treatment plant in Colombia. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 22, p. 358-366, 2020.

ROULEAU, S.; LESSARD, P., BELLEFLEUR, D. Behaviour of a small wastewater treatment Plant during rain events. **Can. J. Civ. Eng.** 24 (5), p.790-798, 1997.

ROUTLEDGE, E. J.; SUMPTER, J.P. Estrogenic activity of surfactants and some of their degradation products assessed using a recombinant yeast screen. **Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal**, v. 15, n. 3, p. 241-248, 1996.

SABESP (Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo). Site Sabesp. Disponível em <<http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=49>>. Acessado em 29/05/2015.

SABESP. Tratamento de esgotos. Disponível em: <<http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=49>>. Acesso em: 16/12/2018.

SAI, Y.; TAO, H. Ecological security of wastewater treatment processes: A review. **Chinese Journal of Applied Ecol.**, v. 24, n.5, p.1468-1478, 2013.

SALA, L.; SERRA, M. Towards sustainability in water recycling. **Water Sci. Technol.**, v. 50, n. 2, p. 1–7, 2004.

SALEEM M, BUKHARI A.A., AL-MALACK M.H. Seasonal Variations in the bacterial population in an activated sludge system. **J. Environ. Eng. Sci.** v. 2, p. 155–162, 2003

SALEEM, M., BUKHARI, A.A., AL-MALACK, M.H. Removal efficiencies of indicator microorganisms in the Al-Khobar wastewater treatment plant. **Environ. Eng. Sci.**, v.17, n.4, p. 227–232, 2000.

SALGOT, M.; FOLCH, M. Wastewater treatment and water reuse. **Current Opinion in Environmental Science & Health**, v. 2, p. 64-74, 2018

SAMANTA, S.; DEY, P. Micronucleus and its applications. **Diagn. Cytopathol.**, v. 40, p. 84-90, 2012.

SANTOS, A. S. P.; et al. Capacidade de reuso de efluentes de estações de tratamento de esgoto na bacia hidrográfica do paraíba do sul. **Semioses**, v. 12, n. 3, p. 16-33, 2018.

SCHEWE, J., et al. 2014. Multimodel assessment of water scarcity under climate change. *Proceedings of the National Academy of Science of the United State of America*, Vol. 111, No. 9, pp. 3245–3250. doi.org/10.1073/pnas.1222460110.

SCHMIDT, C.K.; BRAUCH, H-J. N, N-dimethylsulfamide as precursor for N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment. **Environmental Science & Technology**, v. 42, n. 17, p. 6340-6346, 2008.

SCHUETZ, A. N. Emerging agents of gastroenteritis: *Aeromonas*, *Plesiomonas*, and the diarrheagenic pathotypes of *Escherichia coli*. In: *Seminars in Diagnostic Pathology*. WB Saunders, p. 187-192, 2019.

SCHUG, T. T. et al. Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions. **Molecular Endocrinology**, v. 30, n. 8, p. 833–847, 2016.

SCHULZ, M. et al. Transformation of the X-ray contrast medium iopromide in soil and biological wastewater treatment. **Environmental Science & Technology**, v. 42, n. 19, p. 7207-7217, 2008.

SCHWARZENBACH, R.P. et al. The challenge of micropollutants in aquatic systems. **Science**, v. 313, p. 1072-1077, 2006.

SENG, P. et al. Emerging role of *Raoultella ornithinolytica* in human infections: a series of cases and review of the literature. **Int J Infect Dis.**, v. 45, p. 65-71, 2016. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.014. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26921549.

SERVOS, M. R. et al. Distribution of estrogens, 17 β -estradiol and estrone, in Canadian municipal wastewater treatment plants. **Science of the Total Environment**, v. 336, n. 1-3, p. 155-170, 2005.

SES/SIMA(2020)

http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_urbanismo_e_meio_ambiente/legislacao/leg_est_adual/leg_est_resolucoes/Resol-cjta-SES-SIMA-01-2020_Processo-ssrh-90-2016_reuso-de-agua-nao-potavel_fins_urbano_ETE.pdf

SEYFARTH, F.; et al. U. The use of ITS DNA sequence analysis and MALDI-TOF mass spectrometry in diagnosing an infection with *Fusarium proliferatum*. **Exp Dermatol**, v.17, p.965-971, 2008.

SHAFIQUE, M.; JAWAID, A.; REHMAN, Y. As (V) reduction, As (III) oxidation, and Cr (VI) reduction by multi-metal-resistant *Bacillus subtilis*, *Bacillus safensis*, and *Bacillus cereus* species isolated from wastewater treatment plant. **Geomicrobiology Journal**, v.34, n.8, p. 687-694, 2017.

SHAO, Ying et al. Integrating bioassays, chemical analysis and in silico techniques to identify genotoxicants in surface water. **Science of the Total Environment**, v. 650, p. 3084-3092, 2019.

SHCHEGOLKOVA, N. M. et al. Microbial community structure of activated sludge in treatment plants with different wastewater compositions. **Front. Microbiol.**, v. 7, 2016.

SHULER, M.L.; KARGI, F. Immobilized cell systems. In: Bioprocess engineering: basic concepts. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, NJ, pp 263–275, 2002.

SIEGRIST, R.L. Treatment for Pathogen Reduction. In: Decentralized Water Reclamation Engineering. Springer, Cham, 2017, p. 765-823.

SILVA JÚNIOR, F.M. R.; VARGAS, V.M. F. Using the Salmonella assay to delineate the dispersion routes of mutagenic compounds from coal wastes in contaminated soil. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 673, n. 2, p. 116-123, 2009.

SILVA, E.; RAJAPAKSE, N.; KORTENKAMP, A. Something from Nothing – Eight Weak Estrogenic Chemicals Combined at Concentrations below NOECs Produce Significant Mixture Effects. **Environmental Science and Technology**, v. 36, p. 1751-1756, 2002.

SILVA, G. H. R. et al. Anaerobic effluent disinfection using ozone: Byproducts formation. **Biores. Technol.**, v. 101, p. 6981–6986, 2010.

SILVA, J.; FREITAS, T. R. O.; MARINHO, J. R. Alkaline single-cell gel electrophoresis (comet assay) to environmental in vivo biomonitoring with native rodents. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 1, p. 241-245, 2000.

SILVA, K.C.; SANTOS, R. A.; SANTOS, A. S. P. **Estudo sobre a Atual Situação do Reuso de Águas Servidas Tratadas no Brasil e no Mundo**. XVII Simpósio Luso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental. Florianópolis/SC: 2016.

SILVA, P.; et al. Testing the effects of ethinylestradiol and of an environmentally relevant mixture of xenoestrogens as found in the Douro River (Portugal) on the maturation of fish gonads-a stereological study using the zebrafish (*Danio rerio*) as model. **Aquatic toxicology**, v. 124-125, p. 1–10, 2012.

SINGH, K. P., MALIK, A., MOHAN, D., SINHA, S., & SINGH, V. K. Chemometric data analysis of pollutants in wastewater: a case study. **Analytica Chimica Acta**, v. 532, n.1, p. 15-25, 2005.

SINGH, N.P.; et al. A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells, **Exp. Cell Res.**, v. 175, p. 184–191, 1988.

SMITAL, T.; TERZIC, S.; ZAJA, R.; SENTA, I.; PIVCEVIC, B.; POPOVIC, M.; AHEL, M. Assessment of toxicological profiles of the municipal wastewater effluents using chemical analyses and bioassays. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 74, n.4, p. 844-851, 2011.

SNIS – Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento. **Diagnóstico dos serviços de água e esgoto** – 2014. Ministério das Cidades – Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental, p.616, Brasília, 2016.

SNYDER, S.A. et al. **Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals**. **Desalination**, v. 202, p. 156-181, 2007.

- SOBRERO, M. C.; RONCO, A. Ensayo de toxicidad aguda con semillas de lechuga (*Lactuca sativa* L.). Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas. IDRC/IMTA. Canadá, Capítulo, v. 4, p. 71-79, 2004.
- SOLAIMAN, Z. M.; MURPHY, D. V.; ABBOTT, L. K. Biochars influence seed germination and early growth of seedlings. **Plant and soil**, v. 353, n. 1, p. 273-287, 2012.
- SOMMAGGIO, L. R. D.; et al. Evaluation of the potential agricultural use of biostimulated sewage sludge using mammalian cell culture assays. **Chemosphere**, v. 199, p. 10-15, 2018.
- SÖNMEZ, M. S. et al. Ultra trace determination of selected endocrine disrupter compounds in sludge samples using HPLC-ESI-MS. MS after ultrasound-aided sequential extraction, *Clean*, v. 9, p. 980-985, 2012.
- SOUZA, B.S. et al. Photochemical radical scavenging and process performance. **Chem. Eng. J.** v. 237, p. 268–276, 2014.
- STALTER, D. et al. Toxication or detoxication? In vivo toxicity assessment of ozonation as advanced wastewater treatment with the rainbow trout. **Water Research**, v. 44, n.2, p.439-448, 2010.
- STALTER, D.,et al. Ozonation and activated carbon treatment of sewage effluents: Removal of endocrine activity and cytotoxicity. **Water research**, v. 45, n. 3, p. 1015-1024, 2011.
- STASINAKIS, A.S. et al. Contribution of primary and secondary treatment on the removal of benzothiazoles, benzotriazoles, endocrine disruptors, pharmaceuticals and perfluorinated compounds in a sewage treatment plant. **Science of the Total Environment**, v. 463, p. 1067-1075, 2013.
- STATE OF CALIFORNIA. Regulations and Guidelines for Recycled Water. Title 22 California Code of Regulations. Department of Health Services: Sacramento, California, USA. 1978.
- SUN, H. Y. et al. Outbreak of a novel disease associated with *Citrobacter freundii* infection in freshwater cultured stingray, *Potamotrygon motoro*. **Aquaculture**, v. 492, p. 35-39, 2018.
- TACCONELLI, E. et al. **Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics**. World Health Organization, 2017.
- TANG, J. Y.M., et al. Which chemicals drive biological effects in wastewater and recycled water?. **Water research**, v. 60, p. 289-299, 2014.
- TAVARES, M. G. ; et al. Efficiency and toxicity: comparison between the Fenton and electrochemical processes. **Water Science and Technology**, v. 74, n. 5, p. 1143-1154, 2016.
- TCHOBANOGLIOUS, G.; BURTON, F. L. **Wastewater Engineering: Treatment, Disposal and Reuse**. 3th ed. Mc. Graw-Hill, Inc, 1991.

TERNES, T. A. et al. Integrated evaluation concept to assess the efficacy of advanced wastewater treatment processes for the elimination of micropollutants and pathogens. **Environmental science & technology**, v. 51, n. 1, p. 308-319, 2017.

TIBURTIUS, E. R. L. et al. Degradação de BTXS via processos oxidativos avançados. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 61-64, 2005.

TICE, R. R. The single cell gel/comet assay: a microgel electrophoretic technique for the detection of DNA damage and repair in individual cells. **Environmental mutagenesis**, 1995.

TICE, R.R. et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and molecular mutagenesis**, Wilmington, v. 35, n. 3, p. 206-221, 2000.

TRENBERTH, K. E., et al. 2014. Global warming and changes in drought. **Nature Climate Change**, Vol. 4, pp. 17–22. doi.org/10.1038/nclimate2067.

TURNBULL, P.C.B. (1996). *Bacillus*. In: Barron's Medical Microbiology (Baron S et al., eds.) (4th ed.). Univ of Texas Medical Branch. ISBN 978-0-9631172-1-2, 1996.

TYPAS, A. et al. From the *B. megaterium* regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. **Nat. Rev. Microbiol.**, v.10, 123, 2011.

UMBUZEIRO, G.A.; HERINGA, M.; ZEIGER, E. In vitro genotoxicity testing: significance and use in environmental monitoring. **In vitro Environmental Toxicology-Concepts, Application and Assessment**, p. 59-80, 2016.

UMBUZEIRO, G.; MACHALA, M.; WEISS, J. Diagnostic tools for effect-directed analysis of mutagens, AhR agonists, and endocrine disruptors. In: **Effect-directed analysis of complex environmental contamination**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. p. 69-82.

UNESCO – United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization . UN-WATER: The United Nations World Water Development Report 2020: Water and climate change, Paris, UNESCO, 2020.

UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). The united nations world water development report 2003: Water for people Water for life. In: WWAP (United Nations World Water Assessment Programme), 2003, Barcelona. Disponível em: <<http://www.unesco.org/new/en/loginarea/naturalsciences/environment/water/wwap/wdr/2015-water-for-a-sustainable-world/>>. Acessado em 17/12/2018

UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). 2015. Water for a sustainable world. In: WWDR (The United Nations World Development Report), 2015. Published in 2015 by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 7, place de Fontenoy, 75352 Paris 07 SP, France.

UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). 2009. The United Nations World Water Development Report 3: Water in a Changing World. Paris: UNESCO, and London: Earthscan.

UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). World Water Assessment Programme WWAP. 2019. The United Nations World Water Development Report 2019: Leaving No One Behind. Paris, UNESCO

UNESCO -UNWATER, 2006. Water a shared responsibility, The United Nations World Water Development Report 2. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) 7, Paris, France.

UNESCO, UN-Water, 2020: United Nations World Water Development Report 2020: Water and Climate Change, Paris, UNESCO.

USEPA (UNITED STATE ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY). Guidelines for water reuse. Washington DC: USEPA, 2004.

USEPA, 1996. Ecological effects test guidelines (OPPTS 850.4200): Seed germination/root elongation toxicity test.

USMAN, M.; FAROOQ, M.; HANNA, K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. *Science of the Total Environment*, v.745, p. 141053, 2020.

VÄLITALO, P. et al. Estrogenic activity in Finnish municipal wastewater effluents. **Water research**, v. 88, p. 740-749, 2016.

VAN ACKER, J. et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. **Journal Clin. Microbiol.**, v. 39, p. 293–297, 2001.

VAN DER KOOIJ, D. Assimilable organic carbon as indicator of bacterial regrowth. **J. Am. Water Works Assoc.**, v.84, p.57-65, 1992.

VENITT, S. (Eds.), **Environmental Mutagenesis**. Bios Scientific Publishers, Oxford. p. 315-339, 1995.

VIDAL, C. B. et al. Polymeric and silica sorbents on endocrine disruptors determination. *Desalination and Water Treatment*, v. 54, n.1, p.156-165, 2015.

VIENO, N. M.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant and in the recipient water. **Environmental science & technology**, v. 39, n. 21, p. 8220-8226, 2005.

VIRKUTYTE, J.; VARMA, R. Treatment of micropollutants in water and wastewater. IWA Publishing, 2010.

VITAL M., et al. Evaluating the Growth Potential of Pathogenic Bacteria in Water. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 76, n. 19, p. 6477–6484, 2010. doi:10.1128/AEM.00794-10

VÖLKER, J. et al. Advancing biological wastewater treatment: extended anaerobic conditions

enhance the removal of endocrine and dioxin-like activities. **Environmental science & technology**, v. 50, n. 19, p. 10606-10615, 2016.

VON GUNTEN, U. Ozonation of Drinking Water: Part In. Disinfection and By-Product Formation In Presence of Bromide, Iodide or Chlorine. **Water Research**, v.37, p.1469–87, 2003. doi:10.1016/S0043-1354(02)00458-X

VÖRÖSMARTY, C. J. et al. in Millennium Ecosystem Assessment Vol. 1, Ch. 7, 165–207 (Island Press, 2005).

VRZOC, M.; PETRAS, M.L. Comparison of alkaline single cell gel (Comet) and peripheral blood micronucleus assays in detecting DNA damage caused by direct and indirect acting mutagens. **Mut. Res.**, v. 381, p. 31-40, 1997.

WAGNER, M.; OEHLMANN, J. Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 16, n. 3, p. 278-286, 2009.

WANG, J. et al. DNA damage and oxidative stress induced by imidacloprid exposure in the earthworm *Eisenia fetida*. **Chemosphere**, Amsterdã, v. 144, p. 510-517, 2016.

WANG, Z. H., et al. Composition and structure of microbial communities associated with different domestic sewage outfalls. **Genet. Mol. Res.**, v.13, p. 7542-7552, 2014.

WEF (World Economic Forum). 2019. The Global Risks Report 2019. Fourteenth Edition. Geneva, WEF. www.weforum.org/reports/the-globalrisks-report-2019, 2019

WESTERINK, W. M.A. et al. Development and validation of a high-content screening in vitro micronucleus assay in CHO-k1 and HepG2 cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 724, n. 1-2, p. 7-21, 2011.

WESTERINK, W.M.A.; et al. The development of RAD51C, cystatin A, p53 and Nrf2 luciferase-reporter assays in metabolically competent HepG2 cells for the assessment of mechanism-based genotoxicity and of oxidative stress in the early research phase of drug development. **Mutat. Res.**, v.696, p.21-40, 2010.

WHITE, P.A., CLAXTON, L.D. Mutagens in contaminated soil: a review. **Mutat. Res.**, v.567, p.227-345, 2004.

WHO – World Health Organization website, 2017. Available in: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

WHO (World Health Organization). 2006. Guidelines for the Safe Use of Wastewater, Excreta and Greywater. Volume 2: Wastewater use in Agriculture. Geneva:WHO.

WHO (World Health Organization). Guidelines for the Safe Use of Wastewater, Excreta and Greywater. Volume 2: Wastewater use in Agriculture. Geneva:WHO, 2006.

WHO. Health Guidelines for the Use of Wastewater in Agriculture and Aquaculture. World Health Organization, Technical Report Series 778 WHO, Geneva, CH. 1989.

WHO (2006) Guidelines for the safe use of wastewater, excreta and greywater. World Health Organization, Geneva.

WIECZERZAK, M.; NAMIEŚNIK, J.; KUDŁAK, B. Bioassays as one of the Green Chemistry tools for assessing environmental quality: A review. **Environment international**, v. 94, p. 341-361, 2016.

WRI -World resources institute website. 2020. Domestic Water Use Grew 600% Over the Past 50 Years. <https://www.wri.org/blog/2020/02/growth-domestic-water-use>. Acessado em 26 janeiro de 2021).

WWAP (United Nations World Water Assessment Programme). 2017. The United Nations World Water Development Report 2017: Wastewater, The Untapped Resource. Paris, UNESCO.

WWAP (World Water Assessment Programme). 2016. The United Nations World Water Development Report 2016. Water and Jobs. Paris, UNESCO. www.unesco.org/new/en/naturalsciences/environment/water/wwap/wwdr/2016-water-and-jobs/.

WWF. 2020. Water Scarcity. Available in: <https://www.worldwildlife.org/threats/water-scarcity>. Access: sept 2020.

XU, P. et al. Wastewater disinfection by ozone: Main parameters for process design. **Water Res.**, v. 36, p.1043–1055, 2002.

YAN, Y. et al. Comparative evaluation of Bruker Biotyper and BD Phoenix systems for identification of bacterial pathogens associated with urinary tract infections. **J. of Clinical Microb.**, v. 49, n.11, p. 3936-3939, 2011.

YANG, Y., PIGNATELLO, J.J., MA, J., MITCH, W.A. Comparison of halide impacts on the efficiency of contaminant degradation by sulfate and hydroxyl radical-based advanced oxidation processes (AOPs). **Environ. Sci. Technol.**, v. 48, n.4, p. 2344- 2351, 2014.

YANG, Y-Y., et al. Micropollutants in groundwater from septic systems: Transformations, transport mechanisms, and human health risk assessment. **Water research**, v. 123, p. 258-267, 2017.

YANUARYSKA, R.D. Comet assay assessment of DNA damage in buccal mucosa cells exposed to X-Rays via panoramic radiography. **Journal of Dentistry Indonesia**, Jakarta, v. 25, n. 1, p. 53-57, 2018.

YASAR, A. et al. Pathogen regrowth in UASB effluents disinfected by UV, O₃, H₂O₂ and advanced oxidation processes. **Ozone Sci. Eng.**, v. 29, p. 485–492, 2007.

- YIM, G. et al. Complex integrons containing qnrB4-ampC (bla DHA-1) in plasmids of multidrug-resistant *Citrobacter freundii* from wastewater. **Canadian journal of microbiology**, v. 59, n. 2, p.110-116, 2013
- YOUNG, B. J., et al. Toxicity of the effluent from an anaerobic bioreactor treating cereal residues on *Lactuca sativa*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 76, p. 182-186, 2012.
- YU, Y.; WU, L.; CHANG, A. C. Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. **Science of the Total Environment**, v. 442, p. 310-316, 2013.
- ZEGURA, B. et al. Combination of in vitro bioassays for the determination of cytotoxic and genotoxic potential of wastewater, surface water and drinking water samples. **Chemosphere**, v. 75, n. 11, p. 1453-1460, 2009.
- ZEKAR, F.M. et al. From farms to markets: Gram-negative bacteria resistant to third-generation cephalosporins in fruits and vegetables in a region of North Africa. **Front. Microbiol.**, v. 8, p. 1569, 2017.
- ZHANG, T.; SHAO, M. F.; YE, L. 454 pyrosequencing reveals bacterial diversity of activated sludge from 14 sewage treatment plants. **The ISME Journal**, v. 6, p. 1137-1147, 2012.
- ZHANG, Y.; MARRS, C.F.; SIMON, C. C. Wastewater treatment contributes to selective increase of antibiotic resistance among *Acinetobacter* spp. **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 3702-3706, 2009.
- ZHANG, Y.; ZHOU, J. L. Occurrence and removal of endocrine disrupting chemicals in wastewater. **Chemosphere**, v. 73, n. 5, p. 848-853, 2008.
- ZHOU, H. et al. Behaviour of selected endocrine-disrupting chemicals in three sewage treatment plants of Beijing, China. **Environmental monitoring and assessment**, v. 161, n. 1, p. 107-121, 2010.
- ZHUANG, Y. et al. Inactivation of antibiotic resistance genes in municipal wastewater by chlorination, ultraviolet, and ozonation disinfection. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v.22, p.7037–7044, 2015.
- ZIMMERMANN, S. G. et al. Kinetic assessment and modeling of an ozonation step for full-scale municipal wastewater treatment: micropollutant oxidation, by-product formation and disinfection. **Water research**, v. 45, n. 2, p. 605-617, 2011.
- ZURFLUH, K. et al. Wastewater is a reservoir for clinically relevant carbapenemase and 16s rRNA methylase-producing Enterobacteriaceae. **Intern. J. of Antimicrobial Agents**, v.50, n.3, p. 436-440, 2017.