

VI- 953 - ANÁLISE DO PANORAMA GERAL DA APLICAÇÃO DE ANÁLISE DE RISCO EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE EFLUENTES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Wallace Fernandes Tavares da Silva ⁽¹⁾

Engenheiro Químico pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e Mestrando no Programa de Pós-graduação em Engenharia Ambiental (PEA) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Analista de Inovações e Operações Farmacêuticas em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

Adriana Sotero Martins⁽²⁾

Pesquisadora Titular em Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública -ENSP/ FIOCRUZ, Docente na ENSP/FIOCRUZ e IOC/FIOCRUZ, Docente do Curso de Mestrado Profissional em Engenharia Ambiental (PEA) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Bioquímica (UFRJ) e Doutorado em Bioquímica (UFRJ).

Fabiana Valéria da Fonseca⁽³⁾

Engenheira Química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Mestrado e Doutorado em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos (UFRJ). Diretora da Escola de Química da UFRJ e Docente no Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos (UFRJ) e do Programa de Engenharia Ambiental (PEA/UFRJ).

Miguel Angel de la O Herrera ⁽⁴⁾

Engenheiro Químico pela Universidad Autónoma Del Estado de México (UAEM). Mestrado e Doutorado em Engenharia Química pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Especialista em Gestão de Risco. Gerente de Projetos e Analista de Produção em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

Endereço⁽¹⁾: Avenida Geremário Dantas – Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22760400 - Brasil - E-mail: wallace.tavares@poli.ufrj.br

RESUMO

A indústria farmacêutica desempenha papel importante no que diz respeito a produção de produtos estratégicos para manutenção e prevenção da saúde da população mundial. Para desempenhar este papel, a indústria farmacêutica é responsável pela produção de grande variedade de insumo farmacêutico ativo (IFA), que são substâncias que possuem a atividade biológica de interesse, podendo constituir uma vacina ou um biofármaco. Além da gama de variedades de produtos que já existem no mundo, muitas substâncias vêm sendo desenvolvidas e produzidas decorrente da demanda imediata para o tratamento de doenças, como por exemplo, a vacina contra a COVID-19. Acompanhado a esse crescimento, tem-se a preocupação em relação ao conhecimento dos impactos a saúde pública e ao meio ambiente como consequência do lançamento dessas substâncias ao meio ambiente, mesmo que em baixas concentrações. Desse ponto de vista, o adequado funcionamento de todas as etapas das estações de tratamento de efluentes (ETE) industriais da indústria farmacêutica é de suma importância para evitar o lançamento dessas substâncias ao meio ambiente. Alinhado a isso, a utilização de ferramentas de análise de risco suportadas por um programa de gerenciamento de risco auxilia em tomadas de decisão, além de evitar que falhas na operabilidade ocorram na planta, evitando assim, perda de eficiência no tratamento do efluente e desvios nos parâmetros essenciais para o adequado descarte do efluente tratado. Portanto, o trabalho em questão analisou o cenário geral da aplicação de ferramentas de análise de risco em ETE da indústria farmacêutica, identificando que o setor, apesar de crescimento constante de seus processos produtivos atendendo as boas práticas de fabricação (BPF) e os requisitos de gerenciamento de risco, carece da aplicação das ferramentas de análise de risco a jusante de seus processos, que poderiam auxiliar no adequado funcionamento das plantas, evitando impactos negativos ao meio ambiente e saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Análise de Risco, Tratamento de Efluentes, Indústria Farmacêutica, Saúde Ambiental.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a indústria farmacêutica é uma das maiores consumidoras de recursos hídricos do mundo (ROCHA,2018). Tal fato se deve ao consumo associado às operações tanto de limpeza de equipamentos

quanto aos próprios processos produtivos farmacêuticos, que estão atrelados ao desenvolvimento e produção de medicamentos que desempenham papel fundamental para a manutenção da saúde, cura e tratamento de doenças (EMA, 2018). Assim como outros setores industriais, a indústria farmacêutica vem crescendo e desenvolvendo novos medicamentos, acarretando dessa forma, o aumento do consumo de água e consequentemente o aumento de seus efluentes industriais.

Percebe-se o aumento de estudos sobre os possíveis impactos a saúde do meio ambiente e a saúde pública causadas por substâncias poluidoras emergentes, como por exemplo, as moléculas que compõem o IFA. As moléculas que compõem o IFA possuem alta atividade biológica em baixas concentrações, e possuem natureza hidrofílica e baixa taxa de adsorção, o que oferece estabilidade e resistência a estas substâncias tornando desafiador a sua degradação por técnicas convencionas. Substâncias como antibióticos e hormônios, caso não tratados adequadamente, podem oferecer risco ao meio ambiente, aumentando a chance do desenvolvimento de bactérias resistentes, bioacumulação na cadeia trófica e contaminação dos solos e rios (SANGION e GRAMATICA, 2016).

No que diz respeito a legislação vigente brasileira, tanto na Resolução CONAMA 357/2005 quanto na 430/2011, ambas carecem de informações que dispõe sobre os limites de concentração e não levam em consideração os parâmetros de caracterização de monitoramento dessas substâncias nos efluentes de industriais farmacêuticos.

Diferente de outros setores, o ramo farmacêutico também utiliza organismos geneticamente modificados em seus processos produtivos, que do ponto de vista de biossegurança, devem ser inativados e tratados adequadamente para permitir o devido descarte. Estas características oferecem desafio para o estabelecimento das técnicas utilizadas na estação de tratamento, que devem atender tanto a variação de volume quanto a complexidade da variedade das substâncias a serem tratadas (GIODARNO e SURERUS, 2015).

Martz (2012) defende que as estações de tratamento de efluente devem ser parte integrante dos processos produtivos farmacêuticos. Portanto, além de atender as exigências de boas práticas de fabricação alinhado a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 658 de 2022, a indústria farmacêutica deve garantir o devido tratamento de seus efluentes, evitando impactos ao meio ambiente. Desta forma ferramentas de análise de risco podem auxiliar na identificação e mitigação dos riscos inerentes ao processo, além de auxiliar em tomadas de decisão baseado em riscos através da análise de impactos ao processo, meio ambiente e aos seus colaboradores.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi analisar o cenário geral da aplicação da análise de risco e suas respectivas ferramentas nas estações de tratamento de efluentes industriais, especialmente no setor farmacêutico, buscando estabelecer um panorama de sua aplicação para a identificação, análise e avaliação de risco para mitigar impactos ao meio ambiente e saúde ambiental causados por possíveis falhas de operabilidade em seus processos.

MEDOLOGIA

O trabalho em questão teve caráter exploratório, onde a metodologia utilizada é esquematizada na Figura 1.

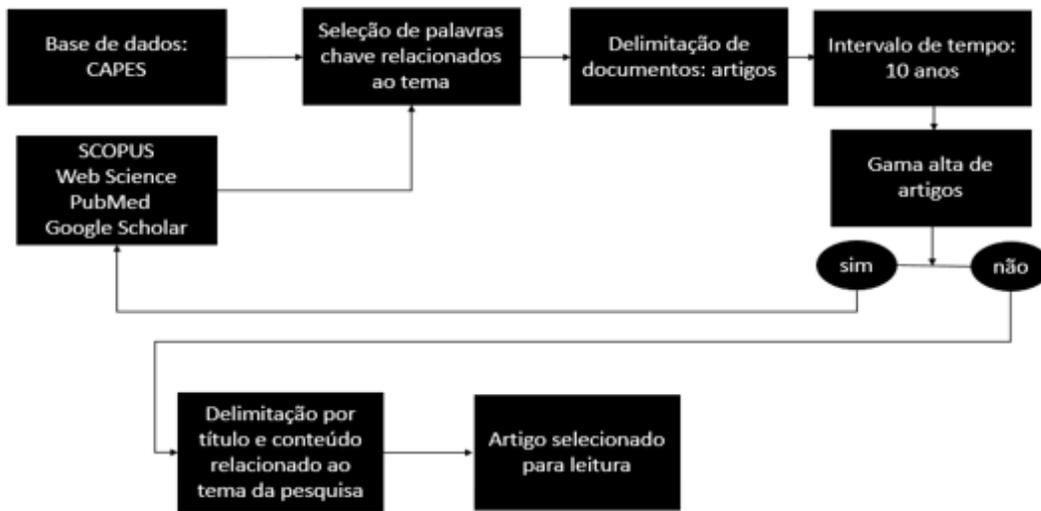


Figura 1: Racional utilizado na metodologia

De acordo com o racional metodológico proposto, inicialmente as pesquisas foram feitas na plataforma CAPES devido sua importância na abrangência de importantes base de dados científicos. Como entrada da segunda etapa da metodologia, foram utilizadas combinações de palavras-chave de acordo com o tema, conforme esquema da Figura 2.

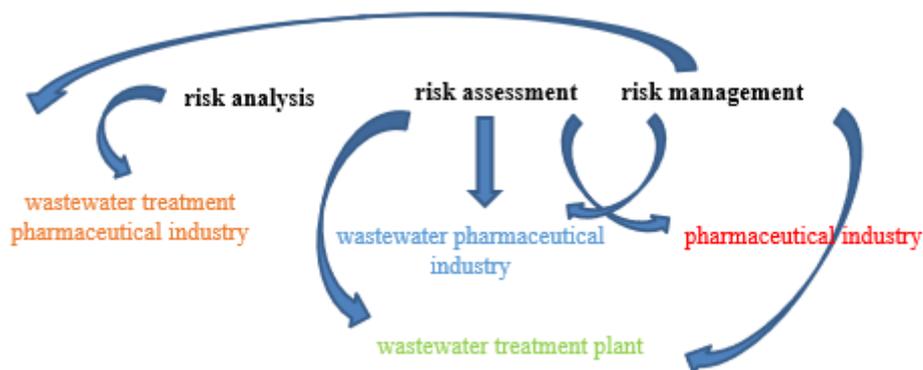


Figura 2: Combinação de Palavras

A Figura 2 mostra através das setas as combinações que foram realizadas. As combinações de palavras-chave foram traduzidas para o inglês buscando mais proximidade com o significado em português, sendo a busca realizada nas bases de dados no resumo, no título e no corpo do texto. Logo, os termos utilizados foram: “análise de riscos em estação de tratamento de efluente de indústria farmacêutica”, “avaliação de risco indústria farmacêutica”, “avaliação de risco efluentes indústria farmacêutica”, “gestão de risco de efluentes indústrias farmacêutica”, “gestão de risco estação de tratamento de indústria farmacêutica”, “gestão de risco em planta de tratamento de efluente”. A combinação das palavras foi selecionada com o intuito de estabelecer o panorama geral aplicado as estações de tratamento e o panorama mais específico para o setor farmacêutico.

Seguindo a racional da Figura 1, a etapa seguinte foi delimitar o tipo de documento apenas para artigos no intervalo dos últimos dez anos (2012 a 2022). Após os resultados desta etapa, buscou-se limitar a pesquisa de acordo com a quantidade de artigos. Portanto, caso a gama de artigos fosse extensa aplicou-se novamente a metodologia para outras bases de dados, como Scopus, Web of Science, PubMed e Google Scholar. Esta etapa

permitiu estabelecer uma noção do cenário de acordo com a variação dos termos utilizados na busca. Com o número de documentos mais limitado, buscou-se a filtragem através da relação entre o título e o resumo com o tema da pesquisa. Por fim, os dados quantitativos foram coletados para análises posteriores e os artigos foram selecionados para leitura completa visando aprofundar o entendimento da aplicação de ferramentas de análise de risco aplicadas em estações de tratamento de efluentes e posteriormente as voltadas para a indústria farmacêutica.

RESULTADOS

A seguir, na Figura 3 está apresentado a distribuição dos resultados relacionados às combinações de palavras-chaves em cada base de dados utilizada.

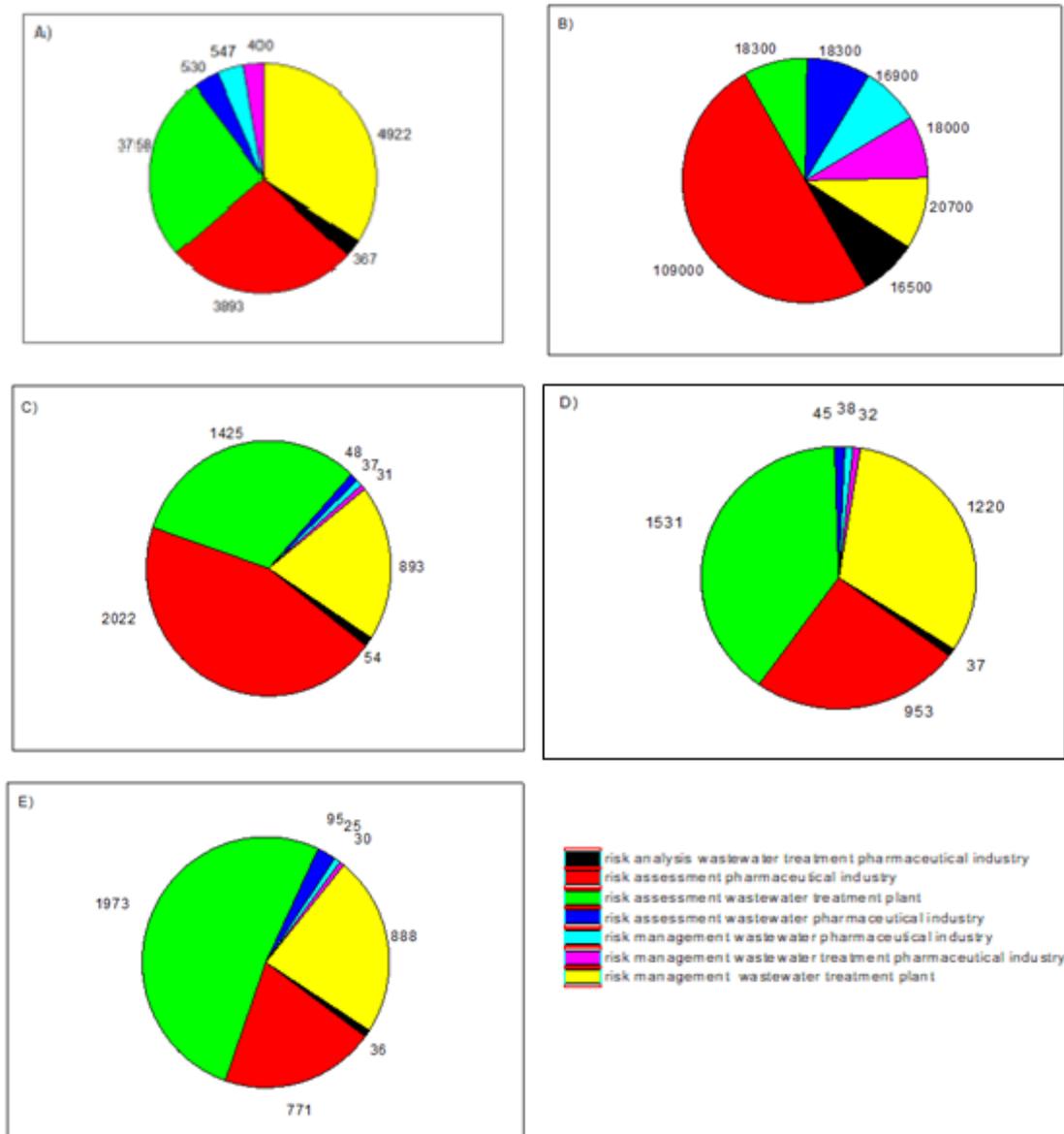


Figura 3: Resultados em diferentes bancos de dados: A) CAPES; B) Google Scholar; C) PubMed; D) Scopus; E) Web of Science

De acordo com os resultados apresentados na Figura 3, observa-se que os três conjuntos de palavras que obtiveram maior número de artigos em cada base de dados foram as combinações: “risk assessment

pharmaceutical industry “, “ risk management wastewater treatment plant “, “risk assessment wastewater treatment plant”. Para estas combinações, fez-se a análise temporal em três bases de dados científicas internacionais (Scopus, Web of Science e PubMed). O Gráfico 1 mostra os resultados associados a “avaliação de risco” aplicado a indústria farmacêutica de um modo geral, sem estar restrito às estações de tratamento de efluentes aplicados ao setor.

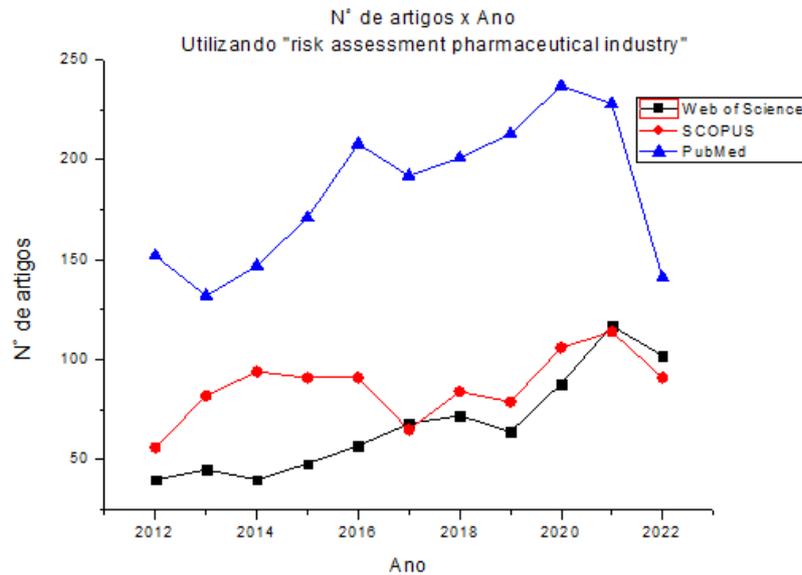


Gráfico 1: Análise temporal utilizando "risk assessment pharmaceutical industry".

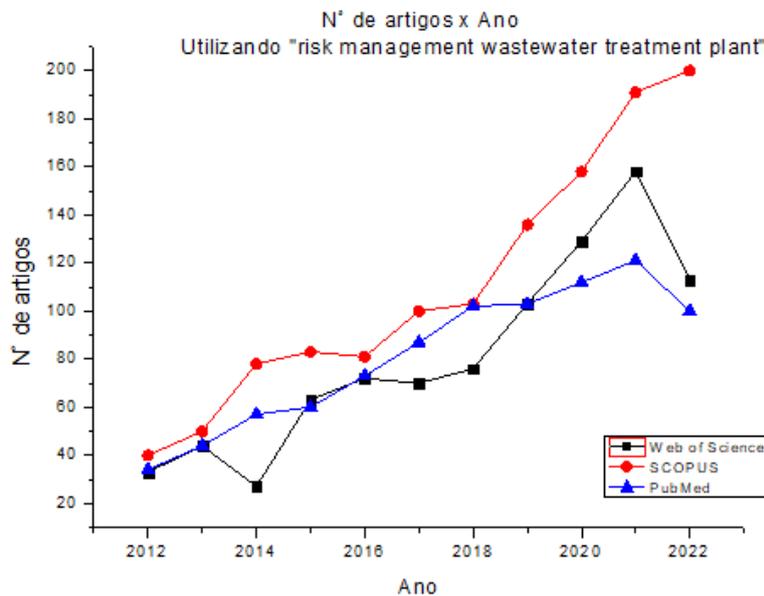


Gráfico 2: Análise temporal utilizando "risk management wastewater treatment plant"

O Gráfico 2 demonstraram o cenário da utilização do “gerenciamento de risco aplicados as plantas de tratamento”. De forma similar, o Gráfico 3 apresenta o mesmo cenário, entretanto voltado para a “avaliação de risco nas plantas de tratamento de efluente”. Os dois resultados são mostrados em linhas gerais, sem estão restritas as indústrias farmacêuticas.

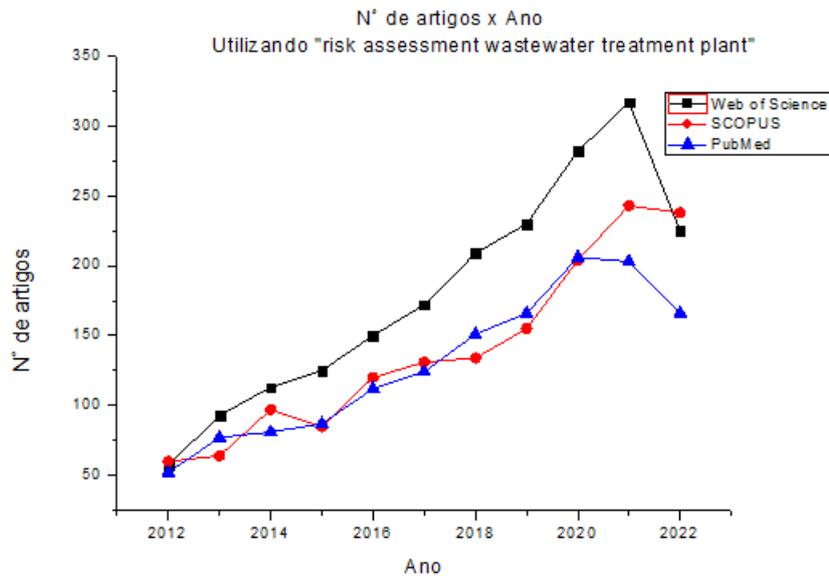


Gráfico 3: Análise temporal utilizando "risk assessment wastewater treatment plant".

Já os Gráficos 4, 5 e 6 que são apresentados a seguir apresentam os resultados especificamente associados a aplicação de “análise de riscos a estação de tratamento de efluentes na indústria farmacêutica”.

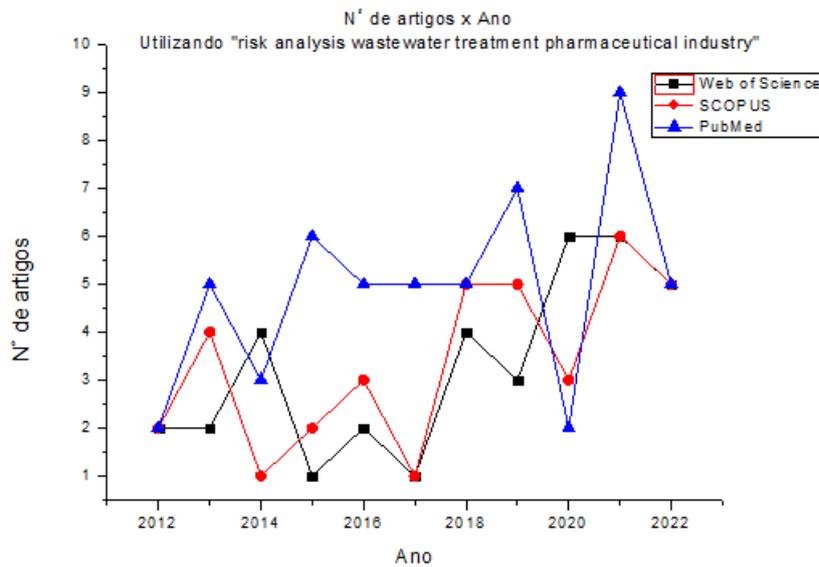


Gráfico 4: Análise temporal utilizando "risk analysis wastewater treatment pharmaceutical industry"

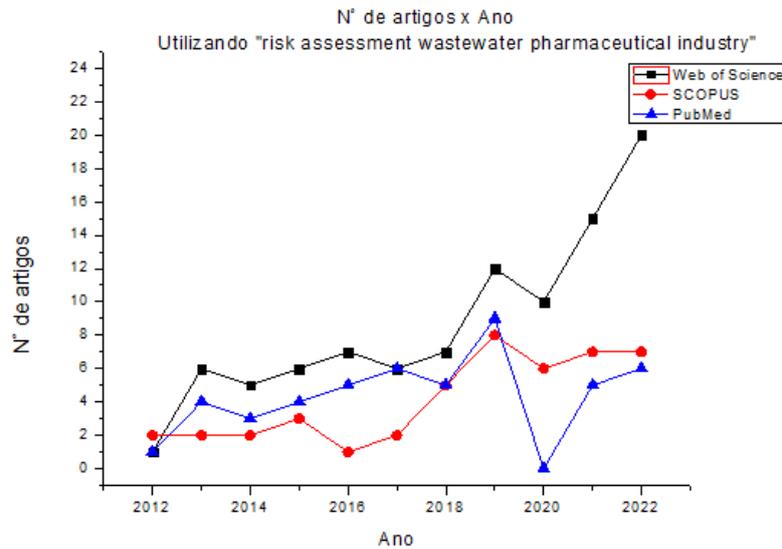


Gráfico 5: Análise temporal utilizando "risk assessment wastewater pharmaceutical industry".

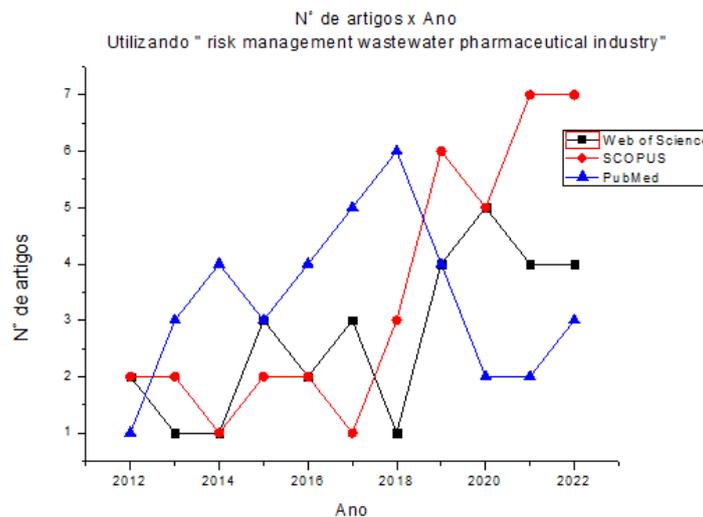


Gráfico 6: Análise temporal utilizando "risk management wastewater pharmaceutical industry".

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos mostram que o conjunto de palavras que constituem os maiores números de artigos em cada base de dados foram as combinações: “risk assessment pharmaceutical industry “, “risk management wastewater treatment plant “ e “risk assessment wastewater treatment plant”. Percebe-se que dos três conjuntos, apenas uma continha palavras que resgataram a indústria farmacêutica, mas que não inclui os processos de tratamento de efluentes. Apesar disso, os resultados indicaram a importância da avaliação de risco para o setor, como mostrado no Gráfico 1, principalmente na utilização de ferramentas para auxílio do gerenciamento de riscos da qualidade, reforçado pelo o International Council Harmonisation (ICH) pelo seu guia Q9 e RDC 658/2022. Exemplo disso é o trabalho de Johnson et.al. (2012), que através da utilização de ferramentas como FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) e PHL (Preliminar Hazard Risk) identificou e avaliou os riscos associados aos equipamentos e instrumentos envolvidos no desenvolvimento e formulação de medicamentos, abrangendo riscos operacional, ambiental e danos aos equipamentos e saúde do operador. Foi observado que os países devolvidos são os líderes de publicações em relação a aplicação do gerenciamento de

risco na indústria farmacêutica, conforme mostrado no Gráfico 7, sendo o Estados Unidos o líder de publicação.

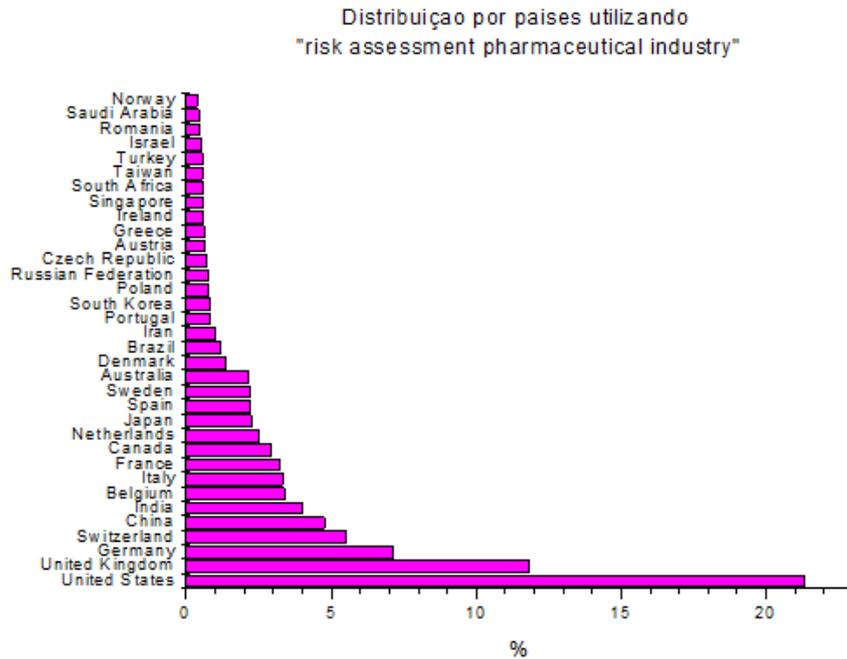


Gráfico 7: Países líderes de publicação utilizando "risk assessment pharmaceutical industry"

O resultado do Gráfico 7 é corroborado com trabalho realizado pela Federação Europeia da Indústria Farmacêutica e Associações (EFPIA), representado na Figura 4, que indica o desenvolvimento da indústria farmacêutica em relação as vendas de novos produtos no período de 2016 a 2021. Desse modo, há o indicativo do atendimento aos requisitos de qualidade que devem ser suportados por gerenciamento de risco na indústria farmacêutica.

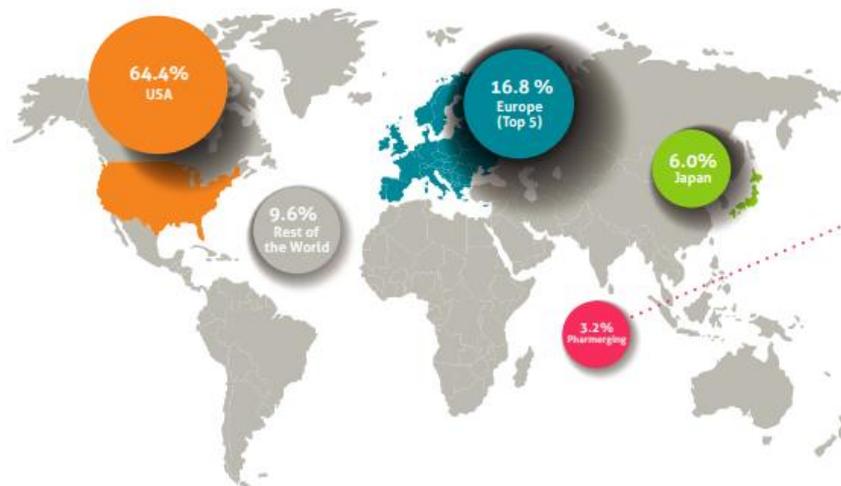


Figura 4: Países responsáveis pelas vendas de novos produtos farmacêuticos (2016 - 2021). Fonte: Adaptado de EFPIA,2022.

Em relação aos artigos com os conjuntos de palavras-chave “risk management wastewater treatment plant”, “risk assessment wastewater treatment plant” indicaram que grande parte do conteúdo refletia preocupação em relação aos impactos ambientais causados por possíveis falhas no tratamento de efluentes industriais e residenciais, que estavam diretamente relacionados a falhas de equipamentos e instrumentos. Exemplo foi

observado no trabalho de Asgarian et al (2017) que demonstrou a importância da segurança operacional para o tratamento de efluentes, objetivando identificar e conhecer as vulnerabilidades das etapas envolvidas na planta que pudessem afetar sua operabilidade, utilizando ferramentas de análise de risco integrado com método fuzzy. Já Analouei et. al (2020), identificou os riscos para a reutilização dos efluentes tratado em equipamentos industriais em no centro do Irã, visto que o complexo estudo objetiva redução de custo em relação ao fornecimento de água. Na realização de sua análise, o autor utilizou a técnica Bowtie, onde conseguiu identificar que as principais causas associadas ao risco de ocorrer desvios nos parâmetros de tratamento estavam em erros humanos, representando 55% das causas. Desse modo, o autor conseguiu identificar as vulnerabilidades da planta, além de sugerir recomendações e ações para mitigação dos riscos.

A análise temporal dos Gráficos 2 e 3 indicam comportamento crescente de publicações associadas ao tema de gerenciamentos de risco em estações de tratamento de efluentes. Pode-se dizer que uma justificativa plausível para este comportamento é o crescimento da população mundial que acompanha a expansão do setor industrial e consequentemente o aumento do volume de resíduos líquidos a serem tratados. Adicionalmente, a preocupação em relação ao funcionamento adequado das plantas de tratamento se torna importante para evitar acidentes. Neste ponto, as ferramentas de análise de riscos apresentam papel fundamental para evitar que acidentes ocorram nas plantas de tratamento, evitando assim, impactos negativos ao meio ambiente e saúde da população e colaboradores. Um exemplo que demonstra a importância da aplicação das ferramentas de análise de risco em estações de tratamento de efluente é o trabalho de Trávníček et.al (2021), que mostra no período de 1989 e 2019 o mapeamento de 232 acidentes catalogados na Europa, assim como suas principais consequências e causas. O Gráfico 8 apresenta a distribuição da porcentagem de acidentes associadas a algumas etapas das estações de tratamento avaliadas.

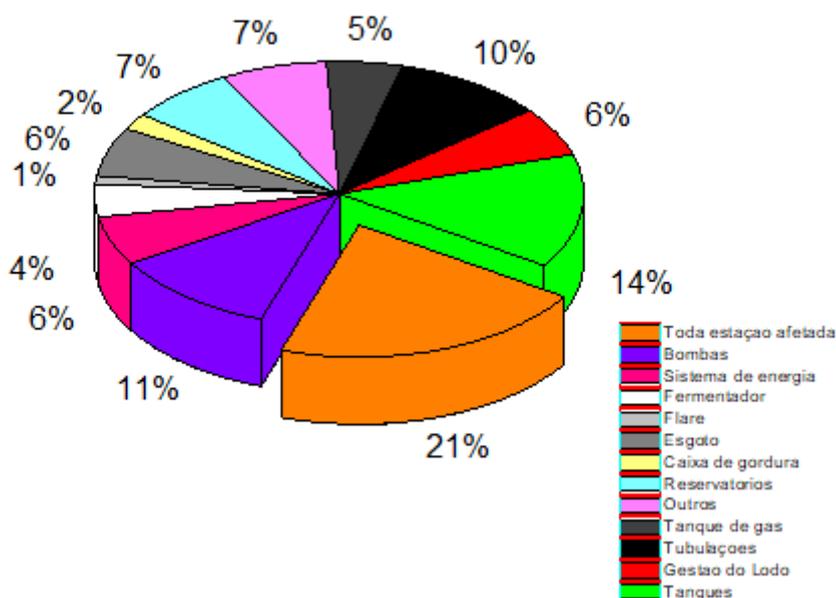


Gráfico 8: Distribuição de acidentes de acordo com as etapas de uma ETE. Fonte: Adaptado de Trávníček, 2021.

Um fator interessante dos resultados mostrados no trabalho de Trávníček et.al (2021), é que em 21% das acidentes catalogadas toda a planta foi afetada, seguido por 14% pelos principais tanques utilizados nas plantas. Isso indica a ligação entre cada etapa nas ETE que podem impactar todo o funcionamento da unidade. As principais causas associadas aos acidentes são mostradas no Gráfico 9.

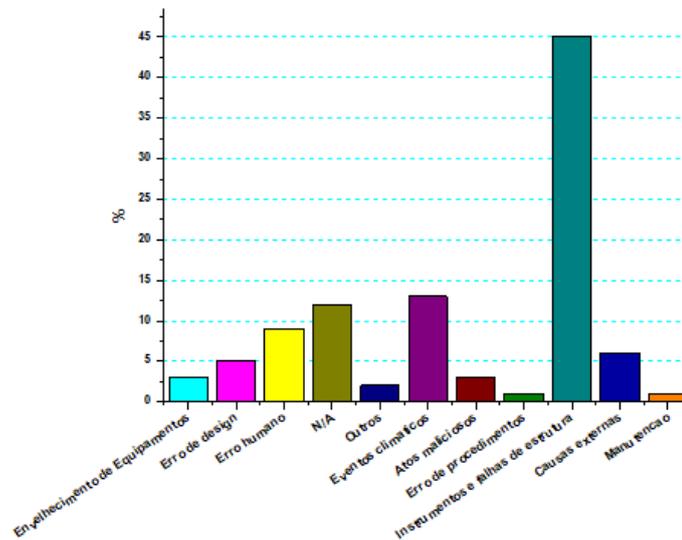


Gráfico 9: Distribuição das principais causas dos acidentes. Fonte: Adaptado de Trávníček, 2021.

De acordo com o Gráfico 9, percebe-se que quase a metade das principais causas dos acidentes catalogados estão relacionados ao funcionamento inadequado de instrumentos, como por exemplo sensores e falhas de estrutura das plantas de tratamento, representado 45% das causas dos acidentes. Deve ressaltar que como auxílio para a elaboração do trabalho, o autor utilizou a ferramenta de análise de risco Fishbone ou Espinha de Peixe, mostrando a importância da ferramenta para este estudo. É importante destacar após este resultado, que ferramentas de análise de risco auxiliam na identificação de vulnerabilidade em unidades em relação instrumentação e ausência de medidas de monitoramento e controle. Portanto, a aplicação dessas ferramentas poderia ser utilizada para evitar os acidentes ocorridos em 45% dos casos identificados. Shinta et.al. (2019) também utilizou a mesma técnica Fishbone como ponto de partida para sua análise em uma estação de tratamento de efluente industrial com intuito de evitar a poluição dos rios com o lançamento de efluentes não tratados adequadamente. No trabalho, potenciais perigos encontrados foram listados em três categorias: origem humano, manutenção e performance da unidade. Após essa análise, o autor utilizou a técnica FMEA, onde conseguiu identificar os modos de falha do sistema e montar uma lista de priorização de risco. O primeiro da lista identificado foi o risco de falha da gravação de dados da sala de controle, devido à alta frequência de ocorrência desse evento historicamente na planta. Em relação a categoria de performance da planta, foram identificados a falta de instrumentação e controle das etapas que da unidade, gerando como consequência a falta de monitoramento e controle dos parâmetros.

Trabalho semelhante encontrado foi o de Falakh et.al. (2018), que utilizou a técnica HIRA (Hazard Identification Risk Assessment), uma ferramenta semiquantitativa, em estudo de caso em uma planta de tratamento de água. No trabalho o autor conseguiu identificar com a utilização da ferramenta 22 potenciais riscos, onde 9 foram classificados como risco alto, 2 como extremo, 10 como médio e apenas um como baixo. Um dos riscos extremos identificados foi a possibilidade de ocorrer pane elétrica na sala de controle, podendo acarretar impactos negativos ao processo e a segurança dos colaboradores. Fator interessante da pesquisa é que também foram considerados riscos ergonômicos na execução das atividades na planta.

Em relação a análise temporal dos Gráficos 4, 5 e 6, delimitados as ETE do setor farmacêuticos, comparados aos resultados dos Gráficos 2 e 3, apresentam apesar de ligeira tendência de crescimento, bastante variações, indicando carência da aplicação de ferramentas de análise de risco nas estações de tratamento industriais farmacêuticos em relação aos outros setores industriais. O país líder de publicação em relação as palavras chaves utilizadas foi a China, seguido de Espanha, Estados Unidos, Inglaterra e França, conforme mostrado nos Gráficos 10,11 e 12 a seguir.

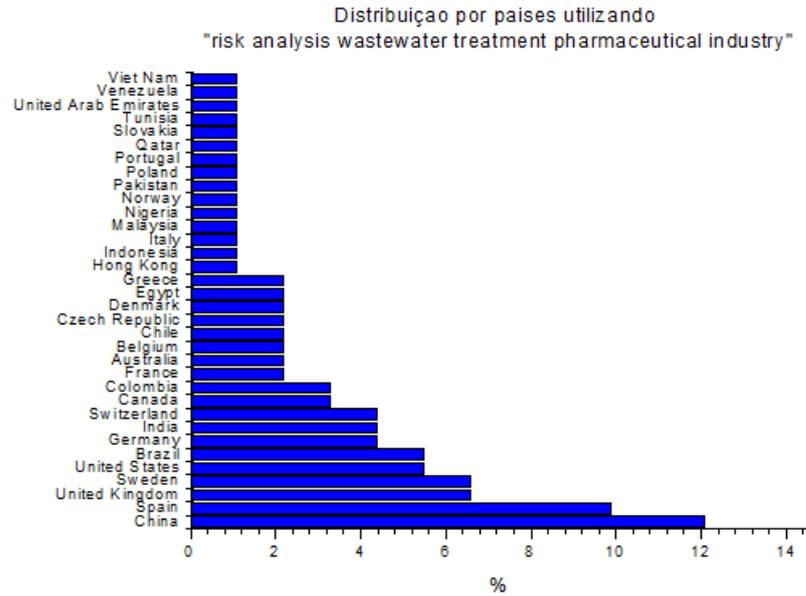


Gráfico 10: Países líderes de publicação utilizando "risk analysis wastewater treatment pharmaceutical industry"

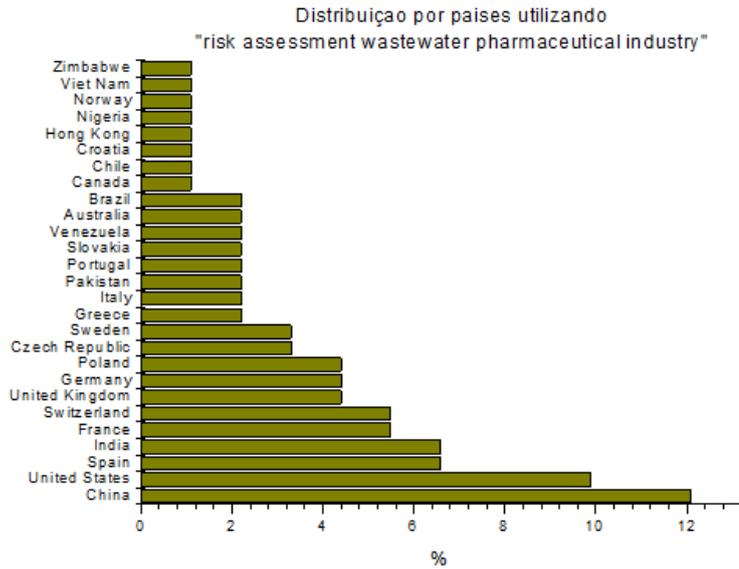


Gráfico 11: Países líderes de publicação utilizando "risk assessment wastewater pharmaceutical industry"

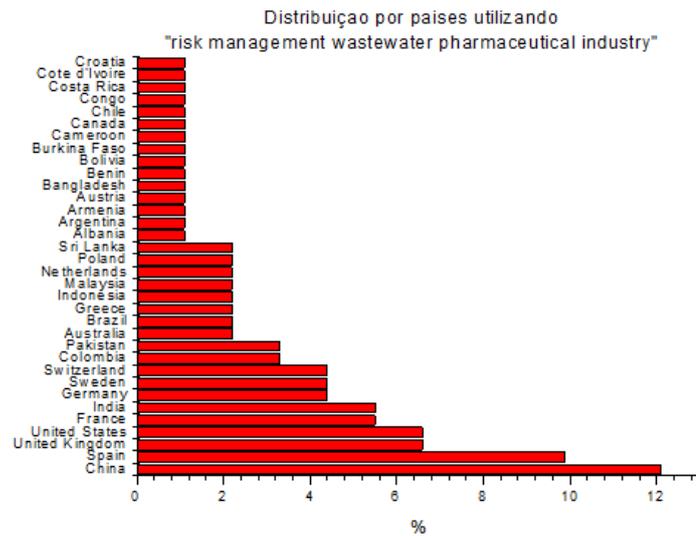


Gráfico 12: Países líderes de publicação utilizando "risk assessment pharmaceutical industry"

A posição de destaque da China vai de encontro, além da grande população, a preocupação dos impactos ambientais associados historicamente aos seus processos produtivos industriais, ao carência de exigências rigorosas em relação aos impactos gerados por seus processos produtivos.

Os resultados mostram diferença de cultura entre os setores industriais em relação a aplicação das ferramentas de análise de risco nas ETE. Como por exemplo no trabalho de Penelas et. al (2021), que utilizou HAZOP para identificação de perigos na produção de óleo na indústria de óleo e gás por conta da importância do tratamento de seus efluentes e seus impactos ao meio ambiente e saúde pública. Já as publicações encontradas destinadas as ETE do setor farmacêutico são de cunho de análises experimentais das substâncias e seus impactos nos corpos receptores, que são de grande valia, como por exemplo é o trabalho de Wilkinson et.al (2021), que conseguiu identificar através de 258 rios ao redor do mundo a presença de diferentes IFA que poderiam afetar a vida de mais de 471 milhões de pessoas através dos impactos ambientais. Ressalta-se no trabalho do autor a análise feita em paralelo da relação socioeconômica dos países no que diz respeito a gestão e estrutura precária do tratamento dos efluentes líquidos. Os dados mostraram que países de média e baixa renda, localizado na África Subsaariana, Ásia e América do Sul foram aqueles que apresentaram maiores concentrações cumulativas de IFA em seus rios, sendo o Paquistão o país que apresentou a maior concentração. Portanto, os trabalhos de análise de risco encontrados direcionados a ETE de indústria farmacêutica não são de análise baseado em risco de natureza preventiva como as de setores petroquímico e de óleo e gás objetivando evitar riscos de operabilidade em seus processos, mas sim de natureza experimental.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos foi possível estabelecer um panorama geral da aplicação de análise de risco nas estações de tratamento de efluentes industriais e nas estações de tratamento de efluente industriais farmacêuticos. Percebe-se tendência de crescimento das publicações relacionados ao tema nos últimos 10 anos, que indica que a análise de risco desempenha importante função para auxiliar na prevenção de acidentes e falhas operacionais que possam impactar negativamente ao meio ambiente, processo e pessoal. Este resultado é justificado pela preocupação de impactos ambientais associados ao crescimento industrial, que acompanha tanto o crescimento populacional quanto o aumento do consumo de recursos hídricos que gera mais efluente líquido a ser tratado. Consequentemente, há a preocupação em relação ao cumprimento de exigências regulatórias mais rigorosas.

Do ponto de vista do setor farmacêutico, observa-se crescimento mais sutil e variações no número de publicações. Adicionalmente, percebe-se que os trabalhos de análise de risco são direcionados para análises experimentais dos impactos do IFA nos corpos receptores e animais, e não para análise de riscos voltadas para análise de falhas na operabilidade de seus processos, que podem gerar impactos negativos ao meio ambiente e

saúde pública. Em contrapartida, os resultados que apresentaram maior número de publicações estão associados aos processos produtivos industriais farmacêuticos, que está diretamente relacionado ao cumprimento de exigências e normas regulatórias, em que o gerenciamento de risco desempenha função essencial para seus processos. Portanto, de acordo com os resultados obtidos, observa-se que não há extensão da aplicação de análise de riscos aos processos de tratamento de efluente da indústria farmacêutica. Assim como nossos processos produtivos industriais, a aplicação das ferramentas de análise de riscos poderia auxiliar na prevenção nas falhas de equipamentos e falhas de operações que pudessem gerar danos ao processo de tratamento, ao meio ambiente e segurança dos operadores.

Sendo assim, destaca-se o avanço da aplicação da análise de risco como ferramenta para prevenção e mitigação de riscos em estações de tratamento de efluentes industriais e no carecimento de aplicação no setor farmacêutico. É importante ressaltar que as ferramentas podem auxiliar no desenvolvimento de novas plantas de tratamento através de tomadas de decisão baseadas em risco, assim como na aplicação durante a operação das plantas para identificação de vulnerabilidades de processo e recomendações para monitoramento e medidas de controle para permitir o adequado funcionamento da planta. Do ponto de vista do setor farmacêutico, percebe-se que as ferramentas de análise de risco poderiam ser mais incentivadas e implementadas a jusante de seus processos, expandindo os conceitos de gestão de riscos aplicados em seus processos produtivos. Dessa maneira, além de promover a saúde pública através do fornecimento de medicamentos, a indústria farmacêutica garante através do auxílio de ferramentas de análise de risco, o funcionamento adequado de sua planta de tratamento de efluente industrial, permitindo o tratamento adequado de seus efluentes líquidos e conseqüentemente a proteção do meio ambiente e a saúde pública. Adicionalmente, estas práticas agregam valor ao setor farmacêutico, melhorando sua reputação frente a população e confiança de seus clientes.

REFERÊNCIAS

1. ANALOUËI, R.; TAHERIYOUN, M. SAFAVI, H.R. *Risk assessment of an industrial wastewater treatment and reclamation plant using the bow-tie method. Environmental Monitoring and Assessment. Spring Nature Switzerland. 2020.*
2. ASGARIAN, M.; TABESH, M.; ROOZBAHANI, AB.; BAVANI, E.B. *Assessment and Management of Wastewater Collection and Treatment Systems Using FMADM Methods. Iranian Journal of Science and Technology, Transactions of Civil Engineering. Springer. 2018*
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC n 658. Brasília, DF. 2022. Disponível em: < <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>>. Acesso em 21. Junho. 2022.
4. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução número 430 de 13 de maio de 2011. Brasília, 2011.
5. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução número 357 de 17 março de 2005. Brasília, 2005.
6. GIORDANO, G.; SURERUS, V. *Efluentes Industriais – Estudo de Tratabilidade. Rio de Janeiro. V1, 2015.*
7. EFPIA. *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations; The Pharmaceutical Industries in Figures. Key Data. 2022.*
8. FALAKH, F.; SETIANI, O. *Hazard Identification and Risk Assessment in Water Treatment Plant considering Environmental Health and Safety Practice. ICENIS.2017.*
9. ICH – *International Council for Harmonization. Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management. Q9 Current Step. 4 version. 9 november, 2005.*
10. ASGARIAN, M.; TABESH, M.; ROOZBAHANI, AB.; BAVANI, E.B. *Assessment and Management of Wastewater Collection and Treatment Systems Using FMADM Methods. Iranian Journal of Science and Technology, Transactions of Civil Engineering. Springer. 2018*
11. FALAKH, F.; SETIANI, O. *Hazard Identification and Risk Assessment in Water Treatment Plant considering Environmental Health and Safety Practice. ICENIS.2017.*
12. TRÁVNÍČEK, P.; JUNGA, P.; KOTEK, L.; VITÉZ, T. *Analysis of accidents at municipal wastewater treatment plants in Europe. Journal of Loss Prevention in the Process Industries. Elsevier.2021.*
13. JOHNSON, D.H.; BIDEZ, MW.; DELUCAS, L.J. *Assessment in the Development of Biomedical Drug Formulation Equipment. Annals of Biomedical Engineering. BMES 0 Biomedical Engineering Society. V.4, no4. Abril, 2012.*

14. MARTZ, M. *Effective Wastewater Treatment in the Pharmaceutical Industry. Pharmaceutical Engineering*. November, 2012.
15. PENELAS, A.J.; PIRES, J.C.M. *HAZOP Analysis in Terms of Safety Operations Processes for Production Oil Production Units: A case Study. Applied Sciences*. MDPI. 2021.
16. ROCHA, A.C.L. Principais processos de tratamento de efluentes da produção de antibióticos e seu potencial reuso na indústria farmacêutica. Programa de Pós- Graduação em Saude Publica da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2018.
17. SANGION, A.; GRAMATICA, P. *Hazard of pharmaceuticals for aquatic environment: Prioritization by structural approaches and prediction of ecotoxicity. Environment International. Elsevier*. 2016.
18. SHINTA, F.R.; KAMANINGROEM, N; MARDYANTO, M.A. *Risk Management of Wastewater Treatment in the Wastewater Treatment Plant of PT. X. IPTEK, Journal of Proceeding. The 1 International Conference on Business and Management of Technology*, 2019.
19. TRÁVNÍČEK, P.; JUNGA, P.; KOTEK, L.; VITÉZ, T. *Analysis of accidents at municipal wastewater treatment plants in Europe. Journal of Loss Prevention in the Process Industries. Elsevier*. 2021.
20. WILKINSON, J.L.; BOXALL, A.B.A.; KPLPIN, D.W. *Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Environmental Sciences. PNAS*. V119. 2022.