



Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"

Programa Interunidades

unesp 

Mestrado

Engenharia Civil e Ambiental

ARIANE QUADROS VIGARANI

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE FÁRMACOS NO ESGOTO
SANITÁRIO DA CIDADE DE BAURU-SP**

Bauru
2021



ARIANE QUADROS VIGARANI

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE FÁRMACOS NO ESGOTO
SANITÁRIO DA CIDADE DE BAURU-SP**

Dissertação apresentada como requisito
para a obtenção do título de Mestre em
Engenharia Civil e Ambiental da
Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Área de Concentração
Saneamento.

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Lodi

Co-orientador: Profa. Dra. Sandra

Regina Rissato

Bauru
2021



Vigarani, Ariane Quadros.

Avaliação da presença de fármacos no esgoto
sanitário da cidade de Bauru-SP, 2021
89 f. : il.

Orientador: Paulo César Lodi

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Engenharia, Bauru, 2021

1. Microcontaminantes. 2. Fármacos. 3. Efluentes
domésticos. 4. Cromatografia Gasosa. I. Universidade
Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia. II.
Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de ARIANE QUADROS VIGARANI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA CIVIL E AMBIENTAL, DA FACULDADE DE ENGENHARIA - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 22 dias do mês de janeiro do ano de 2021, às 14:00 horas, no(a) Via Sistema de videoconferência e outras ferramentas de comunicação a distância, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de ARIANE QUADROS VIGARANI, intitulada **AValiação DA PRESENÇA DE FÁRMACOS NO ESGOTO SANITÁRIO DA CIDADE DE BAURU-SP**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO CESAR LODI (Participação Virtual) do(a) Departamento de Engenharia Civil e Ambiental / Faculdade de Engenharia de Bauru - UNESP, Profª. Drª. FABIANA ALVES FIORE PINTO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Engenharia Ambiental / Instituto de Ciência e Tecnologia - Câmpus de São José dos Campos - UNESP, Prof. Dr. MAURICIO AUGUSTO LEITE (Participação Virtual) do(a) Departamento de Fitossanidade, Engenharia Rural e Solos / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: **APROVADA**.

Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO CESAR LODI

DEDICATÓRIA

Ao meu querido avô, Cajuci de Quadros (in memoriam), meu maior incentivador da vida.
Aqui está um pouco do resultado do seu legado de determinação, força e superação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela fé fortalecida mediante aos desafios e pedras no caminho. Tu és a razão, o início e o fim deste processo.

À minha família, por ter sonhado os meus sonhos. Ao meu marido, Matheus, pela paciência e compreensão nos dias de angústia, sobretudo, por não me deixar desistir nem um só dia. Aos meus pais, Marcelo e Eunice, pelo incentivo, amor e cuidado nesses quase três anos de muita mudança. Amos vocês.

Ao meu orientador, Prof. Paulo Lodi, por acreditar e confiar na minha competência desde o início. Seu profissionalismo, ética, disponibilidade, atenção e carinho me fizeram seguir até o fim. A você, minha gratidão e admiração profissional e pessoal.

À minha co-orientadora, Profa. Sandra Rissato, por enxergar em mim aquilo que eu mesma não via. Sua determinação, sensibilidade e força nos momentos de angústia me fizeram ir além. Sua visão profissional e amizade sincera me fizeram acreditar na minha formação acima de qualquer título. A você, minha sincera amizade, gratidão e admiração.

Aos funcionários da UNESP (Universidade Estadual Paulista – “Júlio Mesquita Filho”) do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil e Ambiental, sobretudo, Alessandra e Gustavo. A atenção e disponibilidade de vocês foram fundamentais ao longo de todas as etapas do Mestrado.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa de mestrado.

Aos funcionários do laboratório do DAE (Departamento de Água e Esgoto de Bauru) Elieni e Rafael, pelo acompanhamento em todas as coletas realizadas. Grata pelo conhecimento técnico, disponibilidade e gentileza em todos os momentos compartilhados.

Aos meus colegas do laboratório de Química Analítica e Cromatografia da UNESP. À Karen Inácio, por todo auxílio no processo de desenvolvimento da metodologia,

conhecimento compartilhado e socorro nos momentos de dúvida, muito obrigada. Ao Antônio e Octávio por estarem sempre disponíveis a me ajudar e por todos momentos divididos ao longo desses anos.

Por fim, a todos que contribuíram nesta minha jornada e que fizeram dela algo possível e significativo. Grata por conhecer pessoas que me fizeram crescer e amadurecer profissionalmente e pessoalmente, mas, sobretudo, por ressignificarem o sentimento de que nada se constrói sozinho. A todos, muito obrigada!

Resumo

Um grande número de compostos farmacêuticos de diferentes classes é consumido anualmente em todo o mundo. Alguns destes compostos, não são totalmente removidos durante o tratamento e, como resultado, podem ser observados nos efluentes das ETE's e águas superficiais. Este trabalho avaliou a presença de fármacos (ibuprofeno, cafeína, diclofenaco de sódio e fenofibrato) em efluente bruto e tratado das estações de tratamento de esgoto Candeia e Tibiriçá localizadas em Bauru (SP) bem como nas águas superficiais dos seus córregos de lançamento Pau D'alho e Barra grande de Baixo. Utilizou-se o método analítico de determinação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS), precedida pela concentração dos analitos pelo método de extração em fase sólida (SPE). Para avaliar a metodologia foram verificados os parâmetros de linearidade, sensibilidade, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ). Os resultados dos parâmetros de validação tornam a metodologia apta para quantificação dos fármacos estudados. Foram detectados os compostos ibuprofeno e cafeína nas duas ETE's estudadas. Na ETE Candeia (tratamento secundário) foi verificada remoção média de 96,15% para cafeína e 63,65% para ibuprofeno. Na ETE Tibiriçá (tratamento primário) foi verificada remoção média de 86,71% para cafeína e 59,94% para ibuprofeno. No córrego Pau D'alho, as maiores concentrações de cafeína ($4,045 \text{ mg. L}^{-1}$), ibuprofeno ($2,819 \text{ mg. L}^{-1}$) e fenofibrato ($30,061 \text{ mg. L}^{-1}$), foram encontradas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P5), ibuprofeno e fenofibrato no mês de junho e cafeína em maio. No córrego Barra Grande de Baixo, as maiores concentrações de cafeína ($10,659 \text{ mg. L}^{-1}$) e ibuprofeno ($2,993 \text{ mg. L}^{-1}$) foram detectadas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P10), no mês de junho. A maior concentração de fenofibrato ($1,776 \text{ mg. L}^{-1}$) foi detectada no ponto a jusante do lançamento (P11), também em junho. Não foi detectada a presença de diclofenaco de sódio em nenhum ponto de coleta das ETE's e nem dos córregos. As ETE's removeram de forma eficiente os fármacos, porém, a detecção desses microcontaminantes na maioria dos pontos de monitoramento dos dois córregos, apontam para a importância de estudos em matrizes ambientais brasileiras, bem como de tratamento de efluentes avançados para remoção total destes.

Palavras-chave: Microcontaminantes. Fármacos. Efluentes domésticos. Cromatografia Gasosa.

Abstract

A large number of pharmaceutical compounds from different classes are consumed annually worldwide. Some of these compounds are not completely removed during treatment and, as a result, can be seen in the effluents of the WWTP's and surface waters. This work evaluated the presence of drugs (ibuprofen, caffeine, sodium diclofenac and fenofibrate) resulting from anthropogenic activities and industrial processes in raw effluent and treated from Candeia and Tibiriçá sewage treatment plants located in Bauru (SP) as well as in surface waters its Pau D'alho and Barra grande de Baixo launch streams. The analytical method of determination by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) was used, preceded by the concentration of the analytes by the solid phase extraction method (SPE). To evaluate the methodology, the parameters of linearity, sensitivity, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were checked. The results of the validation parameters make the methodology suitable for quantifying the drugs studied. The compounds ibuprofen and caffeine were detected in the two WWTP's studied. In the Candeia WWTP (secondary treatment) there was an average removal of 96.15% for caffeine and 63.65% for ibuprofen. In the Tibiriçá WWTP (primary treatment) there was an average removal of 86.71% for caffeine and 59.94% for ibuprofen. In the Pau D'alho stream, the highest concentrations of caffeine (4.045 mg. L⁻¹), ibuprofen (2.819 mg. L⁻¹) and fenofibrate (30.061 mg. L⁻¹) were found at the disposal point of treated sewage (P5), ibuprofen and fenofibrate in June and caffeine in May. In the Barra Grande de Baixo stream, the highest concentrations of caffeine (10.659 mg. L⁻¹) and ibuprofen (2.993 mg. L⁻¹) were detected at the point of release of treated sewage (P10), in June. The highest concentration of fenofibrate (1,776 mg. L⁻¹) was detected at the point downstream of the launch (P11), also in June. The presence of sodium diclofenac was not detected at any point of collection of WWTP's or streams. The WWTP's efficiently removed the drugs, however, the detection of these microcontaminants in most of the monitoring points of the two streams, point to the importance of studies in Brazilian environmental matrices, as well as the treatment of advanced effluents for their total removal.

Keywords: Microcontaminants. Drugs. Domestic effluents. Gas Chromatography.

Lista de Figuras

Figura 1.1. Distribuição do lançamento de esgoto no rio Bauru e seus afluentes	5
Figura 3.1. Entrada dos microcontaminantes por diferentes locais no ambiente aquático ...	9
Figura 3.2. Rota de contaminação dos fármacos	10
Figura 3.3. Ilustração de um cartucho utilizado no SPE	23
Figura 3.4. Esquema de um equipamento de GC-MS/MS	24
Figura 4.1. Bacias hidrográficas do Ribeirão Água Parada, Rio Batalha, Rio Bauru e Ribeirão Campo Novo	29
Figura 4.2. Fluxograma do tratamento completo da ETE Candeia	31
Figura 4.3. Localização dos pontos de coleta no Córrego Pau D’alho	32
Figura 4.4. Fluxograma do tratamento completo da ETE Tibiriçá	33
Figura 4.5. Localização dos pontos de coleta no Córrego Sossego	34
Figura 4.6. Ponto de coleta (P1) a montante do córrego Pau D’alho	35
Figura 4.7. Ponto de coleta (P2) a montante do córrego Monte Belo	35
Figura 4.8. Ponto de coleta do esgoto bruto (P3) da Estação de tratamento de Esgoto de Candeia	36
Figura 4.9. Ponto de coleta do efluente tratado (P4) da Estação de tratamento de Esgoto de Candeia	36
Figura 4.10. Ponto de coleta (P5) de lançamento no Córrego Pau D’alho	37
Figura 4.11. Ponto de coleta (P6) a Jusante do lançamento no Córrego Pau D’alho	37
Figura 4.12. Ponto de coleta (P7) a montante do Córrego Sossego	37
Figura 4.13. Ponto de coleta do esgoto bruto (P8) da Estação de tratamento de Esgoto de Tibiriçá	38
Figura 4.14. Ponto de coleta do efluente tratado (P9) da Estação de tratamento de Esgoto de Tibiriçá	38
Figura 4.15. Ponto de coleta (P10) de lançamento no Córrego Sossego	39
Figura 4.16. Ponto de coleta (P11) a Jusante do lançamento no Córrego Sossego	39
Figura 4.17. Fluxograma da metodologia empregada para extração dos contaminantes ...	41
Figura 5.1. Curva analítica do Ibuprofeno	44
Figura 5.2. Curva analítica da Cafeína	45
Figura 5.3. Curva analítica do Diclofenaco de Sódio	45
Figura 5.4. Curva analítica do Fenofibrato	46
Figura 5.5. Precipitação média e Temperaturas máx. e mín. no período de coleta.	51

Lista de Tabelas

Tabela 3.1. Alguns fármacos e suas respectivas subclasses.....	11
Tabela 3.2 Propriedades físicas e químicas dos analitos estudados.....	11
Tabela 3.3. Valores de CL ₅₀ e concentração efetiva média (CE ₅₀) obtidos para fármacos em testes de toxicidade aguda e crônica	15
Tabela 3.4. Toxicidade dos fibratos (Benzafibrato, Clorifibrato e Fenofibrato) em organismos aquáticos	16
Tabela 3.5. Excreção metabólica de fármacos comumente encontrada em esgotos.....	20
Tabela 3.6. Métodos utilizados na determinação de fármacos no ambiente aquático	23
Tabela 3.7. Principais trabalhos sobre a presença de fármacos na literatura nacional.	26
Tabela 4.1. Descrição dos pontos de amostragem no córrego Pau D’alho	32
Tabela 4.2. Descrição dos pontos de amostragem no córrego Barra Grande de Baixo	33
Tabela 4.3. Condições cromatográficas para a metodologia de GC-MS/MS.....	42
Tabela 5.1. Curvas analíticas, coeficientes de correlação e sensibilidade	46
Tabela 5.2. Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ) dos fármacos.....	47
Tabela 5.3. Valores de pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos e oxigênio dissolvido no período de março e abril nos pontos de coleta do córrego Pau D’Alho.....	48
Tabela 5.4. Valores de pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos e oxigênio dissolvido no período de março e abril nos pontos de coleta do córrego Barra Grande de Baixo	49
Tabela 5.5. Valores de ibuprofeno (IBU) e cafeína (CAF) em mg. L ⁻¹ do período de março e abril nos pontos de coleta esgoto bruto (P3) e esgoto tratado (P4) da ETE Candeia.....	53
Tabela 5.6. Valores de ibuprofeno (IBU), cafeína (CAF) em mg. L ⁻¹ do período de março e abril nos pontos de coleta do córrego Pau D’Alho	55
Tabela 5.7. Valores de ibuprofeno (IBU) e cafeína (CAF) em mg. L ⁻¹ do período de março e abril nos pontos de coleta esgoto bruto (P8) e esgoto tratado (P9) da ETE Tibiriçá	57
Tabela 5.8. Valores de ibuprofeno (IBU), cafeína (CAF) em mg. L ⁻¹ do período de março e abril nos pontos de coleta do córrego Barra Grande de Baixo	59

Sumário

RESUMO	VI
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 GENERALIDADES.....	1
1.2 JUSTIFICATIVA.....	3
2 OBJETIVOS.....	6
2.1 OBJETIVO GERAL.....	6
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1 CONTAMINANTES EMERGENTES	7
3.2 CONTAMINAÇÃO POR FÁRMACOS.....	9
3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS FÁRMACOS	10
3.3.1 <i>Ibuprofeno</i>	12
3.3.2 <i>Cafeína</i>	12
3.3.3 <i>Diclofenaco</i>	13
3.3.4 <i>Fenofibrato</i>	13
3.4 EFEITOS ECOTOXICOLÓGICOS E A SAÚDE HUMANA ASSOCIADOS A FÁRMACOS	14
3.5 GESTÃO DOS RESÍDUOS FARMACOLÓGICOS.....	17
3.6 REMOÇÃO DE FÁRMACOS NA ESTAÇÃO DE TRATAMENTO DE ESGOTO (ETE).....	19
3.7 TÉCNICAS DE EXTRAÇÃO DE MICROCONTAMINANTES EM ÁGUA.....	21
3.7.1 <i>Extração em fase sólida (SPE)</i>	22
3.8 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DE MICROCONTAMINANTES EM ÁGUA.....	23
3.8.1 <i>Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)</i>	24
3.8.2 <i>Validação</i>	25
3.9 PRINCIPAIS TRABALHOS NA LITERATURA NACIONAL	25
4 MATERIAIS E MÉTODO	28
4.1 ÁREA DE ESTUDO	28
4.1.1 <i>Estação de tratamento de esgoto Candeia</i>	30
4.1.2 <i>Estação de tratamento de esgoto Tibiriçá</i>	32
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PONTOS DE COLETA	34

4.3	PADRÕES E REAGENTES	40
4.4	PREPARO DAS AMOSTRAS	40
4.4.1	<i>Extração do contaminantes nas amostras de esgoto e de água superficial.....</i>	40
4.5	ANÁLISE CROMATOGRÁFICA.....	42
4.6	PARÂMETROS DE MÉRITO.....	43
4.6.1	<i>Curva analítica, Linearidade e Sensibilidade.....</i>	43
4.6.2	<i>Limite de Detecção e Quantificação.....</i>	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1	VALIDAÇÃO DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO.....	44
5.1.1	<i>Curva analítica, Linearidade e Sensibilidade.....</i>	44
5.1.2	<i>Limites de Detecção e Quantificação.....</i>	46
5.2	QUALIDADE DA ÁGUA DOS CÓRREGOS ESTUDADOS.....	47
5.2.1	<i>Córrego Pau D'Alho.....</i>	48
5.2.2	<i>Córrego Barra Grande de Baixo.....</i>	49
5.3	CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO.....	50
5.3.1	<i>Geologia.....</i>	50
5.3.2	<i>Balanço de precipitação e temperatura.....</i>	50
5.4	DETERMINAÇÃO DOS FÁRMACOS NA ÁREA DE ESTUDO.....	52
5.4.1	<i>ETE Candeia- Tratamento secundário</i>	53
5.4.2	<i>Córrego Pau D'Alho.....</i>	55
5.4.3	<i>ETE Tibiriçá- Tratamento primário</i>	57
5.4.4	<i>Córrego Barra Grande de Baixo.....</i>	59
6	CONCLUSÕES	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 GENERALIDADES

Os fármacos constituem juntamente com outros produtos como os de higiene pessoal, defensivos agrícolas e aditivos complementares a classe de produtos emergentes que contaminam o meio ambiente (CASTRO, 2017).

Os fármacos são compostos ativos complexos desenvolvidos com o objetivo de promover efeitos biológicos específicos nos organismos. Podem ser utilizados por via oral, com injeções ou através de aplicação tópica. Após a entrada no organismo, essas substâncias são absorvidas, distribuídas, metabolizadas, e excretadas nas fezes e urina (JIANG et al., 2013).

Por serem largamente utilizados em diversas áreas como a medicina, indústria, pecuária, aquacultura e no cotidiano da vida humana, estão se tornando onipresentes nos ambientes devido às suas extensas aplicações. As estações convencionais de tratamento, tanto de água como de esgoto, não têm no seu protocolo de ação a remoção destas substâncias (WANG; WANG, 2016).

Na classe de contaminantes emergentes, estão incluídos os fármacos de diversas classes (ex.: analgésicos; antibióticos; reguladores lipídicos; anti-inflamatórios; hormônios sintéticos); bem como substâncias utilizadas em produtos de limpeza e higiene pessoal, compostos aplicados na produção de resinas e plásticos, além de hormônios naturais e outros. No que tange a entrada desses contaminantes no meio ambiente, os produtos de higiene pessoal não estão sujeitos a alterações metabólicas, sendo inserido ao meio de forma inalterada, diferente do que ocorre na maioria dos fármacos (TERNES, 2004).

Contaminantes emergentes com ocorrência no ambiente em concentrações na ordem de microgramas por litro ($\mu\text{g. L}^{-1}$) ou inferiores, podem também ser denominados de microcontaminantes ou micropoluentes (ACHINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; CASTRO, 2017).

Devido aos efeitos benéficos à saúde, é esperado um aumento no consumo dos fármacos, conseqüentemente, podendo resultar na ampliação da sua ocorrência no ambiente. Diferentemente do que acontece com outros micropoluentes, como pesticidas e poluentes industriais, cuja concentração tenderão a diminuir devido a restrições legais (TAMBOSI et al., 2010).

Esses contaminantes podem ser introduzidos no ambiente por vias diretas e indiretas de acordo com o estudo de Mompelat et al. (2009). Em termos simples, esses produtos podem entrar na água superficial através de descarga direta na água superficial por indústrias, hospitais, residências e estações de tratamento de águas residuais e através de escoamento de terra em caso de bio-sólidos espalhados em terras agrícolas, que podem alcançar a água subterrânea por lixiviação ou filtração. Sendo as vias de lançamento de esgoto doméstico bruto e de efluentes tratados de estações de tratamento de esgoto, as principais fontes de entrada dos microcontaminantes no meio ambiente (SODRÉ, 2010; DI CARRO, 2010).

Diversas pesquisas mostraram que esses produtos ocorreram em águas superficiais com a concentração variando de ng. L^{-1} a mg. L^{-1} (CALAMARI et al., 2003; HUERTA-FONTELA et al., 2011; WU et al., 2015; ROBERTS et al., 2016), na água subterrânea no nível de concentração de ng. L^{-1} a mg. L^{-1} (CABEZA et al., 2012; LÓPEZ-SERNA et al., 2013), no sedimento com a concentração atingindo mg. Kg^{-1} (RICHARDSON et al., 2005) e no solo atingindo mg. kg^{-1} (KARNJANAPIBOONWONG et al., 2011).

Os ambientes aquáticos, tais como as águas superficiais, águas subterrâneas e águas para consumo, são os principais locais afetados pela poluição por microcontaminantes.

Na literatura internacional, estudos realizados em outros países descrevem a ocorrência de fármacos nessas matrizes ambientais, vide por exemplo, Miège et al. (2008, 2009), Tambosi et al. (2010), Castro (2017), entre outros. No país, Achino, Brandt, Chernicharo (2013) apresentam estudos acerca do tema, destacando, fármacos presentes em esgoto sanitário, efluentes de ETE e águas superficiais. Essas pesquisas demonstram grande variabilidade na ocorrência dos fármacos no esgoto sanitário bruto e tratado, o que possivelmente pode ser explicado pelo padrão de consumo diferenciado dessas substâncias.

Diferentes países e regiões apresentam características bem distintas em termos de processos de tratamento de esgoto, prevalência de doenças, de hábitos culturais ou até de restrições relacionadas ao mercado farmacêutico (ZUCCATO et al., 2006).

1.2 JUSTIFICATIVA

Consome-se mundialmente um grande número de compostos farmacêuticos de diferentes classes. Após a administração, esses compostos são parcialmente metabolizados e excretados na urina e fezes e, posteriormente, entram nas estações de tratamento de esgoto (ETE's), onde são tratadas em conjunto com outros constituintes orgânicos e inorgânicos contidos em águas residuais.

No entanto, tem sido demonstrado que alguns destes compostos farmacêuticos, presentes em concentração-traço (ng. L^{-1}), não são totalmente removidos durante o tratamento e, como resultado, podem ser observados nos efluentes das ETE's, águas superficiais e, menos frequentemente, nas águas subterrâneas e água potável (TAMBOSI et al., 2010). Conforme exposto por Achino, Brandt, Chernicharo (2013), a ocorrência de fármacos em cursos d'água constitui ameaça potencial aos organismos aquáticos e à saúde pública.

Segundo os autores supracitados, o monitoramento no ambiente desses micropoluentes vem recebendo grande interesse da comunidade científica desde o fim da década de 1970 (HIGNITE; AZARNOFF, 1977; AHERNE; ENGLISH; MARKS, 1985), especialmente devido ao reconhecimento dos seus efeitos, tais como: genotoxicidade, toxicidade aquática, perturbação endócrina em animais selvagens, seleção de bactérias patogênicas resistentes, entre outros (HALLING-SØRENSEN et al., 1998; KOLPIN et al., 2002; SNYDER et al., 2003; NAKADA et al., 2006; TAN et al., 2007; KÜMMERER, 2010).

A literatura nacional e internacional mostra que os esgotos domésticos representam uma importante rota de contaminação dos ambientes aquáticos, e que apenas um pequeno grupo de tais compostos é removido de forma satisfatória nos sistemas de tratamento de esgoto ditos convencionais, que empregam processos biológicos. Em geral, a remoção nas unidades da ETE depende fortemente das configurações dos sistemas de tratamento, das condições operacionais aplicadas às unidades de tratamento e das propriedades físico-químicas das moléculas dos fármacos,

A ausência de parâmetros destas substâncias nas exigências de tratamento e critérios mínimos para lançamento de efluentes, ou mesmo critérios de concentrações aceitáveis nos padrões de potabilidade faz com que as ETA's e ETE's não sejam estruturadas para remoção destas substâncias.

Diferente do que é observado em países desenvolvidos, como Estados Unidos e alguns países da Europa, há poucos estudos referentes a avaliação da qualidade das águas no que se refere a micropoluentes no Brasil (BOGER et al., 2015). Dentro deste contexto, o estudo do potencial de contaminação de fármacos nas matrizes ambientais, assim como das suas fontes geradoras, constitui um tema importante e necessário para pesquisa e sociedade.

A cidade de Bauru, no interior do estado de São Paulo, é de porte médio com cerca de 350.000 habitantes e com atividade econômica principal voltada para a prestação de serviços. Possui um polo industrial instalado prioritariamente nos distritos industriais. Seu abastecimento de água é feito tanto por manancial superficial (rio Batalha – da ordem de 40%) como por água subterrânea. Bauru é um dos municípios do estado de São Paulo que apresenta um dos piores índices de tratamento de esgoto sendo que a quase totalidade é lançada sem tratamento no rio Bauru e seus afluentes, conforme Figura 1.1.

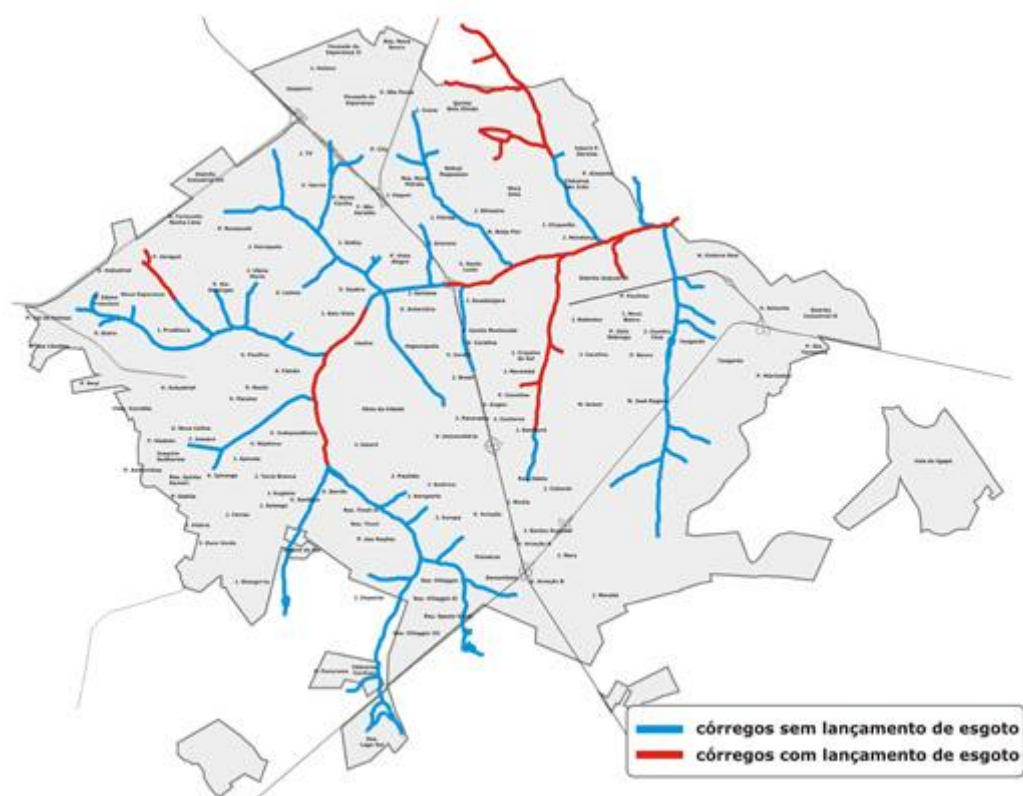
A cidade possui duas unidades de tratamento de esgoto em funcionamento, uma no distrito de Tibiriçá e, outra, ETE Candeia, localizada próximo ao bairro Gasparini, que atende o esgoto de 30.000 habitantes. Seus efluentes tratados são lançados nos córregos Barra Grande de Baixo e Pau D'Alho, respectivamente. Estes córregos são afluentes do Ribeirão Água Parada, que por sua vez é afluente do rio Batalha, pertencente a URGHI 16-Tietê- Batalha. Os residuais farmacológicos do esgoto no município de Bauru podem alcançar vários quilômetros das bacias em que percorre e ainda se somarem a contribuições de outros municípios, contribuindo, assim, para possível contaminação de rios e águas superficiais e para consumo.

Todas as classes de fármacos detectadas em efluentes de ETE e águas superficiais são consideradas um problema. Porém, a revisão da literatura aborda, frequentemente, as classes de analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, reguladores lipídicos, hormônios naturais e sintéticos e xenoestrogênios (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013). No presente trabalho foram avaliados dois anti-inflamatórios (ibuprofeno e diclofenaco de sódio), um regulador lipídico (fenofibrato) e a cafeína que pertence a um grupo de xantinas trimetiladas, substância utilizada na composição de analgésicos, além de ser amplamente consumida na dieta do ser humano (cafés, refrigerantes, chás e chocolate).

Mediante a relevância da contaminação eminente dos fármacos e suas consequências ao meio ambiente, seu não monitoramento e a ineficiente remoção dos mesmos juntamente com a situação precária de tratamento e lançamento de esgoto na

cidade de Bauru, fica clara a importância de um trabalho que avalie a presença destes compostos na região apresentada.

Figura 1.1. Distribuição do lançamento de esgoto no rio Bauru e seus afluentes.



Fonte: DAE BAURU (2020)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a contaminação por fármacos do esgoto sanitário de Bauru (SP) por meio da determinação da presença de quatro fármacos e capacidade de remoção destes nas Estações de Tratamento de Esgoto Candeia e Tibiriçá, bem como a presença nos seus córregos de lançamento, Pau D’alho e Barra Grande de Baixo, respectivamente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Validar os parâmetros de mérito para o método de extração (SPE) e quantificação (GC-MS) dos 4 contaminantes selecionados (ibuprofeno, cafeína, diclofenaco de sódio e fenofibrato).
- Avaliar a presença e variação da concentração dos fármacos estudados, aplicando os métodos validados, no efluente bruto e tratado da ETE Candeia e Tibiriçá, bem como em amostras de água superficial nos córregos Barra Grande de Baixo e Pau D’alho; e
- Analisar alguns parâmetros físico-químicos dos pontos amostrados, para avaliar a qualidade da água dos córregos estudados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Contaminantes emergentes

O termo contaminante emergente surgiu para definir compostos recentemente desenvolvidos (LAPWORTH et al., 2012) ou que já estavam presentes no meio ambiente por um longo tempo e só agora estão sendo relatados e, portanto, eles geralmente não são incluídos na legislação (MORAZ et al., 2007). Esses contaminantes incluem uma variedade de compostos, tais como produtos farmacêuticos, e produtos de cuidados pessoais (PPCPs), de regulação endócrina, produtos químicos, poluentes orgânicos persistentes (POPs), os nano materiais, entre outros (YAO et al., 2011).

A presença de contaminantes emergentes que atingem ambientes aquáticos tem sido um assunto crescente em relação a qualidade das águas (IDE et al., 2017). Dentro deste grupo de contaminantes, uma atenção especial tem sido dada aos fármacos, os quais são permanentemente liberados no ambiente, por meio das águas cinzas (derivadas dos chuveiros, lavatórios e lavanderias), águas negras (excretas de indivíduos que podem conter medicamentos) e descarte, nas instalações sanitárias, de medicamentos não usados ou com prazos de validade expirados (AQUINO; BRAUDT; CHERNICHARO, 2013).

A água contém componentes variados que lhe são conferidos pelos ambientes de origem (REBOUÇAS, 2006) e a determinação de sua qualidade é representada por um conjunto de características, de naturezas químicas, físicas e biológicas. Sendo um recurso indispensável, foram institucionalizadas restrições legais de uso para a sua proteção. Assim, as características físicas e químicas da água devem ser mantidas dentro de certos limites, os quais são representados por padrões, valores orientadores da qualidade de água, dos sedimentos e da biota (CONAMA, 2005; BRASIL, 2004).

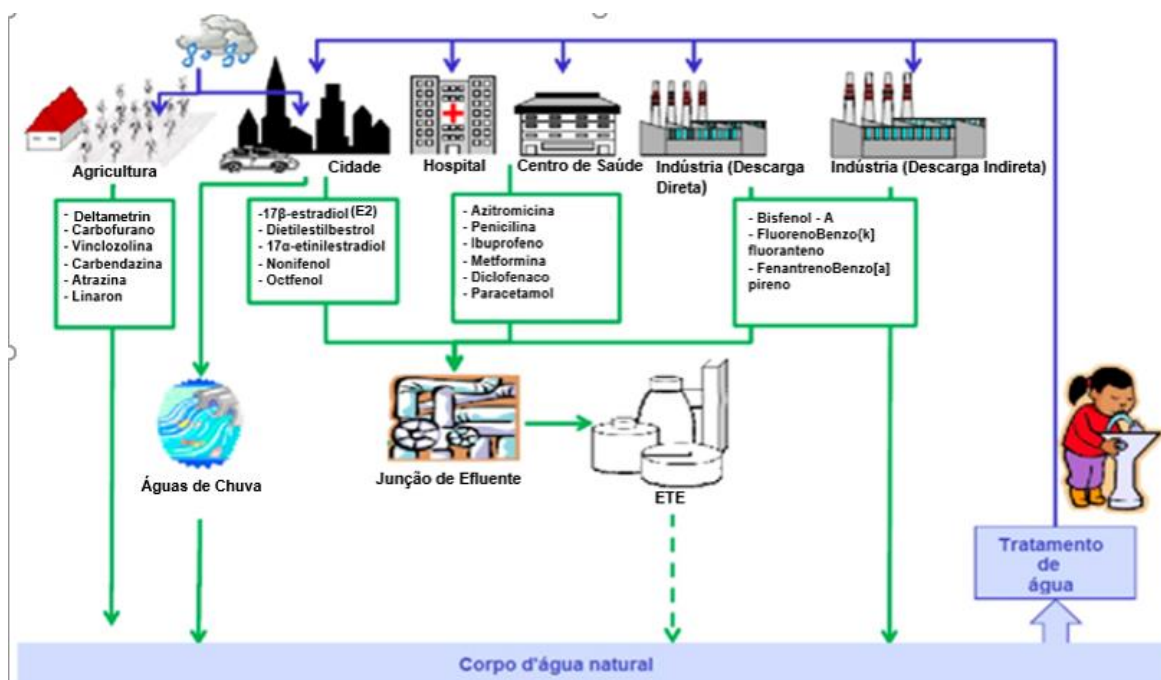
Apesar dos microcontaminantes estarem presentes no ambiente em concentrações traços ($\mu\text{g. L}^{-1}$ e ng. L^{-1}), alguns possuem características e propriedades que os tornam recalcitrantes do ponto de vista prático de gestão de recursos hídricos. Assim, alguns compostos não são facilmente degradados no meio ambiente e podem acumular-se em

determinados compartimentos como sedimentos ou serem transportados por longas distâncias a partir das suas fontes originais, se dispersando nos recursos hídricos e causando danos aos organismos eventualmente expostos (DAMSTRA et al., 2002).

A Figura 3.1 mostra as principais vias de contaminação dos corpos hídricos, identifica a presença dos microcontaminantes mais abundantes no meio ambiente, atrelando-os ao local de despejo. Esse fluxograma ilustra o fato de que microcontaminantes estão presentes em concentrações distintas a depender do ponto emissor da poluição. Por exemplo, o efluente agrícola é mais rico em agrotóxicos e pesticidas, já o industrial é rico em metais, enquanto que o efluente de hospitais possui em maior quantidade de fármacos. A identificação e caracterização dos efluentes destes locais se tornam cada vez mais importantes para um tratamento específico dos microcontaminantes antes de atingirem os corpos d'água (MULDER et al., 2015).

Conforme exposto por Castro (2017), inúmeros estudos recentes vêm abordando a ocorrência dos microcontaminantes em diversos tipos de matrizes ambientais contaminadas. Dentre esses se inclui as águas para o consumo, as águas subterrâneas e afluentes e efluentes de estações de tratamento de esgoto. Esses trabalhos mostraram que há uma gama de microcontaminante em concentrações variadas presentes nessas diferentes matrizes ambientais (LUO et al., 2014).

Figura 3.1. Entrada dos microcontaminantes por diferentes locais no ambiente aquático.



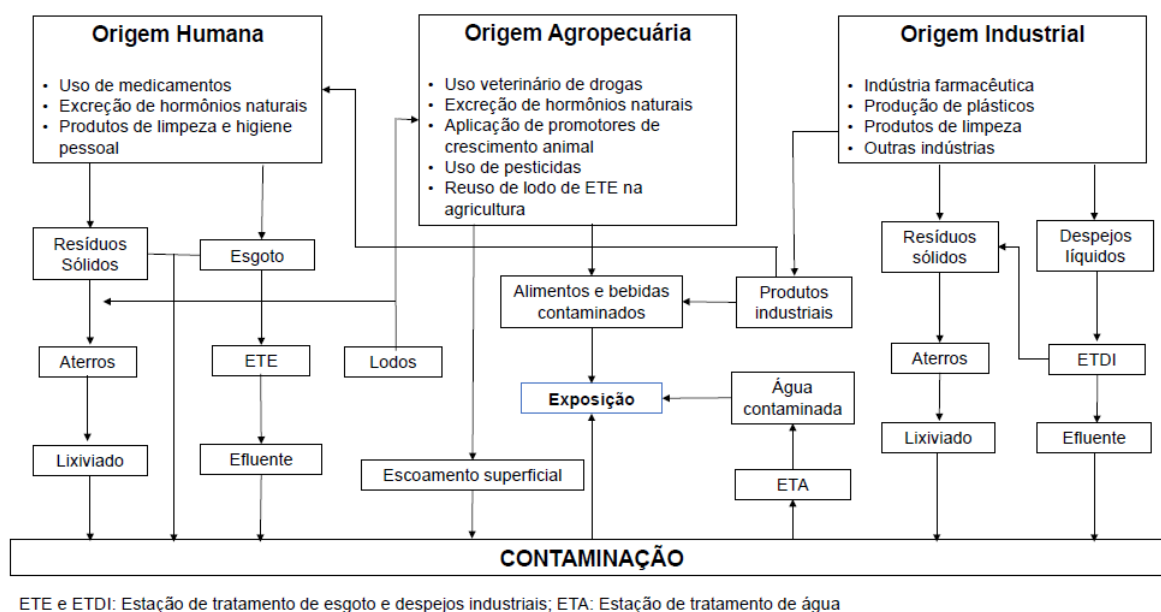
Fonte: CASTRO (2017).

3.2 Contaminação por fármacos

O Brasil é um dos países com maior consumo de produtos farmacêuticos do mundo (CAMPANHA et al., 2015), com consumo médio anual per capita estimado de 15 g, podendo ser de três a dez vezes maior que em países industrializados (BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI, 2018).

Segundo dados do Conselho Nacional de Saúde (2005), para cada 3.300 habitantes no Brasil existe uma farmácia. A facilidade de acesso aos medicamentos, juntamente com uma cultura de automedicação e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde, promovem um aumento no consumo (muitas vezes indevido) da população nacional.

Na Figura 3.2 estão representadas as diferentes rotas de exposição humana aos fármacos, sendo destacado as principais matrizes ambientais em que esses compostos podem ser encontrados. A presença desses compostos no ambiente aquático implica elevada preocupação para o ecossistema e principalmente para a saúde humana.

Figura 3.2. Rota de contaminação dos fármacos.

Fonte: ACHINO, BRANDT, CHERNICHARO (2013).

3.3 Caracterização dos fármacos

Os fármacos detectados com mais frequência em ambientes aquáticos são classificados como anti-inflamatórios não esteroides (16%), antibióticos (15%), reguladores lipídicos (12%) e hormônios sintéticos (9%), que somados perfazem 52% dos 134 artigos publicados entre 1997 e 2009 sobre a ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos. (SANTOS et al., 2010).

Dentre os fármacos mais encontrados em ambientes aquáticos, na classe dos anti-inflamatórios, pode-se destacar o ibuprofeno e o diclofenaco. Com relação aos reguladores lipídicos o bezafibrato é o medicamento mais versado na literatura. Para os antibióticos, devido à grande variedade dessas substâncias, têm-se como os mais comumente encontrados nos ambientes aquáticos as penicilinas, as tetraciclina, as sulfonamidas e as fluoroquinolonas (SANTOS et al., 2010). A Tabela 3.1 mostra alguns fármacos encontrados no ambiente aquático e suas respectivas subclasses.

Tabela 3.1. Alguns fármacos e suas respectivas subclasses.

Substância	Subclasse
Atenozol	Anti-hipertensivo
Azitromicina	Antibióticos
Tetraciclina	
Sulfonamida	
Fluoroquinolona	
Trimetoprima	
Penicilina	Anti-inflamatórios
Diclofenaco	
Ibuprofeno	
Naproxeno	
Metformina	Antihiperglicêmico
Bezafibrato	Antilipêmico
Genfibrozila	
Miconazol	
Cimetidina	Antiulceroso
Fluconazol	

Fonte: CASTRO (2017).

A seguir são apresentadas na Tabela 3.2 algumas características e propriedades dos fármacos estudados neste trabalho.

Tabela 3.2. Propriedades físicas e químicas dos analitos estudados.

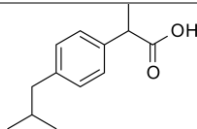
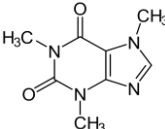
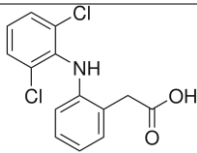
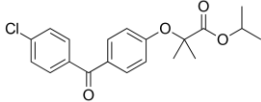
Composto	Classificação	Estrutura	Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Solubilidade em H ₂ O a 25°C (mg. L ⁻¹)	T _{1/2}
Ibuprofeno	Anti-inflamatório		206.33	21.0	20 dias
Cafeína	Analgésico		194.19	2,1x 10 ⁴	20h

Tabela 3.2. Propriedades físicas e químicas dos analitos estudados (Continuação).

Diclofenaco	Anti-inflamatório		296.15	2.3	8 dias
Fenofibrato	Regulador lipídico		360.83	0.42	22h

Fonte: TOXNET (2019).

3.3.1 *Ibuprofeno*

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE), comumente vendido sem prescrição médica. É um medicamento indicado para redução da febre e para alívio das dores em geral. É a terceira droga mais utilizada no mundo, todavia no Brasil seu consumo não é muito elevado (WEIGEL et al., 2004; RAIMUNDO, 2007).

O ibuprofeno é um dos fármacos mais detectados em água de rios. Tem mostrado propriedades antimicrobianas (HALLING-SERENSEN et al., 1998), as quais podem induzir anomalias em organismos aquáticos, observadas com o desenvolvimento e alterações cardíacas.

3.3.2 *Cafeína*

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina), é classificada como a droga mais consumida do mundo, seu consumo médio global é de cerca de 70 mg por pessoa por dia, mas varia em diferentes países (BUERGE, 2003). Geralmente é empregada como estimulante comumente encontrado em café, chá, refrigerantes e chocolates, sendo também presente na composição de diversos medicamentos e moderadores de apetite. Uma xícara de café forte, em poucos minutos, pode produzir um aumento da acuidade mental e sensorial, além de elevar o nível de energia, tornando a pessoa mais alerta e proporcionando bem-estar.

Apresenta alta solubilidade, baixo coeficiente de partição octanol-água e volatilidade pouco significativa, dessa forma é esperado uma elevada persistência deste composto na coluna d'água. (MISUKAWA, 2016)

Devido as propriedades físicas e químicas e ao elevado consumo, a cafeína tem sido empregada como traçador antrópico para ecossistemas aquáticos. Porém, não há como

precisar se o residual de cafeína encontrado nas matrizes ambientais é proveniente do consumo ou descarte de bebidas e alimentos ou de medicamentos, pois a estrutura química para sua identificação e quantificação é a mesma para ambos os casos.

Segundo dados da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (EMBRAPA) o brasileiro consome aproximadamente 81 litros/habitante/ano de café. Considerando que Bauru tem aproximadamente 350 mil habitantes, há o consumo de 75.600 litros/dia de café.

3.3.3 *Diclofenaco*

O diclofenaco é um fármaco com propriedades anti-inflamatória, antirreumática e analgésica, possuindo baixa solubilidade e rápida absorção. Devido a sua ampla diversidade de aplicação, constitui um dos fármacos mais consumido no Brasil e, por conseguinte, a probabilidade de introdução no meio ambiente é elevada. O Diclofenaco pode estar na forma de um sal de potássio (K) ou de Sódio (Na). É comercializado como Voltaren® e Cataflan®. O diclofenaco de sódio é o estudado neste trabalho.

Segundo Ternes (1998), 15% do Diclofenaco ingerido sai inalterado e o restante é absorvido e metabolizado pelo corpo humano e quando chega ao meio ambiente é facilmente foto degradado, não sendo persistente.

3.3.4 *Fenofibrato*

O fenofibrato é um medicamento que reduz os níveis de colesterol e de triglicerídeos do sangue. É uma pré-droga rapidamente hidrolisada em sua forma farmacologicamente ativa, o ácido fenofibrico. Segundo informações disponíveis na bula após administração oral, 60% a 93% da dose de fenofibrato é excretada pelos rins em até 6 dias, sendo a maior parte excretada nos primeiros 2 dias, principalmente na forma de ácido fenofibrico e seu conjugado glucuronado. Cerca de 5% a 25% da dose é excretada pelas fezes. E o tempo de meia vida é de 20 a 22 horas.

No geral existem dois grupos de drogas antilipidêmicas, as estatinas e os fibratos, sendo este último o grupo detectado com maior frequência em ambientes aquáticos (FENT; WESTON; CAMINADA, 2006).

3.4 Efeitos ecotoxicológicos e a saúde humana associados a fármacos

Os compostos farmacológicos quando colocados indevidamente em sistemas sanitários podem percorrer dois caminhos: 1) sistemas de esgotos e 2) infiltração no solo através de fossas sépticas (fossas negras, rudimentares ou mal construídas). Caso estes não sejam eficazmente degradados ou eliminados durante o tratamento de águas residuais, podem atingir o solo, águas superficiais e subterrâneas, podendo estar presentes na água potável. Estes compostos podem também ser lançados no meio hídrico sem ser submetido a qualquer tratamento prévio, através da deposição voluntária ou incorreta de medicamentos que se encontrem fora do prazo de validade ou que não sejam utilizáveis.

Fármacos residuais têm sido encontrados em águas superficiais, águas subterrâneas, águas potáveis e em ETA's (BILA e DEZOTTI, 2003; SANTOS et al., 2010). Dados de monitoramento ambiental realizados no Brasil (LIMA et al., 2017) indicam que fármacos são encontrados em mananciais superficiais, principalmente aqueles pouco preservados, em concentrações que variam de dezenas a centenas de nanogramas por litro (ng. L⁻¹).

Os fármacos, em sua maioria, são biologicamente ativos e muito solúveis em água, conferindo-lhes como característica uma baixa biodegradabilidade; resultando, na maioria dos casos, como destino final os corpos hídricos (JIANG et al., 2013).

Diferente dos outros microcontaminantes, cujas concentrações no meio ambiente tenderão a diminuir devido às legislações específicas, é esperado que a concentração de fármacos e produtos de higiene pessoal aumente, uma vez que seus efeitos são extremamente benéficos à saúde e sua utilização se torna indispensável para muitos casos. Assim, a grande preocupação em relação a esses contaminantes não é sua toxicidade aguda, mas sim sua toxicidade crônica e sua forte presença no ambiente aquático, (VIRKUTYTE et al., 2010).

A divergência principal no caso dos fármacos é se há evidências significativas de que tais compostos podem causar efeitos danosos em humanos e outros animais e se há níveis suficientes dessas substâncias no meio ambiente para gerar tais consequências.

Nesse sentido, Bila e Dezotti (2003) demonstraram interferência a níveis de tanto ao nível da célula, órgão, organismo, população ou mesmo do próprio ecossistema associados que a presença de fármacos residuais no meio ambiente.

Testes de toxicidade aguda e crônica são amplamente utilizados para avaliar os efeitos de substâncias sobre os organismos no ambiente aquático (COSTA et al., 2008; FERRARI

et al., 2003; ISIDORI et al., 2005). Os testes de toxicidade aguda são utilizados para medir os efeitos de agentes tóxicos sobre espécies aquáticas durante um curto período de tempo em relação ao período de vida do organismo-teste e permitem a determinação de valores de concentração efetiva média (CE₅₀) e concentração letal média (CL₅₀). Já, os testes de toxicidade crônica são realizados para medir os efeitos de substâncias químicas em espécies aquáticas por um período que pode abranger parte do ciclo de vida do organismo-teste ou todo esse ciclo, e os seus resultados são geralmente expressos como concentração de efeito não observado (CENO) ou concentração de efeito observado (CEO), mas também como CE₅₀ (COSTA et al., 2008).

Em relação aos fármacos estudados nesse trabalho (ibuprofeno, cafeína, diclofenaco e fenofibrato), a literatura apresenta testes de toxicidade aquática, agudos e crônicos que são geralmente empregados para avaliar o potencial tóxico da classe desses fármacos com organismos teste distintos. Na Tabela 3.3 estão representados alguns testes de toxicidade para dois fármacos estudados neste trabalho, diclofenaco e ibuprofeno.

Tabela 3.3. Valores de CL₅₀ e concentração efetiva média (CE₅₀) obtidos para fármacos em testes de toxicidade aguda e crônica.

Organismo/Teste	Efeito	Classe	Fármacos	Concentração (mg. L ⁻¹)	Referência
Teste de toxicidade aguda					
<i>Atyaephyra desmarestii</i>	CL ₅₀ em 96h	Anti-inflamatório/analgésico	Diclofenaco Ibuprofeno	6,4 10,1	Nieto et al. (2016)
<i>Desmodemus subspicatus</i>	CE ₅₀ para inibição da taxa de crescimento	Anti-inflamatório/analgésico	Ibuprofeno Diclofenaco	315,0 72,0	Cleuvers (2003)
Teste de toxicidade crônica					
<i>Brachionus calyciflorus</i>	Alteração da reprodução após 48h	Anti-inflamatório	Diclofenaco	CENO 0,012 CEO 0,025	Ferrari et al. (2003)
<i>Ceriodaphnia Dúbia</i>	Inibição da reprodução após sete dias			CENO 0,001 CEO 0,002	

CENO: concentração de efeito não observado; CEO: concentração de efeito observado.

Fonte: Adaptado de (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

Para cafeína, a literatura técnica considera como um marcador de contaminação por fármacos e impacto aquático. Seus efeitos variam muito de um indivíduo para o outro, dependendo de fatores como: concentração, frequência de consumo, massa corpórea e sensibilidade. (ABIC, 2018). De acordo com Heckman et al. (2011), efeitos negativos da cafeína geralmente são alterações de sono, dores de cabeça, problemas cardíacos, ansiedade e náuseas.

Entre os testes de toxicidade recomendando pela OMS (2011) para uma avaliação toxicológica, está o teste de genotoxicidade. Um ensaio utilizado para este teste é o ensaio cometa, que avalia lesões genômicas. Células com o DNA danificado apresentam o formato de um cometa quando colocadas em agarose e submetidas à eletroforese (TICE et al., 2000). A cafeína ao ser testada induziu danos no DNA de eritrócitos do peixe *Prochilodus lineatus*, e o aumento do dano foi proporcional à concentração do fármaco (SANTOS-SILVA; MONTAGNER; MARTINEZ, 2018).

Em relação ao fenofibrato, Lourenço (2014) analisou o risco ambiental associado à presença de anti-dislipidêmicos em águas, mais especificadamente os fibratos (Tabela 3.4). Todos os fármacos avaliados, inclusive o fenofibrato, foram encontrados em concentrações na ordem dos ng. L^{-1} ou $\mu\text{g. L}^{-1}$, concluindo que a estas concentrações eles podem representar uma ameaça para organismos não-alvo, principalmente a nível crônico.

Tabela 3.4. Toxicidade dos fibratos (benzafibrato, clorifibrato e fenofibrato) em organismos aquáticos.

Organismo	Parâmetro Toxicológico	Concentração de Ecotoxicidade	Referência
<i>Danio rerio</i> (Peixe Zebra)	Diminuição do corpo da larva e alterações de outras características morfológicas	Quando exposto a concentrações entre os $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ e 1 mg.L^{-1} de Clofibrato	Santos et al. (2010) Madureira et al. (2011)
	As larvas apresentam comportamento letárgico		
<i>Danio rerio</i> (Peixe Zebra) e vários anfíbios	Interrupção do desenvolvimento embrionário devido à inibição da diferenciação celular	Concentrações na ordem dos μM são suficientes	

Fonte: Adaptado de (LOURENÇO, 2014)

Ponezzi et al. (2009) concluíram, por meio de resultados de ensaios de biodegradabilidade, que o fenofibrato é rapidamente reduzido a uma concentração próxima

de 200µg/mL em um período de 48 h e, abaixo desta concentração, permanece constante durante o período do ensaio (27 dias). Indica assim, que este fármaco possivelmente apresente baixa remoção ambiental com grande potencial de acumulação no ambiente aquático. Os resultados estão de acordo com o modelo de fugacidade desta molécula onde segundo as informações preditas o fenofibrato apresenta uma parcela de biodegradação em plantas de tratamento de efluentes < 1%. Segundo este mesmo modelo, mais de 90% deste composto pode ser encontrado no sedimento devido a sua baixa solubilidade.

A maioria dos ensaios ecotoxicológicos na área dos compostos farmacêuticos conclui que a presença dos compostos na água de abastecimento nas concentrações ambientais não tem consequências graves para a saúde humana. Entretanto, não são conhecidos os efeitos crônicos resultantes da exposição prolongada aos compostos. As principais considerações e limitações identificadas são: a concentração de risco para a saúde humana, avaliação da exposição e relação dose-resposta (KUMAR; XAGORARAKI, 2010).

Deveria ser feita uma avaliação toxicológica preliminar ou conjunta ao monitoramento químico para avaliar o risco ambiental de tais micropoluentes. Em geral, para investigar os riscos associados à presença de fármacos (ou de seus subprodutos) no ambiente, ensaios crônicos com elevada sensibilidade são os mais apropriados. Há dificuldade em aplicar testes no monitoramento de amostras ambientais devido à baixa disponibilidade de dados relacionados ao efeito crônico dos fármacos, tem em vista que nesse caso os efeitos se referem à exposição prolongada e a doses cumulativas do agente.

3.5 Gestão dos resíduos farmacológicos

Considerando que o foco da pesquisa não é sobre a gestão de resíduos farmacológicos, porém, sabendo da sua importância para um melhor entendimento a respeito de contaminação por fármacos, foi feita uma breve análise deste tema.

O descaso ou despreparo na questão do manejo de resíduos químico-farmacêuticos em muitos lugares do mundo leva a graves danos da natureza, podendo ter repercussões negativas à saúde humana e ambiental. Este fato tem motivado, por parte de vários países, o desenvolvimento de planos de gerenciamento seguros e sustentáveis dos diferentes resíduos gerados pela população, indústrias e diversas instituições. Por outro lado, o advento da globalização traz também necessidade de se estabelecer padrões aceitáveis no que diz respeito a questões ambientais (AFONSO et al., 2003).

As duas possibilidades de destinação para medicamentos em desuso são a reutilização e o descarte. Nos Estados Unidos, muitas farmácias recebem medicamentos vencidos ou em desuso. O custo monetário associado com essa atividade tem sido estimado em 2 bilhões de dólares por ano, excedendo o atual valor de mercado dos produtos. Parte desse custo tem sido atribuída ao consumo desenfreado de medicamentos (DAUGHTON, 2003).

Embora as exigências das normas da ANVISA ou do CONAMA, nº 306/04 e nº 358/2005, destinem-se somente aos geradores de resíduos, como a indústria, os hospitais, as farmácias, drogarias e afins, como responsáveis por sua correta destinação final, o Projeto Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) define também os consumidores como corresponsáveis pelos resíduos gerados. Além do problema da automedicação, o descarte dos fármacos em vasos sanitários ou ralos de pias, como muitas vezes ocorre com xaropes e outros líquidos, podem levar à contaminação da água, tanto em rios quanto em redes de abastecimento público.

Diversas pesquisas brasileiras vêm demonstrando a ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em efluentes de ETE e águas de rios (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

É de grande importância a implementação de um sistema de gerenciamento de resíduos provenientes de serviços de saúde e da comunidade, objetivando a redução de riscos à saúde imediata e ao meio ambiente.

Em relação ao gerenciamento e destinação final de medicamento, no Brasil, o Decreto 10.388/2020:

“Regulamenta o § 1º do **caput** do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores.” (BRASIL, 2020)

A norma dispõe sobre a estruturação, a implementação e a operacionalização do sistema de logística reversa de resíduo decorrente de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, e de suas embalagens, exclusivamente de uso humano, industrializados ou manipulados, após o descarte pelos consumidores. Inclui os medicamentos que estão em posse do consumidor, seja no domicílio ou em seu local de trabalho.

Esta regulamentação é de extrema importância e um ganho na questão do gerenciamento de resíduos farmacológicos, já que há pouco tempo não havia nenhuma regulamentação para o descarte destes medicamentos de uso doméstico, que normalmente eram feitos via descarga direta.

Em relação às boas práticas para gerenciamento de resíduos em serviços de saúde, continua vigorando a Resolução RDC nº 222/2018 da Anvisa.

Vários estados e municípios possuem legislação própria específica sobre o gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde, estabelecendo normas para a classificação, segregação, armazenamento, coleta, transporte e disposição final desses resíduos. Porém, as legislações em vigor não são claras e muitas vezes são conflitantes, provocando dúvidas e impossibilitando a adoção de normas práticas e eficazes em todo o país (GARCIA e ZANETTI-RAMOS, 2004).

A redução dos resíduos gerados é de caráter econômico, social e legal. Para que tais medidas possam vir a ser estabelecidas a iniciativa privada deve praticar ações de preservação e saúde ambiental adotando uma nova postura política de responsabilidade socioambiental. Os atores envolvidos nesta cadeia (produtores, agricultores, indústrias e a população em geral) devem buscar ter acesso às informações e tomada de medidas diretas de consumo consciente e descarte responsável.

3.6 Remoção de fármacos na Estação de Tratamento de Esgoto (ETE)

As concentrações de microcontaminantes em afluentes e efluentes de estações de tratamento de esgoto são significativamente distintas de um lugar para outro. Isso ocorre, principalmente, devido às questões culturais, de políticas públicas (principalmente referente ao descarte de resíduos), de padrão de consumo, as atividades agrícolas e industriais desempenhadas nesses locais e também ao tipo de tratamento empregado nas ETE's, atrelado à eficiência de remoção desses microcontaminantes por essas estações (JELIĆ et al., 2012).

Geralmente, os fármacos são absorvidos pelo organismo e estão sujeitos a reações metabólicas. Entretanto, uma quantidade significativa dessas substâncias originais e seus metabólitos são excretados na urina, fezes ou esterco animal, sendo frequentemente encontrados no esgoto doméstico. A taxa de excreção de cada fármaco desempenha um papel importante na introdução desses microcontaminantes no efluente sanitário, sendo que

uns apresentam maior taxa de excreção em relação a outros. A Tabela 3.5 apresenta as taxas de excreção de alguns fármacos comumente encontrados nos esgotos.

Tabela 3.5. Excreção metabólica de fármacos comumente encontrada em esgotos.

Taxa de excreção	Fármacos
Muito baixa (<5%)	Ácido acetilsalicílico, Carbamazepina, Gemfibrozil, Ibuprofeno
Baixa (6% a 39%)	Diclofenaco, Metoprolol, Sufametoxazol
Moderada (40% a 69%)	Benzafibrato, Trimetropima
Alta (>70%)	Amoxicilina, Ciprofloxacin, Tetraciclina

Fonte: CASTRO (2017).

Para os fármacos mais frequentemente detectados no esgoto, é de se esperar eficiências de remoção que variam de intermediária (20 a 80%) a baixa (<20%), a depender da capacidade de sorção dos microcontaminantes e dos parâmetros operacionais aplicados aos sistemas de tratamento, notadamente a idade do lodo e o TDH (Tempo de Detenção Hidráulica).

Atualmente vigora no Brasil a Portaria número 2914 do Ministério da Saúde de 12 de dezembro de 2011, incorporada na Portaria de Consolidação 5 de 2017, a qual estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Almeja atender as exigências desta portaria, as ETA's possuem programas rotineiros de monitoramento de parâmetros químicos e biológicos, mas não de monitoramentos para os microcontaminantes emergentes. Desta forma, a adequação da água natural aos padrões exigidos pela Portaria 2914 não assegura intrinsecamente que outras substâncias como os fármacos passíveis de causar danos à saúde, possam ainda estar presentes nas águas tratadas e servidas à população (PÁDUA et al., 2009).

As estações de tratamento de esgoto (ETE) empregam normalmente processos biológicos como principal tecnologia e, em poucos casos, utilizam técnicas complementares de tratamento. Dessa forma, as unidades da ETE são projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos e, eventualmente, nutrientes e microrganismos patogênicos, não objetivando especificamente a remoção de fármacos presentes no esgoto sanitário. Qualquer remoção desses compostos que possa ocorrer é fortuita e inerente ao processo de tratamento (USEPA, 2009).

Segundo Suárez et al. (2008), o conhecimento das características dos microcontaminantes é muito importante para a elucidação dos mecanismos de degradação

e transporte que ocorrem durante o tratamento de esgoto. Além disso, as condições operacionais e configurações das diversas unidades do tratamento podem influenciar nos mecanismos de sorção, fotodegradação, volatilização e transformações químicas e/ou biológicas dos compostos. Não obstante, são raras as pesquisas que relacionaram parâmetros operacionais e físico-químicos com a remoção dos fármacos em ETE.

No tratamento de esgoto, dois processos de remoção são geralmente importantes: adsorção em sólidos suspensos (lodo do esgoto) e biodegradação. A adsorção depende das características do fármaco (hidrofobicidade e interações eletrostáticas) e, dessa forma, conforme as características, o fármaco se agrega com partículas ou microrganismos (TAMBOSI, 2008). A determinação exata da taxa de biodegradação é extremamente difícil devido ao grande número de produtos de degradação formados. A sorção sobre as partículas do lodo pode representar uma rota importante para os poluentes em ETE e, conseqüentemente, no meio ambiente, principalmente quando o lodo dos tratamentos primário e secundário são despejados sobre o solo (CARBALLA et al., 2004).

A eficiência de remoção de fármacos em ETE é variável, pois o mesmo composto pode apresentar taxas de remoção distintas em diferentes ETE's. Heberer (2002), observou taxas de remoção em ETE da Alemanha para o diclofenaco de 17%, enquanto Ternes (1998) registrou para o mesmo composto no mesmo país uma taxa de eliminação de 69%. Em uma ETE no Estado do Rio de Janeiro, Stumpf et al. (1999), obteve taxas de remoção de 78% para naproxeno, 75% para diclofenaco e Ibuprofeno, 69% para cetoprofeno e 34% para ácido clorídrico.

A remoção de poluentes orgânicos persistentes, como os fármacos, na água e em efluentes, pode ser obtida utilizando-se tecnologias avançadas de tratamento, tais como Biorreatores com membranas, Processos Oxidativos Avançados e Adsorção em carvão ativado (TAMBOSI, 2008). A ausência de parâmetros destas substâncias nas exigências de tratamento e critérios mínimos para lançamento de efluentes, ou mesmo critérios de concentrações aceitáveis nos padrões de potabilidade faz com que as ETA's e ETE's não sejam estruturadas para remoção destas substâncias.

3.7 Técnicas de extração de microcontaminantes em água

A preparação das amostras, também conhecido como tratamento da amostra, extração e concentração dos analitos, limpeza dos extratos (clean-up), permite que a análise dos componentes de interesse se torne possível, sendo considerada uma parte integrante e

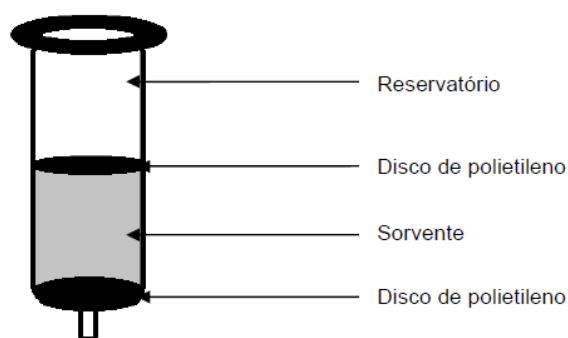
imprescindível no desenvolvimento do método para garantir a qualidade dos dados. A preparação da amostra tem como objetivo isolar o analito de interesse presente na matriz, eliminar ou minimizar a interferência de outros componentes da matriz e sobretudo nas análises de resíduos, nas quais os analitos se encontram em concentrações muito baixas, em nível de traços, $\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1} .

A técnica de preparo da amostra deve visar obtenção de resultados confiáveis e exatos, consumir quantidades mínimas de reagentes e solventes (JARDIM et al., 2010). As técnicas mais utilizadas para extração dos microcontaminantes em matrizes ambientais são: a extração líquido-líquido e a extração em fase sólida (SPE), sendo esta última utilizada neste trabalho.

3.7.1 Extração em fase sólida (SPE)

A extração em fase sólida tem sido uma das ferramentas mais empregadas para a extração e pré-concentração de analitos presentes em matrizes complexas. Esta técnica emprega sorventes recheados em cartuchos, nas formas de barril ou seringa (Figura 3.3). Um cartucho típico é formado por um tubo de polipropileno contendo cerca de 50 a 500 mg do material sorvente (suporte e fase), com 40-60 μm de tamanho de partícula, fixado no tubo através de dois filtros. Os procedimentos de SPE contêm geralmente 5 etapas: 1- ativação dos sítios ativos disponíveis no material sorvente; 2- condicionamento do sorvente com solvente adequado para ajustar as forças do solvente de eluição com o solvente da amostra; 3- introdução da amostra, para retenção do analito e às vezes de alguns interferentes; 4) limpeza do cartucho (clean-up) para retirar os interferentes; 5) eluição do(s) analito(s).

Dos sorventes disponíveis, os mais frequentemente utilizados na extração e concentração de fármacos e perturbadores endócrinos são os de C18, que consiste em cadeia alifática de 18 carbonos em suporte de sílica. Enquanto o florisil® (sílica de magnésio) é muito empregada em análise de pesticidas, no entanto este é o mais polar e assim poderá provocar adsorção irreversível do analito de interesse em sua superfície.

Figura 3.3. Ilustração de um cartucho utilizado no SPE.

Fonte: SCHNEIDER (2013)

3.8 Métodos para determinação de microcontaminantes em água

Para detecção de fármacos residuais em ambiente aquático na faixa de $\mu\text{g. L}^{-1}$ e ng. L^{-1} , os métodos descritos na literatura são baseados na extração em fase sólida, em alguns casos derivatização da substância ácida e subsequente determinação do derivado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, em inglês “*Gas Chromatography -Mass Spectrometry*” (GC-MS) ou cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas, em inglês “*High Performance Liquid Chromatography- Mass Spectrometry*” (HPLC-MS). A detecção por espectrometria de massas é usada para assegurar a identificação das substâncias estudadas. Também estão sendo estudados os métodos cromatográficos descritos acima acoplados a dois espectrômetros em série, denominados de HPLC-MS/MS e GC-MS/MS. A Tabela 3.6 apresenta as diferentes técnicas utilizadas na detecção de fármacos em amostras de ambientes aquáticos.

Tabela 3.6. Métodos utilizados na determinação de fármacos no ambiente aquático.

Método	Substâncias
HPLC-MS	Ácido salicílico, antiinflamatório, antipilêmicos, ácidos clofibríco, antibióticos, antipênicos,
HPLC-MS/MS	Antibióticos, analgésicos, antipênicos, antiinflamatórios, drogas psiquiátricas e antidiabéticas
GC-MS	Analgésicos, antiinflamatórios, antipênicos, anticonvulsivantes, estrogênios, ácido clofibríco
GC-MS/MS	Antiinflamatórios, anticonvulsivantes, ácido salicílico, ácido clofibríco, antipênicos, drogas psiquiátricas, histogêneos

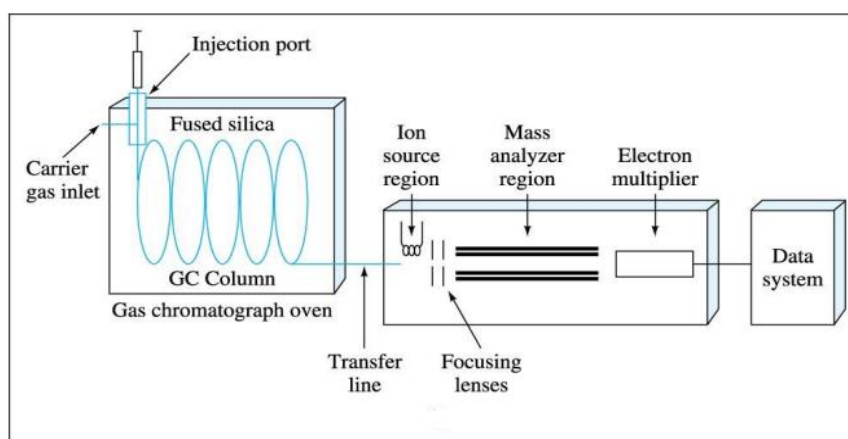
Fonte: Adaptado de (BILA; DEZOTTI, 2003).

3.8.1 *Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)*

Segundo Chiaradia (2008), a combinação da cromatografia gasosa com a espectrometria de massas é relativamente simples, uma vez que as características de funcionamento do cromatógrafo a gás são suficientemente compatíveis com a necessidade de alto vácuo do espectrômetro de massas. Na Figura 3.4 é exemplificado um esquema de um equipamento de GC-MS.

A técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa é uma técnica muito utilizada em análises ambientais de substâncias termooestáveis e voláteis ou passíveis de derivatização (que consiste na reação da amostra com um reagente específico que transforma o analito em uma substância de maior volatilidade). Dentre os diversos derivatizantes podemos citar: pentafluorobenzil (PFBr), N,O-bis (trimetilsilil) trifluoroacetamida (BSTFA) e o N-(tert-butildimetilsilil)-N-metil-trifluor acetamida (MTBSTFA) que conduzem a formação de derivados contendo grupos trimetilsilil (TMS) e tributilsilil (TBS). No cromatógrafo a gás, a fase móvel é um gás que arrasta a mistura de micropoluentes através da coluna cromatográfica onde a separação dos compostos é feita com base no equilíbrio dos analitos entre as fases, que são determinadas pela temperatura e pelas polaridades do analito e da coluna. As formas de ionização mais utilizadas para GC-MS/MS são a ionização por elétrons (EI) e ionização química (CI).

Figura 3.4. Esquema de um equipamento de GC-MS.



Fonte: SKOOG (2013).

3.8.2 **Validação**

Para garantir que um novo método analítico forneça informações interpretáveis e confiáveis sobre a amostra analisada, esse deve ser submetido a uma avaliação denominada validação, visando diminuir ou controlar os fatores que levam à imprecisão ou inexatidão de um dado gerado (RIBANI et al, 2004). A validação tem o objetivo de confirmar que os métodos são apropriados para o uso pretendido (INMETRO, 2011).

3.9 **Principais trabalhos na literatura nacional**

Atualmente a portaria do Ministério da Saúde nº2914/11 (padrões de potabilidade da água) e a resolução Conama 357/05 (padrões de classificação de corpos de água) não estabelecem limites de valores residuais de fármacos. Isto torna recorrente a presença destes microcontaminantes nas águas superficiais e de abastecimento, como rios e córregos brasileiros.

No contexto nacional existem diversos trabalhos publicados com enfoque na determinação da presença de fármacos nos rios e águas superficiais brasileiras, conforme apresentado na Tabela 3.7. Nestes, observa-se que a cafeína é o composto mais comumente determinado e quantificado em concentrações maiores que os outros, por isso tem sido empregada como traçador antrópico para ecossistemas aquáticos.

No Brasil, os analgésicos e anti-inflamatórios compõe uma classe de fármacos muito comercializada (HEBERER, 2002). Devido à facilidade de compra e ao aumento da automedicação estes compostos ganharam ênfase em estudos na área de contaminação ambiental. O diclofenaco é um dos anti-inflamatórios mais prescritos no Brasil, sendo persistente em condições naturais e aos processos de tratamento de esgoto convencionais (RAIMUNDO, 2007).

O alto consumo e o modo de administração dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) resultam em concentrações elevadas em efluente das ETE (MIEGE et al., 2009). Dentre os AINEs mais estudados durante os tratamentos de águas residuárias estão o ibuprofeno, o diclofenaco, o naproxeno, o cetoprofeno e o ácido mefenâmico (MIGOWSKA et al., 2012). Os AINEs detectados sob concentrações mais elevadas no afluente de ETE são o ibuprofeno, o naproxeno e o cetoprofeno.

Em relação a presença de fármacos em esgoto bruto e tratados, trabalhos brasileiros reportam a presença do ibuprofeno em esgoto bruto (0,350-54,20 µg. L⁻¹) e tratado (0,007-4,84 µg. L⁻¹) (AMÉRICO et al., 2012; GHISELLI, 2006; STUMPF et al., 1999; BRANDT,

2012). Na tabela abaixo, está representado um compilado dos principais trabalhos nacionais nos últimos anos.

Tabela 3.7. Principais trabalhos sobre a presença de fármacos na literatura nacional.

Autor	Matriz ambiental	Localização	Fármaco	Principais resultados	Observações
Ghisele (2006)	Esgoto bruto e tratado	Campinas (SP)	Cafeína e ibuprofeno	Remoção de 99,6% para cafeína e 10,7% para ibuprofeno na ETE Samambaia	A ETE era constituída por tratamento biológico primário por lodos ativados.
Ghisele (2008)	Águas superficiais e de abastecimento	Campinas (SP)	Cafeína	Presença em níveis variando entre 1 e 106 $\mu\text{g. L}^{-1}$	
Sodré et al. (2010)	Águas de abastecimento	Campinas (SP)	Cafeína	Presença em níveis de concentração de até 220 ng L^{-1}	
Canela et al. (2014)	Águas de abastecimento	22 capitais brasileiras	Cafeína	Presença em níveis variando entre 3,5 e 2800 ng L^{-1} .	
Ide (2014)	Águas superficiais	Curitiba (PR)	cafeína e fenofibrato	Máxima concentração de cafeína no rio Palmital de 20,1 $\mu\text{g L}^{-1}$. Fenofibrato com concentrações variando de 0,001 $\mu\text{g L}^{-1}$ a 0,395 $\mu\text{g L}^{-1}$.	Avaliaram a cafeína como indicador de atividade antrópica nos afluentes do Alto Iguaçu.
Kramer et al. (2015)	Águas superficiais	Curitiba (PR)	Ibuprofeno	Detectadas concentrações elevadas (729 ng L^{-1}).	
Campanha et al (2015)	Águas superficiais	São carlos (SP)	Cafeína	Presença em níveis variando entre 0,06 a 73 $\mu\text{g L}^{-1}$ no rio Monjolinho.	
Castro (2017)			diclofenaco de sódio	Alta recorrência e elevada média (17 ng. L^{-1}).	Presença de 10 dos 11 analitos avaliados no efluente tratado da ETE em estudo.
Filipe (2018)	Águas superficiais	Rio Palmital (PR)	fenofibrato e cafeína	Observou o fenofibrato em 86% das amostras e a cafeína 100 %.	

Tabela 3.7. Principais trabalhos sobre a presença de fármacos na literatura nacional (Continuação).

Floripes (2018)	Esgoto bruto e tratado	Belo Horizonte (MG)		Remoção média na ETE Arrudas de 100%, e para a ETE Onça, de 80%.	
Sampaio (2018)	Águas de abastecimento	Distrito Federal	Cafeína	Frequência de detecção de 100%.	Avaliou 35 analitos, onde 20 foram detectados em ao menos uma amostra.
Ragassi (2018)	Efluente bruto e tratado	Dracena (SP)	ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco	Detectou a presença de diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno, em todos os pontos da ETE e do córrego de Marrecas- SP.	

A soma maioria dos autores na literatura nacional associa como principal agente de contaminação por fármacos das águas superficiais a falta e ineficiente remoção destes compostos nas estações de tratamento de esgoto.

Ide (2014) evidencia o impacto da influência antrópica na qualidade das águas, associando a falta de saneamento básico a qualidade das águas do rio Iguaçu, que se encontra altamente degradado devido a influência dos afluentes da Região Metropolitana de Curitiba.

Misukawa (2016) obteve resultados indicando que os rios estudados apresentaram uma clara influência antrópica, provavelmente proveniente de efluentes domésticos brutos ou oriundos das estações de tratamento de esgoto. Foi observado que as estações de tratamento de esgoto contribuem para a entrada dos contaminantes ao meio aquático, as quais não são eficientes na remoção dos compostos. Em geral, pesquisas brasileiras que abordam a ocorrência de fármacos em matrizes ambientais, especialmente em efluente, ainda são esparsas.

4 MATERIAIS E MÉTODO

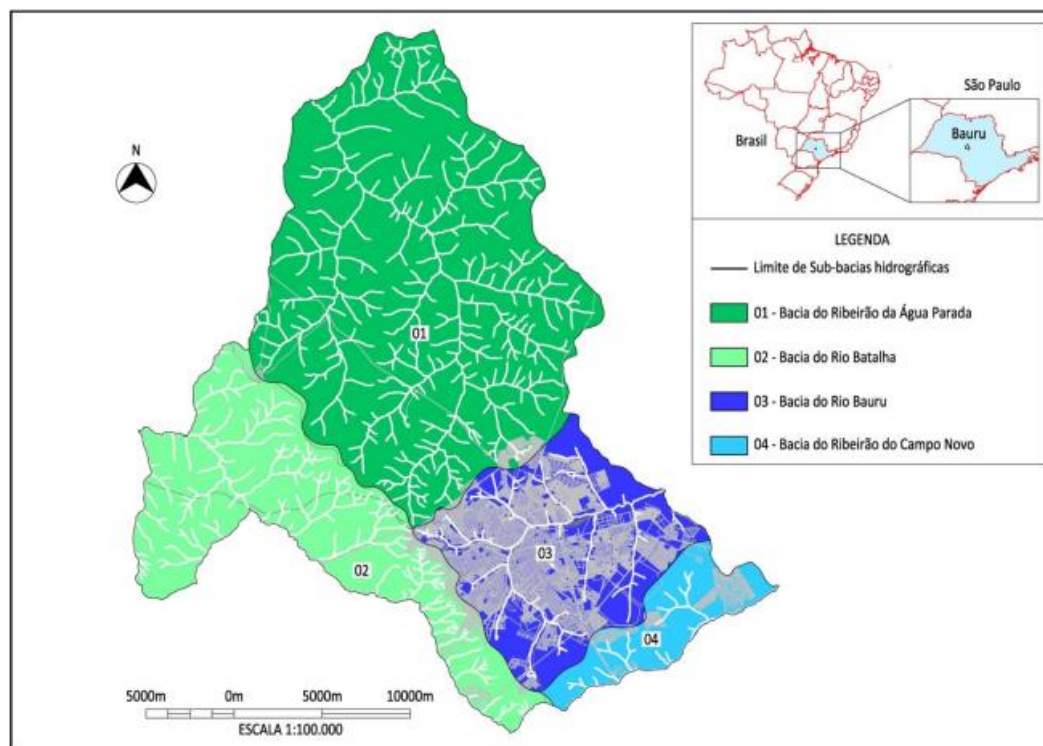
4.1 Área de estudo

Foram avaliados quatro compostos farmacológicos na área de estudo: ibuprofeno, cafeína, diclofenaco de sódio e fenofibrato, entre os meses de março a junho de 2020. As Estações de Tratamento de Esgoto estudadas, Candeia e Tibiriçá, estão localizadas no município de Bauru, no estado de São Paulo, e os seus afluentes são lançados nos córregos Pau D'alho e Barra Grande de Baixo, pertencentes à Bacia Hidrográfica do Ribeirão Água Parada, que por sua vez é afluente da Bacia do Rio Batalha, que está inserido na UGRHI 16 – Tietê- Batalha.

Bauru é município brasileiro localizado na região central do estado de São Paulo, sendo o município mais populoso do Centro-Oeste paulista ocupando uma área de 673,488 km², sendo que 68,9769 km² estão em perímetro urbano e os 604,51 km² restantes constituem em zona rural. A classificação dos biomas existentes no município é a Mata Atlântica como predominante e o Cerrado.

A cidade tem como importante rio para o município o rio Bauru e o rio Batalha, sendo este último, um importante afluente do rio Tietê, com 167 km de extensão. Dele é captada a água consumida por grande parte do município (BAURU, 2014). A Figura 4.1 apresenta as principais sub-bacias hidrográficas do município de Bauru.

Figura 4.1. Bacias hidrográficas do Ribeirão Água Parada, Rio Batalha, Rio Bauru e Ribeirão Campo Novo.



Fonte: Adaptado de (DAE, 2013).

O Ribeirão Água Parada, sub-bacia que abrange os córregos onde são lançados efluente tratado das ETE's em estudo deste presente trabalho, é um dos mananciais mais aptos para serem utilizados como fonte de água para o abastecimento público, devido à qualidade da água e das vazões Q7,10 (vazão mínima de 7 dias de duração e período de retorno de 10 anos) envolvidas. No entanto, cuidados devem ser tomados em relação à qualidade da água desses corpos de água, uma vez que eles estão próximos às regiões de urbanização e, assim, sujeitos aos diversos tipos de uso e ocupação do solo. Sendo os principais usos e ocupações do solo de atividades urbanas, industriais e agroindustriais.

A seguir serão descritos os processos de tratamento de esgoto das duas ETE's estudadas, bem como os pontos de monitoramento dos fármacos.

Realizou-se na ETE Candeia e na ETE Tibiriçá, bem como nos seus córregos de lançamento, Pau D'alho e Barra Grande de Baixo, um monitoramento de quatro meses consecutivos, no período de março de 2020 a junho de 2020, com o objetivo de avaliar a presença dos quatro compostos farmacológicos no efluente bruto e tratado e em pontos dos córregos na montante e jusante de cada ETE. Foi verificada a capacidade de remoção

dos compostos detectados em cada ETE. Sendo analisados também, parâmetros físico-químicos para verificação básica da qualidade da água.

4.1.1 *Estação de tratamento de esgoto Candeia*

A ETE Candeia está localizada no município de Bauru- SP e foi projetada para atender uma população inicial de 30.000 habitantes e capacidade final para 50.000 habitantes, com vazão inicial de 60 a 100 litros por segundo (L/s), atendendo os Núcleos Edson Bastos Gasparini, Índia Vanuire, Residencial Nova Bauru, Vitória Régia, Pousada da Esperança I e II, Vila São Paulo e Jardim Helena, o que significa quase 4,0% dos esgotos tratados de Bauru.

O processo de tratamento de esgoto possui como tratamento preliminar gradeamento, medição de vazão por Calha Parshal, estação elevatória de esgoto bruto e caixa de areia. O tratamento primário consiste em um reator anaeróbio de fluxo ascendente (RAFA), em inglês UASB (Upflow Anaerobic Sludge Blancket Reactors), e o tratamento secundário é caracterizado por Filtro Biológico Submerso Aerado (BF) e Decantador Secundário (DS). A figura 4.2 exemplifica o tratamento completo da Estação de tratamento de esgoto Candeia.

O efluente tratado da ETE Candeia é lançado no córrego Pau D'Alho, afluente do Ribeirão Água Parada, considerado Classe II, seguindo a CONAMA 430/2011 e o Decreto Estadual nº 8.468/76.

Seis pontos foram amostrados (P1, P2, P3, P4, P5 e P6), conforme a Tabela 4.1.

Figura 4.3. Localização dos pontos de coleta na ETE Candeia e no Córrego Pau D'alho.



Fonte: Modificado Google Maps (2020)

4.1.2 Estação de tratamento de esgoto Tibiriçá

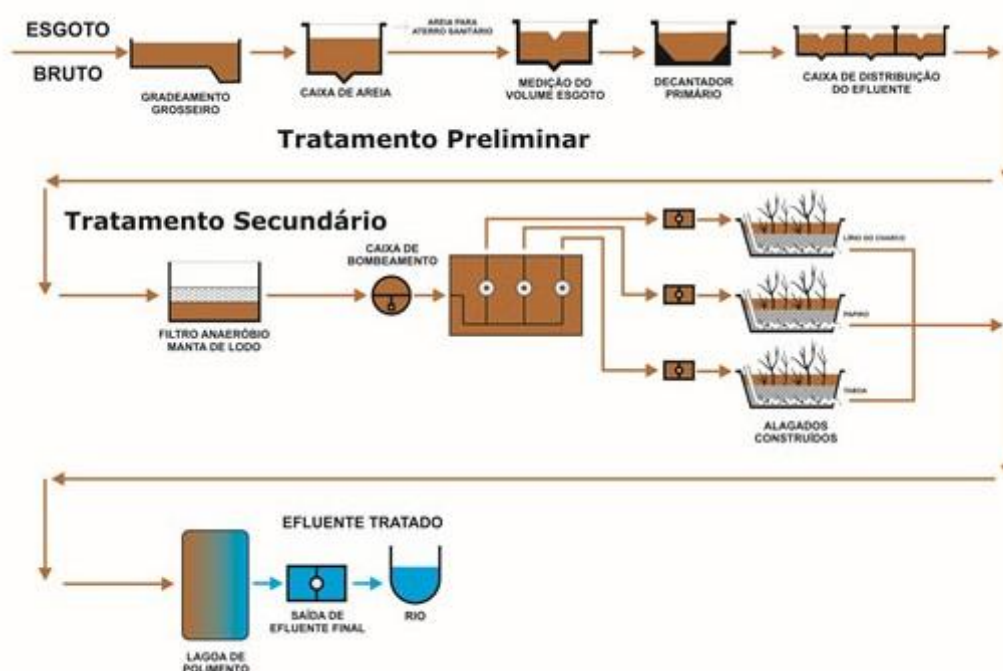
A Estação de Tratamento dos Esgotos Tibiriçá, pertencente ao Município de Bauru, com área de aproximadamente 229.923,00 m², distante da área urbana de Bauru aproximadamente 14 km. A ETE Tibiriçá foi implantada para atender uma população inicial de 1.000 habitantes e atende hoje aproximadamente 1.200 habitantes, com vazão inicial de 4,0 a 6,0 litros por segundo (L/s).

O processo de tratamento de esgoto possui como tratamento preliminar gradeamento e caixa de areia, removendo os sólidos grosseiros. O tratamento primário consiste em um decantador para sedimentação dos sólidos (lodo) e o tratamento secundário é caracterizado por Filtro Anaeróbio Manta de lodo com Fluxo Ascendente seguido de Sistema de Alagados Construídos (Constructed Wetlands) e Lagoa de Sedimentação. Porém no período de coleta o Sistema de Alagados construídos não estava funcionando devido a uma manutenção. A figura 4.4 exemplifica o tratamento completo da Estação de tratamento de Tibiriçá.

O efluente tratado da ETE Tibiriçá é lançado, de acordo com a CONAMA 430/2011 e Decreto Estadual nº 8.468/76, no córrego Barra Grande de Baixo, também conhecido como córrego do Sossego, afluente do Ribeirão Água Parada, considerado Classe II.

Cinco pontos foram amostrados (P7, P8, P9, P10 e P11), conforme a Tabela 4.2.

Figura 4.4. Fluxograma do tratamento completo da ETE Tibiriçá.



Fonte: DAE BAURU (2020).

Tabela 4.2. Descrição dos pontos de amostragem na ETE Tibiriçá e no córrego Barra Grande de Baixo.

Pontos de amostragem	Descrição da Localização
P7	Montante do Córrego Barra Grande de Baixo
P8	Esgoto Bruto da ETE Tibiriçá
P9	Efluente tratado da ETE Tibiriçá
P10	Lançamento do efluente tratado da ETE Tibiriçá
P11	Jusante do lançamento de efluente tratado da ETE Tibiriçá

A figura 4.5 indica os pontos estudados na ETE Tibiriçá e nos pontos a montante e a jusante desta no córrego Barra Grande de Baixo.

Figura 4.5. Localização dos pontos de coleta no Córrego Sossego.



Fonte: Modificado Google Maps (2020).

4.2 Caracterização dos pontos de coleta

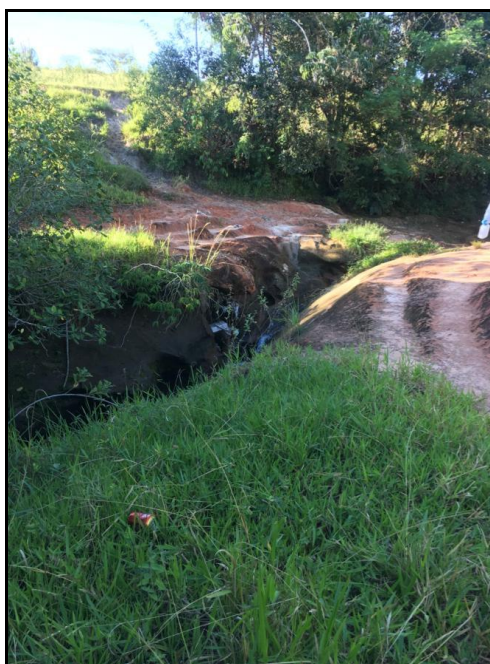
Os pontos de monitoramento da ETE Candeia e córrego Pau D'Alho (P1, P2, P3, P4, P5 e P6) e da ETE Tibiriçá e córrego Sossego (P7, P8, P9, P10 e P11) foram coletados juntamente com os técnicos do DAE conforme a NBR 9898 (1987). Foram feitas análises *in situ* de pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos e oxigênio dissolvido por meio do aparelho multiparâmetro Hanna HI 98194.

O ponto de coleta do Córrego Pau D'alho (P1) (Figura 4.6) e Monte Belo (P2) (Figura 4.7) estão localizados ao lado e acima da ETE Candeia.

Figura 4.6. Ponto de coleta (P1) do córrego Pau D'elho.



Figura 4.7. Ponto de coleta (P2) do córrego Monte Belo.



Os pontos de monitoramento da ETE Candeia, esgoto bruto (P3) (Figura 4.8) e efluente tratado (P4) (Figura 4.9), foram coletados após gradeamento bruto e anterior ao lançamento, respectivamente.

Figura 4.8. Ponto de coleta do esgoto bruto (P3) da Estação de tratamento de Esgoto de Candeia.



Figura 4.9. Ponto de coleta do efluente tratado (P4) da Estação de tratamento de Esgoto de Candeia.



O ponto de amostragem de lançamento de esgoto tratado (P5) (Figura 4.10), está localizado bem no entroncamento dos rios Monte Belo e Pau D'alho. O ponto jusante ao lançamento do esgoto tratado (P6) (Figura 4.11) foi coletado aproximadamente dez metros após o P5. Ambos os pontos se caracterizam pela presença de resíduos sólidos e em suas margens, como também no próprio corpo d'água. Também sofrem interferência de assoreamento das margens.

Figura 4.10. Ponto de coleta (P5) de lançamento no Córrego Pau D'alto.



Figura 4.11. Ponto de coleta (P6) a Jusante do lançamento no Córrego Pau D'alto.



A montante do Córrego Sossego (P7) (Figura 4.12) está localizada em uma zona rural e está cercada por pastagem, sendo o seu ponto de amostragem bem abaixo da ETE Tibiriçá.

Figura 4.12. Ponto de coleta (P7) a montante do Córrego Sossego.



Os pontos de coleta da ETE Candeia, esgoto bruto (P8) (Figura 4.13) e efluente tratado (P9) (Figura 4.14), também foram coletados após gradeamento bruto e anterior ao lançamento, respetivamente.

Figura 4.13. Ponto de coleta do esgoto bruto (P8) da Estação de tratamento de Esgoto de Tibiriçá.



Figura 4.14. Ponto de coleta do efluente tratado (P9) da Estação de tratamento de Esgoto de Tibiriçá.



Os pontos de amostragem de lançamento de esgoto tratado (P10) (Figura 4.15) e jusante ao lançamento de esgoto tratado (P11) (Figura 4.16) estão localizados próximos a um galpão de piscicultura, não possuem presença visível de resíduos sólidos, mas sofrem uma grande interferência de assoreamento e da vegetação que os cercam, sendo um local de difícil passagem. O ponto jusante ao lançamento do esgoto tratado (P11) também foi coletado aproximadamente dez metros após o P10.

Figura 4.15. Ponto de coleta (P10) de lançamento no Córrego Sossego.



Figura 4.16. Ponto de coleta (P11) a Jusante do lançamento no Córrego Sossego.



4.3 Padrões e Reagentes

Todos os padrões analíticos, o derivatizante BSTFA (1% TMCS), os cartuchos SPE Chromabond PP 1000 mg C18 de 6 mL e os solventes utilizados foram adquiridos por empresa nacional. Os solventes utilizados, tanto no preparo de amostras como na análise cromatográfica, foram de grau HPLC e a água ultrapura utilizada foi obtida por meio do equipamento da Milipore®.

4.4 Preparo das amostras

Mensalmente, coletaram-se, 1L de esgoto nos dois pontos de amostragem da ETE de Candeia e Tibiriçá, bem como de água superficial em cada ponto de amostragem dos Córregos Sossego e Pau D'alho, com auxílio de baldes graduados. As amostras foram armazenadas em frascos âmbar, devidamente lavados e secos à temperatura ambiente, sendo transportadas em caixas térmicas contendo gelo para serem analisadas no Laboratório de Química Analítica e Cromatografia da Unesp de Bauru.

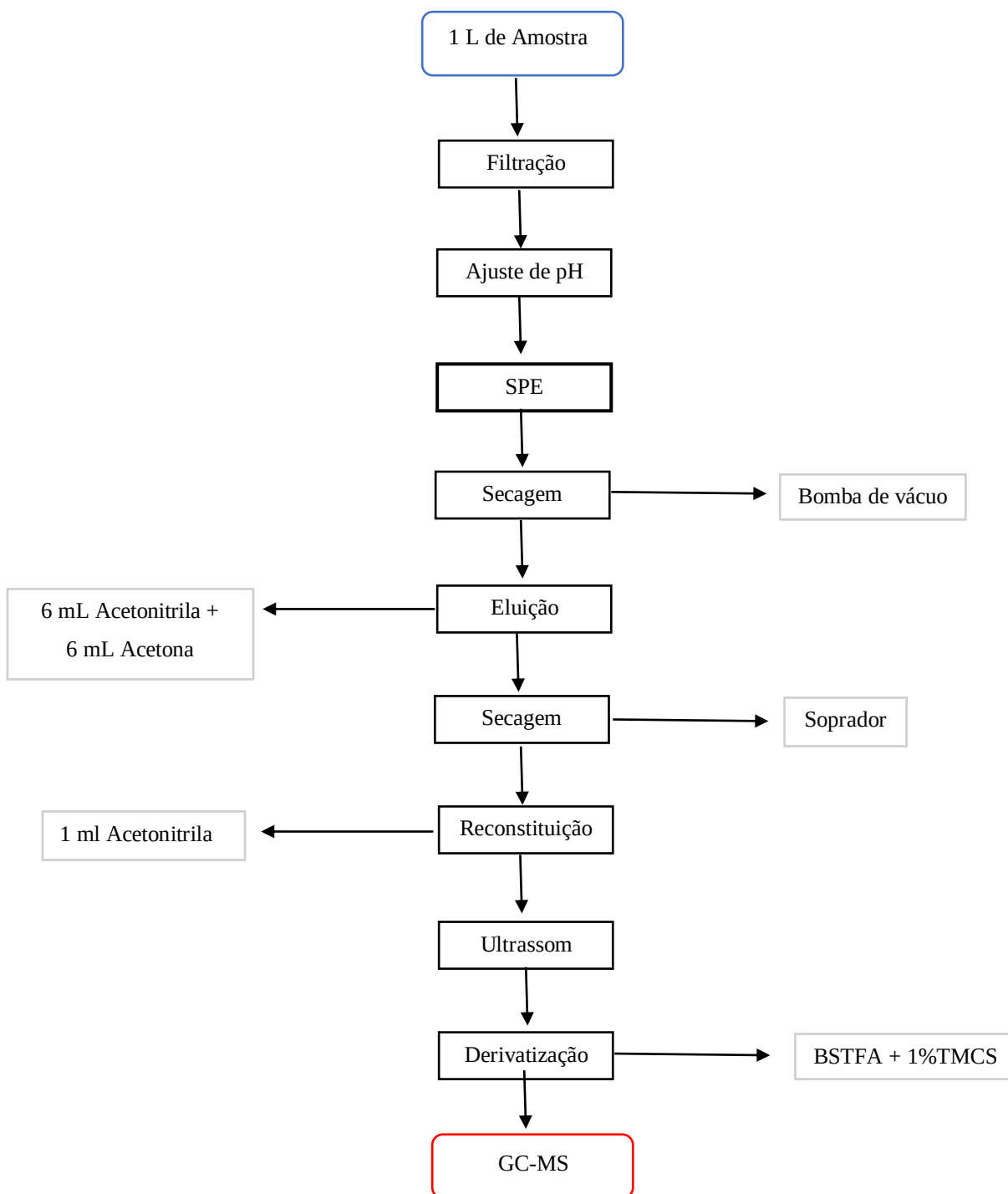
4.4.1 *Extração dos contaminantes nas amostras de esgoto e de água superficial*

A metodologia utilizada para extração e quantificação dos contaminantes emergentes foi adaptada de Ide (2014) e está resumida na Figura 4.17.

Foi utilizado o volume de 1 litro de amostra para a extração dos fármacos. Primeiramente a amostra foi filtrada em papel filtro para a retirada de material particulado. Em seguida o pH da amostra foi ajustado para 3,5 por meio da adição de HCl 6 mol L⁻¹.

A extração em fase sólida foi realizada utilizando-se cartuchos C18 (Chromabond PP 1,000 mg de 6 mL), pré-condicionados com 6 mL de hexano, 6 mL de acetona, 6 mL de metanol e 6 mL de água ultrapura acidificada com HCl 6 mol. L⁻¹. As amostras passaram pelos cartuchos com um fluxo 10 a 12 mL min⁻¹, e na sequência foram secas a vácuo por 30 min.

Figura4.17. Fluxograma da metodologia empregada para extração dos contaminantes.



A etapa de eluição dos analitos foi realizada utilizando 6 mL de acetonitrila e 6 mL de acetona, recolhidos em tubos de ensaio de 15 mL. As amostras foram levadas para secar em um soprador Supply Press 0.05-1.0 Mpa (Modelo: AEFR2000) e em seguida reconstituídas com 1 mL de acetonitrila, sendo a seguir submetidas ao equipamento de

ultrassom. Assim, os analitos de interesse extraídos das amostras de água foram pré-concentrados 1000 vezes para melhor determinação dos mesmos.

Realizadas todas as etapas descritas acima, 200 μL das amostras extraídas foi separado para o processo de derivatização para posterior análise por cromatografia gasosa. Este processo foi necessário, pois os compostos analisados neste trabalho não apresentavam as características necessárias para análise imediata. A cromatografia em fase gasosa é uma técnica instrumental de análise que exige que os compostos sejam voláteis e termicamente estáveis. Dessa forma, os mesmos foram derivatizados para poderem ser analisados por cromatografia gasosa com detector de massa (CG/EM).

Para a realização do processo de derivatização, primeiramente as amostras foram secas em *inserts* de 350 μL em um soprador Supply Press 0.05-1.0 Mpa (Modelo: AEFR2000), após ser totalmente secas, foram adicionados 50 μL do derivatizante (BSTFA + 1% TMCS) em uma temperatura de 60°C por 30 minutos para ocorrer a reação. Após esta etapa, foi adicionado 1 mL de acetato de etila para a reconstituição da amostra. Realizadas estas etapas a amostra pode ser analisada no equipamento de cromatografia gasosa.

4.5 Análise cromatográfica

A análise dos 4 contaminantes emergentes extraídos das amostras de água e efluente foi realizada por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas, em um cromatógrafo a gás modelo 7890A (Agilent Technologies), equipado com uma coluna capilar de sílica HP-5msi (30 m, 0,25 mm, 0,25 μm), acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo modelo 7000 com amostrador automático (PAL Sampler). As condições cromatográficas utilizadas estão descritas na Tabela 4.3.

Tabela 4.3. Condições cromatográficas para a metodologia de GC-MS.

Método	MIZUKAWA (2016)
Volume de injeção	2 μL - modo Splitless
Vazão do gás de arraste	1 mL min^{-1}
Vazão do gás de colisão	1,5 mL min^{-1}
Temp. da porta de injeção	280 °C
Rampa de temperatura	100 °C (por 2 min) $\Rightarrow$ 15 °C min^{-1} até 180 °C $\Rightarrow$ 6 °C min^{-1} até 270 °C $\Rightarrow$ 5 °C min^{-1} até 310°C
Impacto de elétrons	70 Ev
Tempo de corrida	33,33 minutos

4.6 Parâmetros de mérito

A metodologia empregada para validação do método foi baseada nas Resoluções 475/02 e 899/03 da ANVISA e no DOQ-CGCRE-008/03 do INMETRO. Foram analisados os parâmetros de Linearidade, Sensibilidade, Limite de Detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ).

4.6.1 *Curva analítica, Linearidade e Sensibilidade*

Utilizou-se padronização externa para quantificação dos compostos de interesse por cromatografia. Foi preparado uma solução estoque de 1000 mg. L⁻¹ para cada analito por meio de pesagem do padrão sólido. A partir da solução estoque foi preparado um mix de 10 mg. L⁻¹, contendo os compostos a serem analisados. A curva analítica foi feita a partir de diluições diretas do mix. Para construção das curvas analíticas foi utilizado o software Microcal Origin 6.0. A Linearidade foi avaliada pelo coeficiente de regressão linear e sensibilidade pelo coeficiente angular da curva analítica.

4.6.2 *Limite de Detecção e Quantificação*

Os Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ) foram obtidos pelo método sinal-ruído, onde o LD representa 3 vezes a altura do ruído e o LQ, 10 vezes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Validação do método cromatográfico

Para validação do método cromatográfico foi construído uma curva analítica para cada fármaco e avaliado os parâmetros de linearidade, sensibilidade, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ).

5.1.1 *Curva analítica, Linearidade e Sensibilidade*

A curva analítica para Ibuprofeno, Cafeína Diclofenaco de Sódio e Fenofibrato estão representados nas figuras 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4 respectivamente.

Figura 5.1. Curva analítica do Ibuprofeno.

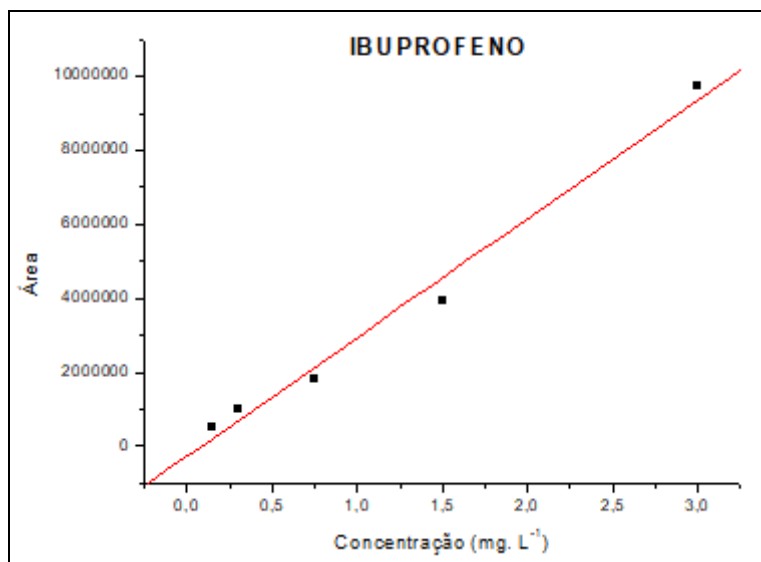


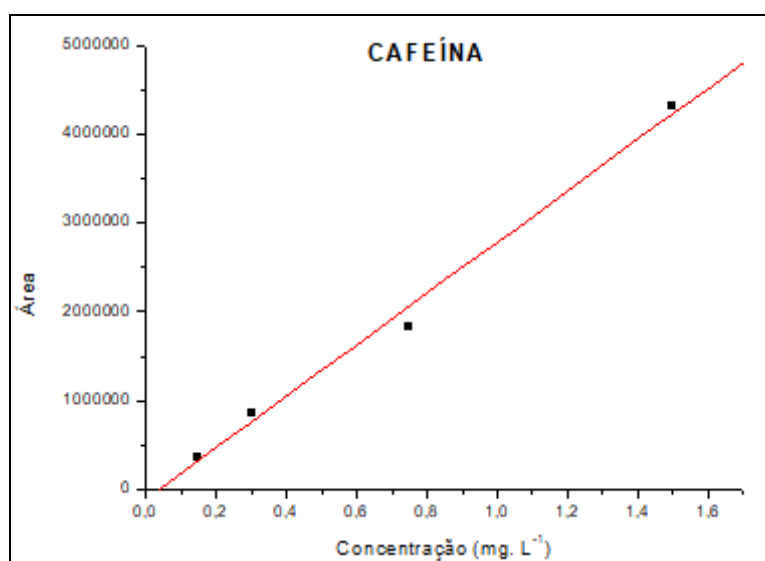
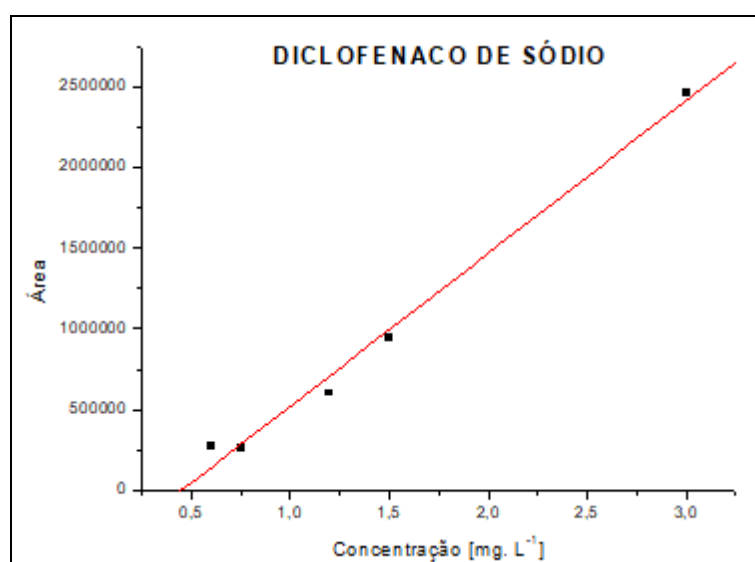
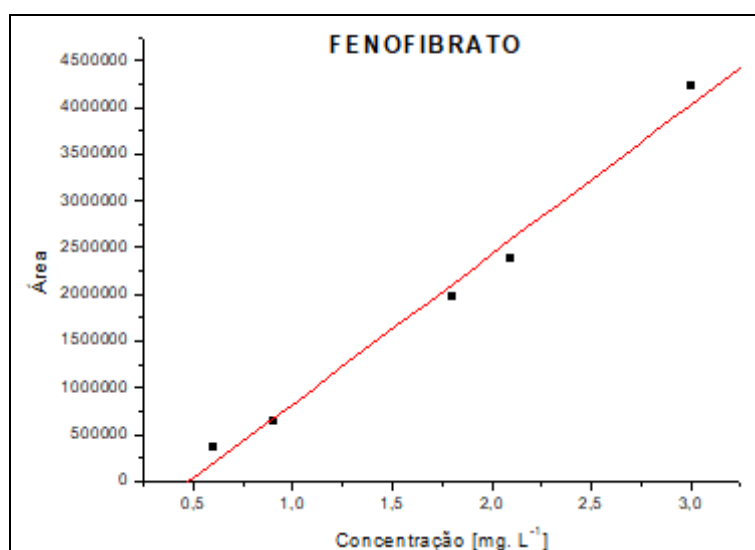
Figura 5.2. Curva analítica da Cafeína.**Figura 5.3.** Curva analítica do Diclofenaco de Sódio.

Figura 5.4. Curva analítica do Fenofibrato.

Na Tabela 5.1 constam a equação da regressão linear, o coeficiente de correlação e a sensibilidade para os compostos analisados.

Tabela 5.1. Curvas analíticas, coeficientes de correlação e sensibilidade.

Composto	Curva analítica	Coeficiente de Correlação (r^2)	Sensibilidade
Ibuprofeno	$y = 3211820x - 265950$	0,99311	$3,2 \times 10^6$
Cafeína	$y = 2893680x - 98677$	0,99618	$2,9 \times 10^6$
Diclofenaco de sódio	$y = 947805x - 427327$	0,99475	$9,5 \times 10^5$
Fenofibrato	$y = 1594430x - 760890$	0,99272	$1,6 \times 10^6$

A linearidade dos métodos foi avaliada pelo coeficiente de regressão linear e segundo a resolução 899/03 da ANVISA o valor mínimo deve ser de 0,99, portanto todas as curvas analíticas estão de acordo com o que é recomendado pela norma. A sensibilidade foi expressa pelo valor do coeficiente angular da curva de calibração. Quanto maior o seu valor, melhor a sensibilidade do método. O fármaco mais sensível ao método empregado foi o ibuprofeno, seguido de cafeína, fenofibrato e diclofenaco de sódio.

5.1.2 Limites de Detecção e Quantificação

O limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectada sob condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação é

a menor quantidade de analito que pode ser determinado com precisão e exatidão aceitáveis sob condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2003).

A detecção utilizando espectrômetro de massas e ionização por impacto de elétrons vem sendo a técnica mais aplicada para a determinação de micropoluentes, devido aos excelentes limites de detecção e quantificação que este detector proporciona (SILVA e COLLINS, 2011). Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do método estão expressos na Tabela 5.2.

Tabela 5.2. Limites de Detecção (LD) e Quantificação (LQ) dos fármacos.

Composto	LD (ng. L ⁻¹)	LQ (ng. L ⁻¹)	LD (ng. L ⁻¹) Literatura
Ibuprofeno	0,106	0,355	1,0*
Cafeína	4,4.10 ⁴	1,47.10 ⁵	1,7*
Diclofenaco de sódio	0,616	2,05	0,7*
Fenofibrato	1,05.10 ⁵	3,50.10 ⁵	11,92**

*ALBERO (2014) ** MIZUKAWA (2016)

Os valores de LD e LQ para ibuprofeno e diclofenaco de sódio são condizentes com valores encontrados na literatura. Os valores acima da literatura, para cafeína e fenofibrato podem estar relacionados à alguma interação química do mix dos padrões na reação de derivatização.

5.2 Qualidade da água dos córregos estudados

Para uma caracterização e avaliação básica da qualidade da água dos córregos estudados, foram analisados os parâmetros físico-químicos: pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos (STD) e oxigênio dissolvido (OD). Estes parâmetros foram verificados nos pontos de coleta dos córregos Pau D'alho e Barro Grande de Baixo. No mês de março não foram coletados os pontos do córrego Pau D'Alho (P1 e P2) e no córrego Barra Grande de Baixo (P7), devido as datas incompatíveis da coleta juntamente ao DAE de Bauru- SP, por isso não há resultados para estes pontos neste mês.

O decreto estadual 10.755/76 (CONAMA, 2005) estabelece parâmetros e condições dos corpos hídricos de água doce para diferentes classes, sendo ambos os córregos estudados classificados como classe 2. Portanto, a discussão dos parâmetros físico-químicos analisados segue esta resolução, conforme os limites por ela determinado:

- pH entre 6 e 9

- Temperatura: não estabelece valores máximos e mínimos
- Sólidos Totais Dissolvidos STD: máximo de 500 mg. L⁻¹
- Oxigênio Dissolvido (OD): superior a 5 mg. L⁻¹

5.2.1 *Córrego Pau D'Alho*

Os parâmetros físico-químicos no córrego Pau D'Alho foram analisados nos pontos a montante (P1) e (P2), ponto de lançamento (P5) e jusante (P6) da ETE Candeia. Na tabela 5.3 são apresentados os valores e as médias mensais de cada parâmetro.

Tabela 5.3. Valores de pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos e OD no período de março a junho nos pontos de coleta do córrego Pau D'Alho.

Parâmetro	Limites	Meses	P1	P2	P5	P6
pH	6-9	Março	-	-	6,95	6,89
		Abril	6,47	6,22	7,19	6,98
		Maio	6,49	6,34	7,22	7,0
		Junho	6,64	6,56	7,41	7,04
Temperatura- °C	-	Março	-	-	26,9	23,7
		Abril	20,10	19,72	24,9	21,7
		Maio	15,40	14,58	21,4	16,5
		Junho	18,30	18,30	22,5	18,7
Sólidos Totais Dissolvidos- mg L ⁻¹	<500	Março	-	-	507*	274
		Abril	213	98	505*	266
		Maio	206	100	556*	259
		Junho	200	99	493	208
Oxigênio Dissolvido- mg L ⁻¹ O ₂	>5,0	Março	-	-	6,91	6,94
		Abril	5,44	8,21	6,70	6,74
		Maio	7,44	9,35	8,05	8,25
		Junho	6,02	8,44	7,98	7,01

* Fora do limite

Segundo a resolução do decreto estadual 10.755/76 (CONAMA, 2005) todos os valores para pH, temperatura e oxigênio dissolvido no período analisado, estão dentro dos limites permitidos. Para sólidos totais dissolvidos, o ponto de lançamento de efluente tratado (P5) apresentou valores acima do limite permitido, com exceção do mês de junho.

De modo geral, no período de coleta, o córrego Pau D'alho apresentou soma maioria de valores dos parâmetros dentro dos limites estabelecidos no decreto.

5.2.2 *Córrego Barra Grande de Baixo*

Para parâmetros físico-químicos no córrego Barra Grande de Baixo foram analisados os pontos a montante (P7), lançamento (P10) e jusante (P11) da ETE Tibiriçá. Na tabela 5.4 são apresentados os valores e as médias mensais de cada parâmetro.

Tabela 5.4. Valores de pH, temperatura, sólidos totais dissolvidos e OD no período de março a junho nos pontos de coleta do córrego Barra Grande de Baixo.

Parâmetro	Limites	Meses	P7	P10	P11
pH	6-9	Março	-	7	6,17
		Abril	5,35*	6,73	5,91*
		Maio	4,08*	6,73	6,10
		Junho	4,53*	6,82	5,54*
Temperatura- °C	-	Março	-	25,38	25,41
		Abril	20,30	23,60	23,66
		Maio	18,60	21,31	21,34
		Junho	16,40	19,80	18,84
Sólidos Totais Dissolvidos- mg L ⁻¹	<500	Março	-	386	131
		Abril	42	499	247
		Maio	16	536*	454
		Junho	16	505*	144
Oxigênio Dissolvido- mg L ⁻¹ O ₂	>5,0	Março	-	2,62*	7,11
		Abril	4,78*	1,0*	5,40*
		Maio	6,01	3,41*	1,46*
		Junho	7,19	4,45*	7,79

* Fora do limite

Segundo a resolução do decreto estadual 10.755/76 (CONAMA 357/2005), os valores para o parâmetro de pH nos meses de abril, maio e junho no ponto P7 e nos meses abril e junho no ponto P10, estão fora do limite permitido. Para o parâmetro de sólidos totais dissolvidos, o ponto P10 nos meses de maio e junho está acima do limite. Por fim, o oxigênio dissolvido no ponto P7 no mês de abril, o ponto P10 em todos os meses analisados e o ponto P11 em abril e maio, estão abaixo do limite permitido.

De modo geral, no período de coleta, o córrego Barra Grande de Baixo apresentou valores dos parâmetros fora dos limites estabelecidos no decreto.

5.3 Caracterização da área de estudo

5.3.1 *Geologia*

Em relação as características geológicas, de acordo com levantamento realizado pelo Comitê de Bacia Hidrográfica Tietê Batalha (2015), as características dos sítios rochosos da região são de rochas sedimentares e vulcânicas, situados em uma fração transitória entre a formação da Serra Geral (basaltos) e Formação Adamantina (arenitos).

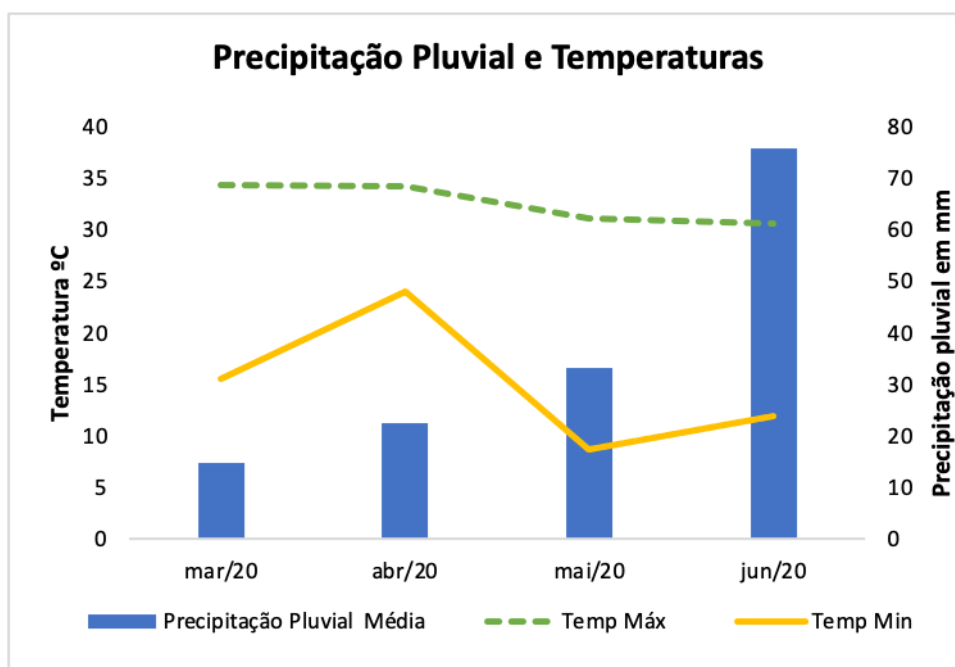
A composição da litologia é basicamente de arenitos e argilitos com latossolo vermelho amarelo com distribuição generalizada, além de frações com podzólico vermelho amarelo, características essas que classificam a área como de alta susceptibilidade aos processos erosivos (CBH TIETÊ BATALHA, 2015).

Analizando os mapas das bacias do Ribeirão Água Parada e do Rio Batalha, pôde ser observado que Reginópolis (SP) seria um possível município com captação de água para abastecimento público a jusante dos córregos onde os efluentes tratados são lançados. Porém, o município utiliza de captação de água de poços profundos, portanto, a população urbana não é afetada com águas contaminadas por residuais farmacológicos. Ainda, seria impreciso mensurar os impactos destes resíduos farmacológicos provenientes da cidade de Bauru no rio Tietê, já que este recebe contribuições similares de outras cidades por lançamento de efluentes em seus afluentes ao longo de toda a sua bacia.

5.3.2 *Balanço de precipitação e temperatura*

De acordo com CEPAGRI (2016), o clima do município de Bauru é caracterizado como tropical com invernos secos e amenos, a temperatura média do município é de 22,6 °C, com verões chuvosos e temperaturas moderadamente altas. Os fármacos estudados foram avaliados no período de março de 2020 a junho de 2020. Na Figura 5.5 estão representados os valores de precipitação média, temperatura máxima e mínima para cada mês, obtidos da base de dados do IPMet- Centro de Meteorologia de Bauru.

Figura 5.5. Precipitação média e Temperaturas máximas/mínimas no período de coleta.



Fonte: IPMET (2020).

Analisando os balaços de precipitação e temperatura da base de dados do IPMet-Centro de Meteorologia de Bauru no período de coleta (março a junho de 2020) na cidade de Bauru- SP, encontrou-se acumulados de precipitação abaixo da média, com exceção do mês de junho.

Março obteve um acúmulo mensal de precipitação de 14,7mm, em torno de 10% da média esperada para o mês (136 mm). As chuvas foram registradas em cinco dias do mês e o maior volume (7,4 mm) ocorreu no dia 25/03. As temperaturas máximas ficaram em torno ou acima da média climatológica (30,0°C) na maioria do mês. As temperaturas mínimas ficaram normalmente abaixo da média climatológica (19,5°C).

Abril obteve um acúmulo mensal de foi de 22,6 mm, equivalente a 24% mm da média esperada para o mês (96,0 mm). As temperaturas máximas ficaram bastante elevadas na primeira semana do mês, superando significativamente a média climatológica (28,5°C). As temperaturas mínimas em Bauru foram abaixo da média climatológica (17,9°C) em praticamente todo o mês de abril.

Maio obteve um acumulado mensal da chuva foi de apenas 33,3 mm, equivalente a 37% mm da média esperada para o mês (91 mm). As temperaturas máximas superaram a média climatológica (25,5°C) em vários dias do mês de maio, já as temperaturas mínimas

ficaram abaixo da média climatológica (14,4°C) em grande parte do mês de maio, especialmente no início e final do mês.

Junho foi bastante chuvoso em vários municípios do estado de São Paulo. Em Bauru, o acumulado mensal da chuva (75,9 mm) também superou a média climatológica do mês (55 mm), ultrapassando-a em 38%. As temperaturas máximas de um modo geral, ficam acima da média (24,9°C) em praticamente todo o mês, exceto na primeira e na última semana, devido à ocorrência das chuvas e da forte nebulosidade, já as temperaturas mínimas em Bauru também ficaram acima da média climatológica (13,6°C) praticamente na totalidade do mês

De forma geral, com exceção de junho, o período analisado apresentou condições climáticas semelhantes: altas temperaturas e pouca chuva. Não sendo, portanto, um agente interferente ou modificador na quantificação dos fármacos.

5.4 Determinação dos fármacos na área de estudo

Os fármacos ibuprofeno, cafeína, diclofenaco de sódio e fenofibrato foram analisados nas amostras de esgoto bruto e esgoto tratado da ETE Candeia e Tibiriçá, com a finalidade de avaliar o potencial de remoção, bem como a eficiência de cada processo de tratamento. Também foi avaliado a presença dos quatro fármacos nos pontos de coleta dos seus córregos de lançamentos, Pau D'Alho e Barra Grande de Baixo.

Devido a questões de manutenção do período de coleta, os Wetlands (alagados construídos) da ETE Tibiriçá, não estavam sendo operados. Dessa forma, esta planta foi considerada apenas de tratamento primário para a discussão da presença e capacidade de remoção dos fármacos. A ETE Candeia foi considerada como planta de tratamento secundário.

Foram detectados ibuprofeno e cafeína nas duas ETE's analisadas. Já nos dois córregos estudados, foi constatada a presença de ibuprofeno, cafeína e fenofibrato. O diclofenaco de sódio não foi detectado na matriz aquosa em nenhum dos pontos de coleta desta pesquisa. A ausência desse composto pode estar associada ao seu alto valor de log Kow (13,4), o qual pode indicar que está ligado ao material particulado ou sedimento.

5.4.1 ETE Candeia- Tratamento secundário

Na ETE Candeia, nos meses de março a junho de 2020, foram detectados ibuprofeno e cafeína nas amostras de esgoto bruto (P3) e esgoto tratado (P4), conforme a tabela 5.5.

Tabela 5.5. Valores de ibuprofeno (IBU) e cafeína (CAF) em mg. L⁻¹ do período de março a junho nos pontos de coleta esgoto bruto (P3) e esgoto tratado (P4) da ETE Candeia.

Meses	P3		P4		% Remoção	
	IBU	CAF	IBU	CAF	IBU	CAF
Março	3,345	19,584	1,597	0,911	52,45	95,35
Abril	14,403	93,370	1,722	1,952	88,04	97,91
Maio	4,574	81,185	2,929	5,450	35,95	93,29
Junho	7,890	101,263	1,721	1,954	78,18	98,07

As amostras de esgoto bruto (P3) e esgoto tratado (P4) referem-se ao esgoto coletado após o gradeamento fino (tratamento preliminar) e decantação secundária, respectivamente. Desta forma, foi calculado o valor da eficiência de remoção destes fármacos nesta planta de tratamento de esgoto. Foram observados percentuais de remoção de 52,45%, 88,04%, 35,95% e 78,18% para ibuprofeno no período de coleta. No mesmo período, para cafeína foram observados percentuais de remoção de 95,35%, 97,91%, 93,29% e 98,91%.

A ETE Candeia emprega tratamento biológico primário através do reator UASB, e tratamento secundário composto por Filtro Biológico Submerso Aerado e Decantador Secundário. Em geral, as plantas de tratamento de esgoto são projetadas para redução de carga orgânica, não objetificando a possível remoção de fármacos, como é o caso da planta de tratamento da ETE Candeia. Neste caso, a remoção desses compostos pode ter ocorrido de forma inerente ao processo de tratamento (USEPA, 2009).

Foram observados ótimos percentuais de remoção da cafeína em todo o período de coleta, variando de 93,29% a 98,91%. Froehner (2010) avaliou o potencial de remoção da cafeína em 3 tipos de plantas de tratamento de esgoto na cidade de Curitiba, todas constituídas de tratamento secundário, avaliadas com percentual de remoção acima de 99%. Floripes et al. (2018) observaram remoção média na ETE Arrudas de 100%, e para a ETE Onça, de 80%, ambas com tratamento secundário, na cidade de Belo Horizonte (MG). A ETE Arruda possuía sistema de tratamento composta por seis decantadores primários,

seguidos do sistema de lodos ativados convencional, constituído por dois tanques de aeração e seis decantadores secundários. Já a ETE Onça era constituída por 27 reatores anaeróbios de manta de lodo e fluxo ascendente (UASB), seguidos de 8 filtros biológico percolados (FBP) e 4 decantadores secundários.

Para o composto ibuprofeno, detectado no esgoto bruto e tratado, foi observado uma remoção intermediária no período de coleta, variando de 35,95% a 88,04%. Uma hipótese do aumento deve-se ao fato do período ser referente ao alto consumo de ibuprofeno (outono/inverno). Moléculas poluentes básicas se ionizam no esgoto sanitário gerando cargas positivas e, portanto, tenderão a sofrer atração pela biomassa, que geralmente encontra-se carregada negativamente (SUÁREZ et al., 2008). Devido à alta polaridade do ibuprofeno (ácido carboxílico) seria esperado uma baixa adsorção ao lodo, sendo muito provável que a sua remoção ocorra na fase líquida por parcial degradação (RAIMUNDO, 2007). Porém sua adsorção ao lodo pode aumentar com um pH mais baixo (TAMBOSI, 2010). Com os dados coletados neste presente trabalho, seria impreciso dizer se a remoção de ibuprofeno ocorreu por adsorção ao lodo ou biodegradação na fase líquida; mas explica a possível variação encontrada.

Ragassi (2018) detectou a presença ibuprofeno em todos os pontos da ETE de Dracena e do córrego de Marrecas- SP. Sendo a maior concentração de ibuprofeno ($0,120 \text{ mg. L}^{-1}$) detectadas no ponto de lançamento do efluente da ETE. A ETE de Dracena possui tratamento primário constituído de lagoa anaeróbia e tratamento secundário constituído por lagoa facultativa. Castro (2017) constatou a presença de ibuprofeno com concentrações em torno de 6 ng. L^{-1} no afluente da ETE Arrudas da Companhia de Saneamento de Minas Gerais (Copasa). A ETE é constituída por tratamento convencional de lodos ativados. Castro (2017) utilizou-se de um sistema de polimento como um pós-tratamento para remoção de fármacos, encontrando valores de remoção para o ibuprofeno de 22% a 39%.

Petrie, Barden e Kasprzyk-Hordern (2015) consideram que eficiências de remoção inferiores a 50% indicam que os compostos de preocupação emergente têm pequena degradabilidade; entre 50 e 80%, média; e acima de 80%, elevada. Portanto, mediante os resultados desta planta de tratamento a cafeína pode ser considerada um composto de elevada degradabilidade. Já o ibuprofeno, variou entre pequena e alta degradabilidade. Essa variação pode estar associada a uma possível variação no pH, favorecendo ou não a adsorção ao lodo, conforme explanado anteriormente.

Em relação a remoção de microcontaminantes persistentes como os fármacos, na água e em efluentes, Tambosi (2008) sugere que pode ser obtida utilizando-se tecnologias

avancadas de tratamento, tais como Biorreatores com membranas, Processos Oxidativos Avançados e Adsorção em carvão ativado.

Segundo Kummerer (2010), o tratamento avançado de efluentes não deve ser considerado como solução geral para o problema. Em vez disso, deve ser considerado apenas como parte da solução caso a caso. De forma geral, há quatro abordagens diferentes para melhorar a remoção de micropoluentes das águas residuais: otimização das tecnologias de tratamento existentes, atualização das estações de tratamento existentes com a nova tecnologia de fim de tubo, métodos de separação de fontes e medidas de controle de fontes (TAMBOSI, 2010).

5.4.2 *Córrego Pau D'Alho*

Para os resultados das coletas realizadas nos pontos a montante (P1 e P2), lançamento (P10) e jusante (P11) no Córrego Pau D'Alho, durante os meses de março a junho de 2020, foi detectado a presença de ibuprofeno, cafeína e fenofibrato dentre os fármacos estudados, conforme a tabela 5.6.

Tabela 5.6. Valores de ibuprofeno (IBU), cafeína (CAF) e fenofibrato (FENO) em mg. L⁻¹ do período de março a junho nos pontos de coleta do córrego Pau D'Alho.

Meses	P1			P2			P5			P6		
	IBU	CAF	FENO	IBU	CAF	FENO	IBU	CAF	FENO	IBU	CAF	FENO
Março	-	-	ND	-	-	ND	1,205	0,668	ND	0,647	0,909	ND
Abril	0,408	1,266	ND	ND	ND	ND	1,382	1,642	ND	0,531	0,621	ND
Maio	0,391	1,050	6,791	ND	ND	2,795	2,176	4,045	10,745	0,745	2,178	9,970
Junho	0,383	1,611	2,866	ND	ND	0,797	2,819	3,499	30,061	0,652	1,246	1,591

As maiores concentrações de cafeína (4,045 mg. L⁻¹), ibuprofeno (2,819 mg. L⁻¹) e fenofibrato (30,061 mg. L⁻¹), foram encontradas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P5), ibuprofeno e fenofibrato no mês de junho e cafeína em maio. A menor concentração de cafeína (0,621 mg. L⁻¹) foi detectada no ponto a jusante do lançamento de esgoto tratado (P6), no mês de abril. A menor concentração de ibuprofeno (0,383 mg. L⁻¹) foi detectada a montante Pau D'alho (P1) no mês de junho. Já a menor concentração de fenofibrato (0,797 mg. L⁻¹) foi detectada em junho na montante Monte Belo (P2)

Foi observado a presença de cafeína em concentrações maiores em todos os pontos do córrego Pau D'alho, exceto no ponto P2. A cafeína tem sido empregada como traçador

antrópico para ecossistemas aquáticos, sendo proveniente de outras fontes além de compostos farmacológicos. A estrutura química para sua identificação e quantificação é a mesma para residuais provenientes de consumo, descarte de bebidas e alimentos ou de medicamentos. Portanto, não há como precisar qual a fonte geradora do residual de cafeína encontrado nas matrizes ambientais deste trabalho. Sendo uma possível explicação para níveis altos de concentração avaliados.

Fillipe (2018) e Sampaio (2018) detectaram presença da cafeína em 100 % das amostras no rio Palmital, em Curitiba e em águas para abastecimento público no Distrito federal, respectivamente. Canela et al. (2014) avaliaram a presença de cafeína em água de abastecimento público de 22 capitais brasileiras, com níveis variando entre de 3,5 e 2800 ng L⁻¹.

Semelhante a cafeína, o ibuprofeno foi detectado em todos os pontos de coleta do rio Pau D'alho, exceto no P2, obtendo uma variação de 0,383 a 2,819 mg. L⁻¹. O ibuprofeno é um dos fármacos mais detectados em água de rios. Tem mostrado propriedades antimicrobianas (HALLING-SERENSEN et al., 1998), as quais podem induzir anomalias em organismos aquáticos, observadas com o desenvolvimento e alterações cardíacas.

Apesar do ibuprofeno ter sido detectado na maioria dos pontos de coleta, foi observado que a água não é a melhor matriz para sua identificação devido as suas propriedades físico-químicas. Compostos com dissolução incompleta, onde o Log Kow é maior que 3,5, como o ibuprofeno, são mais propensos a serem atraídos para os tecidos gordurosos na biota, favorecendo o processo de bioacumulação na cadeia alimentar (GONÇALVES, 2012). Silva (2017) verificou que a água não é a melhor matriz para avaliar a contaminação destes compostos, pois os anti-inflamatórios por apresentar coeficiente de partição octanol-água (log Kow) alto, são classificados como substâncias lipofílicas e consequentemente apresentam dissolução incompleta nas águas. Assim, concentrações maiores seriam detectados em sedimentos, pois são matrizes ambientais mais favoráveis para a presença destes contaminantes.

Para o composto fenofibrato, altas concentrações foram encontradas nos pontos onde foi detectado, sendo superior em totalidade quando comparado com os outros fármacos detectados nestes mesmos pontos. Houve uma variação de 0,797 a 30,061 mg. L⁻¹. Uma hipótese para altas concentrações encontradas somente nos córregos, deve-se ao fato de que possivelmente a ETE Candeia tenha sido eficiente na remoção deste composto. Ide (2014) observou a presença do fenofibrato em 26% das amostras coletadas do rio Atuba,

na região metropolitana de Curitiba, com concentrações variando de 0,001 $\mu\text{g L}^{-1}$ a 0,395 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Apesar dos microcontaminantes estarem presentes no ambiente em concentrações traços, alguns possuem características e propriedades que os tornam recalcitrantes do ponto de vista prático de gestão de recursos hídricos. Dessa forma, alguns compostos não são facilmente degradados no meio ambiente e podem acumular-se em determinados compartimentos como sedimentos ou serem transportados por longas distâncias a partir das suas fontes originais, se dispersando nos recursos hídricos e causando danos aos organismos eventualmente expostos (DAMSTRA et al., 2002).

Independentemente da fonte, muitos fármacos e seus metabólitos têm como destino final, direta ou indiretamente, os corpos hídricos e os sedimentos, onde podem persistir e retornar aos seres humanos e animais pelo consumo das águas (SANTOS et al., 2010).

5.4.3 ETE Tibiriçá- Tratamento primário

Na ETE Tibiriçá, nos meses de março a junho de 2020, foram detectados ibuprofeno e cafeína nas amostras de esgoto bruto (P8) e esgoto tratado (P9), conforme a tabela 5.7.

Tabela 5.7. Valores de ibuprofeno (IBU) e cafeína (CAF) em mg. L^{-1} do período de março a junho nos pontos de coleta esgoto bruto (P8) e esgoto tratado (P9) da ETE Tibiriçá.

Meses	P8		P9		% Remoção	
	IBU	CAF	IBU	CAF	IBU	CAF
Março	7,764	52,894	2,876	4,834	62,95	90,86
Abril	7,659	75,280	2,583	5,286	66,26	92,97
Mai	4,990	41,456	3,563	9,682	28,59	76,64
Junho	20,399	87,312	3,679	11,898	81,96	86,37

Sabendo que os pontos P8 e P9 são amostras de esgoto bruto e esgoto tratado da ETE Tibiriçá, respectivamente, foi calculado o valor e eficiência de remoção destes nesta planta de tratamento de esgoto. Foram observados percentuais de remoção para ibuprofeno de 62,95%, 66,26%, 28,59% e 81,96% no período de março a junho de 2020. No mesmo período, para cafeína foram observados percentuais de remoção de 90,86%, 92,97%, 76,64% e 86,37%.

A ETE Tibiriçá apresentou ótimos percentuais de remoção da cafeína em todo o período de coleta, variando de 76,64% a 92,97%, tendo em vista somente tratamento primário. Já a ETE Candeia obteve uma melhor variação no percentual de remoção, chegando a 98,92%, com tratamento secundário.

Ghisele (2006) avaliou o potencial de remoção de alguns fármacos na ETE Samambaia, observando percentual de remoção de 99,6% para cafeína e 10,7% para ibuprofeno. A ETE Samambaia possui tratamento biológico primário por lodos ativados. As amostras de esgoto tratado foram coletadas logo após o tratamento primário. Ainda, Pietrie (2016) que avaliou a presença de fármacos em águas residuais brutas e efluente final num filtro de gotejamento WwTWs (população equivalente ~105.000) no sudoeste da Inglaterra, obteve um percentual de remoção para cafeína de 92%, detectando concentrações no esgoto bruto (75 ng. L^{-1}) e tratado (6 ng. L^{-1}). Também avaliou o ibuprofeno no esgoto bruto (13 ng. L^{-1}) e tratado ($1,3 \text{ ng. L}^{-1}$), com percentual de remoção de 90%.

Para o composto ibuprofeno, detectado no esgoto bruto e tratado, foi observado ótimo percentual de remoção quando comparado com a ETE Candeia que possuía tratamento secundário, variando de 28,59% a 81,96%, muito semelhante a variação da ETE anterior. Como exposto anteriormente, a variação do percentual de remoção de ibuprofeno pode estar relacionada ao seu alto consumo no período. Segundo Miege et al. (2009), o alto consumo e o modo de administração dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) resultam em concentrações elevadas em efluente das ETE.

Ainda, Carballa (2004) detectou ibuprofeno no efluente tratado da Estação de Tratamento de Esgoto municipal na Galiza, NW Espanha, com concentrações variando de $1,8$ a $4,6 \text{ } \mu\text{g. L}^{-1}$, significativamente maior do que os relatados anteriormente por Stumpf et al. (1999) em um afluente de planta de tratamento de esgoto brasileira, com concentrações em torno de $0,3$ e $0,6 \text{ } \mu\text{g. L}^{-1}$. Foram analisados efluentes após as diversas etapas da ETE estudada, observando que nenhuma redução significativa foi observada nas etapas de pré-tratamento e sedimentação para ibuprofeno. Isso está de acordo com suas estruturas ácidas, com coeficientes de partição sólido-líquido muito baixos, o que resulta em sua presença principalmente na fase aquosa. A eficiência geral de remoção significativa para o ibuprofeno (60–70%) foi alcançada apenas durante o tratamento biológico.

Apesar do ótimo percentual de remoção apresentado nesta planta somente pelo tratamento primário, por se tratar de contaminantes residuais a níveis de traço de

concentração, com características tóxicas e persistentes; ainda são necessários métodos que promovam uma maior remoção, especialmente do composto ibuprofeno.

Apesar de terem sido publicados estudos no Brasil com significativas concentrações de ibuprofeno e cafeína (STUMPF et al., 1999; SODRÉ; MONTAGNER; JARDIM, 2007; CAMPANHA et al., 2015) principalmente em águas superficiais, o país ainda carece de investigações quanto à presença de medicamentos em diferentes matrizes ambientais, especialmente em efluentes, haja vista o potencial de contaminação dos corpos hídricos.

5.4.4 *Córrego Barra Grande de Baixo*

Para os resultados das coletas realizadas no ponto a montante (P7), ponto de lançamento (P10) e jusante (P11) no Córrego Barra Grande de Baixo, durante os meses de março a junho de 2020, foi detectado a presença de ibuprofeno, cafeína e fenofibrato dentre os fármacos estudados, conforme a tabela 5.8.

Tabela 5.8. Valores de ibuprofeno (IBU), cafeína (CAF), e fenofibrato (FENO) em mg. L⁻¹ do período de março a junho nos pontos de coleta do córrego Barra Grande de Baixo.

Meses	P7			P10			P11		
	IBU	CAF	FENO	IBU	CAF	FENO	IBU	CAF	FENO
Março	-	-	ND	1,083	0,755	ND	0,141	0,103	ND
Abril	ND	ND	ND	1,932	4,325	ND	0,226	0,119	ND
Maior	ND	ND	ND	2,968	8,544	ND	1,120	3,612	ND
Junho	ND	ND	1,591	2,993	10,659	ND	ND	ND	1,776

As maiores concentrações de cafeína (10,659 mg. L⁻¹) e ibuprofeno (2,993 mg. L⁻¹) foram detectadas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P10), no mês de junho. A maior concentração de fenofibrato (1,776 mg. L⁻¹) foi detectada no ponto a jusante do lançamento (P11), também em junho. As menores concentrações de cafeína (0,103 mg. L⁻¹) e ibuprofeno (0,141 mg. L⁻¹) foram detectadas no ponto a jusante do lançamento de esgoto tratado (P11), no mês de março. Já a menor concentração de fenofibrato (1,591 mg. L⁻¹) foi detectada a montante (P7) no mês de junho.

Dados de monitoramento ambiental realizados no Brasil (LIMA et al., 2017) indicam que fármacos são encontrados em mananciais superficiais, principalmente aqueles pouco preservados, em concentrações que variam de dezenas a centenas de nanogramas por litro (ng. L⁻¹).

A cafeína está presente nos pontos de lançamento (P10) e a sua jusante (P11) em todos os meses de coleta, não sendo detectado no ponto a montante (P7) da ETE Tibiriçá. Ide (2014) avaliou a cafeína como indicador de atividade antrópica nos afluentes do Alto Iguaçu, detectando concentração máxima no rio Palmital de $20,1 \mu\text{g L}^{-1}$. Campanha et al (2015), em um monitoramento de três anos no rio Monjolinho em São Carlos (SP), detectaram concentrações médias que variaram de 0,06 a $73 \mu\text{g L}^{-1}$.

O composto ibuprofeno foi detectado na maioria dos meses de coleta nos pontos de lançamento (P10) e a jusante do lançamento (P11), apresentando uma variação de 0,141 a $2,993 \text{ mg. L}^{-1}$. Kramer et al. (2015) avaliaram a contaminação das águas superficiais e sedimentos na Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu, em Curitiba-PR, detectando ibuprofeno no rio Belém em concentrações elevadas, como 729 ng L^{-1} .

Para o composto fenofibrato, semelhante ao córrego Pau D'alho, no córrego Sossego altas concentrações foram encontradas nos pontos onde foi detectado, sendo superior em totalidade quando comparado com os outros fármacos detectados nestes mesmos pontos. Fillipe (2018) observou que o fenofibrato, dentre os fármacos antilipêmicos analisados, foi quantificado com maior frequência que o gemfibrozil, estando presente em 86% das amostras do rio Palmital, no Paraná.

A altas concentrações do fenofibrato quando comparado com os outros fármacos neste trabalho, pode estar associado as suas características de biodegradabilidade. Ponezzi et al. (2009) nos ensaios de biodegradabilidade do seu trabalho, avaliaram que o fenofibrato é rapidamente reduzido a uma concentração próxima de $200 \mu\text{g. mL}^{-1}$ em um período de 48 h, e abaixo desta concentração permanece constante durante o período do ensaio (27 dias). Semelhante a ETE Candeia, é interessante notar que possivelmente a capacidade de remoção deste composto na ETE Tibiriçá também pode ter sido eficiente.

Embora a estimativa de consumo para países em desenvolvimento seja menor, o Brasil foge à regra, pois é um dos países com maior consumo de produtos farmacêuticos no mundo, junto com países desenvolvidos como Estados Unidos, França e Alemanha (STUMPF et al., 1999; CAMPANHA et al., 2015).

6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nessa pesquisa, as principais conclusões estão elencadas a seguir:

- Os resultados para validação do método cromatográfico são satisfatórios. Os valores dos limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) apresentaram níveis ótimos para ibuprofeno e diclofenaco de sódio. Já para cafeína e fenofibrato, os valores de LD e LQ estão acima da literatura, porém, válidos para sua quantificação. Todos os compostos apresentaram ótima sensibilidade ao método, sendo o ibuprofeno o fármaco mais sensível.
- Por meio da avaliação dos parâmetros físico-químicos dos córregos no período de estudo, foi verificado que o córrego Pau D'alho apresentou suma maioria de valores dos parâmetros dentro dos limites estabelecidos no decreto. Já o córrego Barra Grande de Baixo, apresentou valores dos parâmetros fora dos limites estabelecidos no decreto.
- A determinação da presença de fármacos nas estações de tratamento de esgoto avaliou a eficiência de remoção de cada planta. Na ETE Candeia (tratamento secundário) foi verificada remoção média de 96,15% para cafeína e 63,65% para ibuprofeno. Na ETE Tibiriçá (tratamento primário) foi verificada remoção média de 86,71% para cafeína e 59,94% para ibuprofeno. Em geral, as médias de remoção encontradas nesse trabalho são compatíveis com aquelas observadas em outros estudos.
- Nos córregos estudados, foram detectados ibuprofeno e cafeína em todos os pontos de coleta, exceto nos pontos P2 (Montante córrego Monte Belo) e P7 (Montante córrego Barra Grande de Baixo). Já o fenofibrato foi encontrado em todos os

pontos de coleta, com exceção do ponto de lançamento córrego Barra Grande de Baixo (P10).

- No córrego Pau D'alto, as maiores concentrações de cafeína (4,045 mg. L⁻¹), ibuprofeno (2,819 mg. L⁻¹) e fenofibrato (30,061 mg. L⁻¹), foram encontradas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P5), ibuprofeno e fenofibrato no mês de junho e cafeína em maio. No córrego Barra Grande de Baixo, as maiores concentrações de cafeína (10,659 mg. L⁻¹) e ibuprofeno (2,993 mg. L⁻¹) foram detectadas no ponto de lançamento de esgoto tratado (P10), no mês de junho; já a maior concentração de fenofibrato (1,776 mg. L⁻¹) foi detectada no ponto a jusante do lançamento (P11), também em junho. Quando comparado aos outros fármacos analisados, as altas concentrações de fenofibrato no córrego e sua ausência nas ETE's pode estar relacionada às suas características de biodegradabilidade, como também, possivelmente, a eficiente capacidade de remoção para este composto em ambas as ETE's.
- Não foi detectada a presença de diclofenaco de sódio em nenhum ponto de coleta das ETE's e nem dos córregos. A ausência nas ETE's pode estar relacionada a alta degradabilidade nas plantas estudadas. Já a ausência nos córregos, pode estar relacionada ao seu alto valor de Log Kow, indicando que um possível residual possa estar ligado ao material particulado ou sedimento.
- Com base nesses resultados, verificou-se que as ETE's analisadas foram importantes para remoção dos fármacos, com dados condizentes a literatura. Porém, a detecção de residuais de fármacos na maioria dos pontos de monitoramento dos dois córregos, apontam para a importância de estudos em matrizes ambientais brasileiras, adotando estratégias de gestão e implementação de tratamento de efluentes avançados para remoção total desses microcontaminantes, haja vista os efeitos crônicos toxicológicos ao ambiente aquático e a saúde humana.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 9898 de junho de 1987. Preservação e técnicas de amostragem de efluentes líquidos e corpos receptores. Disponível em: <<http://licenciadorambiental.com.br/wp-content/uploads/2015/01/NBR-9.898-Coleta-de-Amostras.pdf>> Acesso em: 10 de março de 2019.

ABIC- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE CAFÉ. Indicadores da Indústria de café. 2018. Disponível em : <<https://www.abic.com.br/estatisticas/indicadores-da-industria/>> Acesso em: 10 de setembro de 2020.

AFONSO, J. C. et al. Gerenciamento de resíduos laboratoriais: recuperação de elementos e preparo para descarte final. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 602-611, 2003.

ANA – AGÊNCIA NACIONAL DAS ÁGUAS. Panorama do Enquadramento dos corpos d'água no Brasil, e, Panorama da Qualidade das Águas Subterrâneas no Brasil. Brasília: ANA, 2007. 124 p. Disponível em: < <http://pnqa.ana.gov.br/> >. Acesso em: 03 de agosto de 2019.

AHERNE, G.W.; ENGLISH, J.; MARKS, V. The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in water samples. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 9, p. 79-83, 1989.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- **RDC** nº 222, de 22 de março de 2018. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/RDC_222_2018_.pdf/c5d3081d-b331-4626-8448-c9aa426ec410> Acesso em: 10 de setembro de 2020.

AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187-204, 2013.

ALBERO, B. et al. Determination of selected pharmaceutical compounds in biosolids by supported liquid extraction and gas chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1336, p. 52-58, 2014.

ANVISA; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **Resolução RE- nº 475**, de 19 de março de 2002.

ANVISA; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **Resolução RE- nº 899**, de 29 de maio de 2003.

BAURU. Lei Municipal nº 5.634, 22 de agosto de 2008. Prefeitura Municipal de Bauru, Bauru, SP. **Plano Diretor Participativo do Município de Bauru**. Disponível em : <<http://hotsite.bauru.sp.gov.br/planodiretor/lei.aspx>> Acesso em: 28 de março de 2020.

BAURU. Departamento de Água e Esgoto. Rio batalha e a lagoa. Bauru: DAE, 2014. Disponível em: <<http://www.daebauru.sp.gov.br/2014/empresa/empresa.php?secao=fazemos&pagina=9>> Acesso em: 12 de novembro de 2019

BAIRD, C. Química Ambiental. Tradução: Receio, MAL & Carrera, LCM 2 Edição. 2002.

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

BRASIL. Decreto nº 10.388, de 5 de junho de 2020. Regulamenta o § 1º do caput do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.388-de-5-de-junho-de-2020-260391756>
http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/RDC_222_2018_.pdf/c5d3081d-b331-4626-8448-c9aa426ec410> Acesso em: 10 de setembro de 2020.

BRASIL. Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de

potabilidade. **Ministério da Saúde**. Disponível em: < <https://www.saude.gov.br/>> Acessado em: 28 de março de 2020.

BRASIL. Portaria nº 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/>> Acesso em: 28 de março de 2020.

BISOGNIN, R. P.; WOLFF, D. B.; CARISSIMI, E. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, São Paulo, v. 67, n. 2010, p. 78-95, 2018.

BOGER, B.; TONIN, F. S.; ZAMORA, P. G. P.; WAGNER, R.; GOMES, E. C. Micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em matrizes aquosas do Brasil - Uma revisão sistemática. **Ciência e Natura**, v. 37, n. 3, p. 725, 2015.

BUERGE, I. J. et al. Caffeine, an anthropogenic marker for wastewater contamination of surface waters. **Environmental science & technology**, v. 37, n. 4, p. 691-700, 2003.

CABEZA, Y. et al. Monitoring the occurrence of emerging contaminants in treated wastewater and groundwater between 2008 and 2010. The Baix Llobregat (Barcelona, Spain). **Journal of hazardous materials**, v. 239, p. 32-39, 2012.

CALAMARI, D. et al. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. **Environmental Science & Technology**, v. 37, n. 7, p. 1241-1248, 2003.

CAMPANHA, M. B.; AWAN, A. T.; DE SOUSA, D. N. R.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A; FADINI, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental science and pollution research international**, p. 7936–7947, 2015.

CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M.; LLOMPART, M.; GARCÍA-JARES, C.; RODRÍGUEZ, I.; GÓMEZ, M.; TERNES, T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. **Water Research**, Oxford, v. 38, n. 12, p. 2918-2926, 2004.

CASTRO, L. V. Avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em filtros de polimento para tratamento de esgoto doméstico. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais. 2017.

CANELA, M. C. et al. Cafeína em águas de abastecimento público no Brasil. **Instituto Nacional de Ciências e Tecnologias Analíticas Avançadas–INCTAA, Editora Cubo, São Carlos, 96p**, 2014.

CBH TIETÊ BATALHA. Relatório de Situação dos Recursos Hídricos da UGRHI-16. Comitê da Bacia Hidrográfica do Tietê-Batalha, 2020. Disponível em: <<http://www.comitetb.sp.gov.br/>>. Acesso em: 10 setembro de 2020.

CEPAGRI, Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas a Agricultura. A CLASSIFICAÇÃO CLIMÁTICA DE KOEPPEN PARA O ESTADO DE SÃO PAULO. Disponível em: <<https://www.cpa.unicamp.br/outras-informacoes/clima-dosmunicipios-paulistas.html>> Acesso em :10 de setembro de 2020.

CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. **Toxicology letters**, v. 142, n. 3, p. 185-194, 2003.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE- CONAMA. Resolução nº 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br>>. Acesso em: 30 de abril de 2020.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE- CONAMA. Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2011. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br>>. Acesso em: 30 de abril de 2020.

CNS- CONSELHO NACIONAL DA SAÚDE. Consumo de medicamentos: um autocuidado perigoso. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm> Acesso em: 20 de agosto de 2020.

CHIARADIA, M. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. **Química nova**, v. 31, n. 3, p. 623-636, 2008.

COSTA, C. R. et al. Toxicity in aquatic environments: discussion and evaluation methods. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1820-1830, 2008.

DAE BAURU- Departamento de Água e Esgoto de Bauru- SP. Disponível em: <daebauru.sp.gov.br>. Acesso em: 31 de março de 2020.

DAUGHTON, C. G. Administração de medicamentos do berço ao berço para minimizar sua disposição ambiental enquanto promove a saúde humana. II. Eliminação de medicamentos, redução de resíduos e orientações futuras. **Perspectivas de Saúde Ambiental**, v. 111, n. 5, pág. 775-785, 2003.

DAMSTRA, T.; BARLOW, S.; BERGMAN, A.; KAVLOCK, R.; VAN DER KRAAK, G. "Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disrupters." World Health Organization (WHO) - International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2002.

DI CARRO, M.; SCAPOLLA, C.; LISCIO, C.; MAGI, E. Development of a fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of endocrinedisrupting compounds in waters. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 398, n. 2, p. 1025-34, 2010.

EMBRAPA- Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Café é a segunda bebida mais consumida no Brasil. 2015. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2574254/cafe-e-a-segunda-bebida-mais-consumida-no-brasil>> Acesso em: 20 de agosto de 2020.

FENT, K.; WESTON, A. A; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic toxicology**, v. 76, n. 2, p. 122–59, 2006.

FERRARI, B. et al. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 55, n. 3, p. 359-370, 2003.

FILIPPE, T. C. et al. **Caféina, fármacos, hormônios e produtos de cuidados pessoais no Rio Palmital-PR**. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 2018.

FOLMAR, L. C. et al. Comparative estrogenicity of estradiol, ethynyl estradiol and diethylstilbestrol in an in vivo, male sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*), vitellogenin bioassay. **Aquatic Toxicology**, v. 49, n. 1-2, p. 77-88, 2000.

FLORIPES, T. C. et al. Ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em esgoto bruto e tratado na cidade de Belo Horizonte (MG). **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 23, n. 6, p. 1199-1211, 2018.

FROEHNER, S. et al. Removal capacity of caffeine, hormones, and bisphenol by aerobic and anaerobic sewage treatment. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 216, n. 1-4, p. 463–471, 2011.

GARCIA, L. P.; ZANETTI-RAMOS, B. G. Gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde: uma questão de biossegurança. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 744-752, 2004.

GHISELLI, G. Avaliação da Qualidade das Águas Destinadas ao Abastecimento Público na Região de Campinas: Ocorrência e Determinação dos Interferentes Endócrinos (IE) e Produtos Farmacêuticos e de Higiene Pessoas (PFHP). 2006. 190 f. Tese (Doutorado em Ciências), Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2006.

HALLING-SØRENSEN, B. et al. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. **Chemosphere**, v. 36, n. 2, p. 357-393, 1998.

HEBERER, T.; REDDERSEN, K.; MECHLINSKI, A. From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. **Water Science and Technology**, v. 46, n. 3, p. 81-88, 2002.

HECKMAN, M. A.; WEIL, J.; DE MEJIA, E. G. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. **Journal of food science**, v. 75, n. 3, p. R77-R87, 2010.

HIGNITE, C.; AZARNOFF, D. L. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. **Life Sciences**, v. 20, n. 2, p. 337-341, 1977.

HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. **Water research**, v. 45, n. 3, p. 1432-1442, 2011.

IDE, A. H. Produtos farmacêuticos e de higiene pessoal no rio Iguaçu e seus afluentes. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 2014.

INMETRO - INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, **DOQ-CGCRE-008**. 2011.

IPMET- INSTITUTO DE PESQUISAS METEOROLÓGICAS. Balanços Mensais de Precipitação e Temperatura em Bauru. Disponível em: <<https://www.ipmetradar.com.br/2relatosMensais.php>> Acesso em: 10 de setembro de 2020.

ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; NARDELLI, A.; PASCARELLA, L.; PARRELLA, A. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. **The Science of the Total Environment**, v. 346, n. 1-3, p. 87-98, 2005.

JARDIM, I.C.S.F. Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias para Preparação de Fases Sólidas. **Scientia Chromatographica**, v. 2, p. 13-25, 2010.

JELIĆ, A. et al. Occurrence and elimination of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment. In: **Emerging and priority pollutants in rivers**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 1-23, 2012.

JIANG, J.; ZHOU, Z.; SHARMA, V. K. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water — A review from global views. **Microchemical Journal**, v. 110, p. 292–300, 2013.

JØRGENSEN, S. E. et al. Drugs in the environment. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 691-699, 2000.

KARNJANAPIBOONWONG, A. et al. Occurrence of PPCPs at a Wastewater Treatment Plant and in Soil and Groundwater at a Land Application Site. **Water, Air, {&} Soil Pollution**, v. 216, n. 1, p. 257–273, 2011.

KOLPIN, D. et al. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U. S. Streams, 1999-2000: **A National Reconnaissance. Journal of Environmental Science and Technology**, v. 36, n. 6, p. 1202–1211, 2002.

KRAMER, R. D. et al. Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 20, n. 3, p. 657-667, 2015.

KUMAR, A.; XAGORARAKI, I. Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: An uncertainty analysis for meprobamate, carbamazepine, and phenytoin. **Regulatory toxicology and pharmacology**, v. 57, n. 2-3, p. 146-156, 2010.

KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the Environment. **Annual Review of Environment and Resources**, v. 35, n. 1, p. 57-75, 2010.

LAPWORTH, D.J., BARAN, N., STUART, M.E., WARD R.S. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and Occurrence. **Environmental Pollution**. 163, p. 287-303, 2012.

LIMA, D.R.; TONUCCI, M.C.; LIBÂNIO, M.; AQUINO, S.F. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas Brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, 2017.

LÓPEZ-SERNA, R. et al. Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. **Environmental Pollution**, v. 174, p. 305-315, 2013.

LOURENÇO, S. S. B. Avaliação da contaminação, persistência e risco ambiental dos anti-dislipidémicos em águas. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra .2014.

LUO, Y. et al. Science of the Total Environment 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.

MADUREIRA, T.V. et al. The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal): Assessing impacts on gonadal maturation with a histopathological and stereological study of zebrafish ovary and testis after sub-acute exposures. **Aquatic Toxicology**, v. 105 p. 292–299. 2011.

MIÈGE, C.; CHOUBERT, J. M.; RIBEIRO, L.; EUSÈBE, M.; COQUERY, M. Removal efficiency of pharmaceuticals and personal care products with varying wastewater treatment processes and operating conditions – conception of a database and first results. **Water Science & Technology**, v. 57, n. 1, p. 49-56, 2008.

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

MIZUKAWA, A. Avaliação de contaminantes emergentes na água e sedimento na bacia do Alto Iguaçu/PR. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Paraná. 2016.

MONPELAT, S.; LE BOT, B.; THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. **Environment International**, v. 35 p. 803–814, 2009.

MORAZ, S. R., ALDA, M. J. L., BARCEL D. Advantages and limitations of online solid phase extraction coupled to liquid chromatography–mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. **Journal of Chromatography A**. 1152. p. 97-115, 2007.

MULDER, M., ANTAKYALI, D., ANTE, S. Costs of Removal of Micropollutants from Effluents of Municipal Wastewater Treatment Plants - General Cost Estimates for the Netherlands based on Implemented Full Scale Post Treatments of Effluents of Wastewater Treatment Plants in Germany and Switzerland. **STOWA and Waterboard the Dommel**. Holanda, 2015.

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.

NIETO, E. et al. Influence of temperature on toxicity of single pharmaceuticals and mixtures, in the crustacean *A. desmarestii*. **Journal of hazardous materials**, v. 313, p. 159-169, 2016.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guidelines for Drinking-water Quality. 4. ed. Genebra: OMS. P.564, 2011.

PÁDUA, V. L. et al. Remoção de microrganismos emergentes e microcontaminantes orgânicos no tratamento de água para consumo humano. **Rio de Janeiro: ABES**. 2009.

PETRIE, B. et al. Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1431, p. 64-78, 2016.

PETRIE, B.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDERN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water research**, v. 72, p. 3-27, 2015.

PONEZI, A. N. et al. VI-011-estudo do potencial de degradação de antiarrítmicos (atenolol, metropolol e propanolol), antitérmico (diclofenaco de sódio) e antilipêmico (fenofibrato) por bactérias isoladas do solo. **25º Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental**. 2009.

QUEIROZ, F. B. et al. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times. **Water Science and Technology**, v. 66, n. 12, p. 2562-2569, 2012.

RABØLLE, M.; SPLIID, N. H. Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 715-722, 2000.

RAIMUNDO, C. C. M. et al. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP. 2007.

REBOUÇAS, A., BRAGA, B., TUNDISI, J. G., **Águas Doces no Brasil Capital Ecológico Uso e Conservação**. 3. ed. São Paulo: Escritura Editora, p. 748, 2006.

RICHARDSON, S. D. New disinfection by-product issues: emerging DBPs and alternative routes of exposure. **Global Nest J**, v. 7, n. 1, p. 43-60, 2005.

ROBERTS, J. et al. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Australia's largest inland sewage treatment plant, and its contribution to a major Australian river during high and low flow. **Science of the Total Environment**, v. 541, p. 1625–1637, 2016.

SAMPAIO, T. R. Micropoluentes emergentes em águas de abastecimento público: estratégia analítica para priorização de mananciais e diagnóstico preliminar no DF. Tese de doutorado. Universidade de Brasília. 2018.

SANTOS, L. H. M. L. M.; ARAÚJO, A. N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUEMATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, p. 45-95, 2010.

SANTOS, L. H. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of hazardous materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, 2010.

SANTOS-SILVA, T. G.; MONTAGNER, C. C.; MARTINEZ, C. B. Evaluation of caffeine effects on biochemical and genotoxic biomarkers in the neotropical freshwater teleost *Prochilodus lineatus*. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 58, p. 237-242, 2018.

SÃO PAULO. Decreto nº 8.468, de 8 de setembro de 1976. Aprova o Regulamento da Lei nº997, de 31 de maio de 1976, que dispõe sobre a prevenção e o controle da poluição do meio ambiente. **Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo**. Disponível em: <<https://www.al.sp.gov.br>> Acesso em: 28 de março de 2020.

SÃO PAULO. Decreto nº 10.755, de 22 de novembro de 1977. Dispõe sobre o enquadramento dos corpos de água receptores na classificação prevista no Decreto nº

8.468, de 8 de setembro de 1976 e dá providências correlatas. **Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo**. Disponível em: <<https://www.al.sp.gov.br>> Acesso em: 28 de março de 2020.

SILVA, M. G. P. L. Contaminação de águas por diclofenaco e ibuprofeno: impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas. Monografia para Graduação em Farmácia. Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto. 2017.

SOUZA, R. R. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de disruptores endócrinos resultantes de atividades antrópicas nas águas da região do rio Paraíba do Sul, SP. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011.

SOUZA, C. C.; AQUINO, S. F.; SILVA, S. Q. Ensaios toxicológicos aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 25, n. 2, p. 217-228, 2020.

SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F.; Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue. **Water, Air & Soil Pollution**, v. 206, p. 57-67, 2010.

SCHNEIDER, S. E. Determinação de agrotóxicos e fármacos em água empregando extração em fase sólida, GC-MS e UHPLC-MS/MS. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013.

SUÁREZ, S.; CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M. How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters? **Reviews in Environmental Science and Biotechnology**, Berlim, v. 7, n. 2, p.125-138, 2008.

SNYDER, S. et al. Disruptors in Water: Implications for the Water Industry. **Environmental Engineering Science**, v. 20, n. 5, p. 449–469, 2003.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentals of analytical chemistry**. Nelson Education, 2013.

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

TAMBOSI, J. L. et al. Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. 2008.

TAMBOSI, J. L. et al. Recent research data on the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). **Química Nova**, v. 33, n. 2, p. 411-420, 2010.

TAN, B. L. L. et al. Modelling of the fate of selected endocrine disruptors in a municipal wastewater treatment plant in South East Queensland, Australia. **Chemosphere**, v. 69, n. 4, p. 644– 654, 2007.

TERNES, T. A.; HERRMANN, N.; BONERZ, M.; KNACKER, T.; SIEGRIST, H. JOSS, A. A rapid method to measure the solid–water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge, **Water Research**, v. 38, p. 4075-4084, 2004.

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water research**, v. 32, n. 11, p. 3245-3260, 1998.

TERNES, T. A. et al. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 81-90, 1999.

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

TOXNET – Toxicology Data Network. Disponível em: <toxnet.nlm.nih.gov> Acesso em: 30 de setembro de 2019.

USEPA, U.S. Environmental Protection Agency. Occurrence of Contaminants of Emerging Concern in Wastewater From Nine Publicly Owned Treatment Works. Washington D. C., EUA. 2009.

VIRKUTYTE, J.; VARMA, R. S.; JEGATHEESAN, V. (Eds.). **Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater**. Londres: IWA Publishing, p. 483, 2010.

WANG, J.; WANG, S. Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: a review. **Journal of environmental management**, v. 182, p. 620-640, 2016.

WEIGEL, S. et al. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. **Chemosphere**, v. 56, n. 6, p. 583-592, 2004.

WHO. Guidelines for drinking-water quality, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2011.

WU, M. et al. Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China. **Chemosphere**, v. 138, p. 486-493, 2015.

YAO, C., LI, T., TWU, P., PITNER, W. R., ANDERSON, J. L. Selective extraction of emerging contaminants from water samples by dispersive liquid–liquid microextraction using functionalized ionic liquids **J. Chromatogr. A**. v.1218, p. 1556, 2011.

ZUCCATO, E. et al. Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 13, n. 1, p. 15-21, 2006.