Identificação de compostos orgânicos e farmacêuticos em esgoto hospitalar utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa

Identification of organic and pharmaceutical compositions in hospital wastewater using a gas chromatograph coupled to mass spectrometry

Francisco Vieira Paiva

Engenheiro Civil. Mestre em Saneamento Ambiental pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutor em Recursos Naturais pela Universidade Federal de Campina Grande (UFPB)

Neyliane Costa de Souza

Química Industrial. Mestre e Doutoranda em Engenharia Civil - Saneamento Ambiental pela UFC

Adrianus Cornelius Van Haandel

PhD em Engenharia Civil na África do Sul. Pós-Doutorado pela Universidade Agrícola de Wageningen, Holanda. Professor da UFPB. Coordenador do PROSAB/UFPB

Resumo

Os resíduos líquidos provenientes dos estabelecimentos assistenciais de saúde são mais complexos do que os esgotos domésticos. Sua composição contém inúmeros compostos farmacêuticos, saneantes, elementos radiativos e de laboratórios. O conhecimento desses compostos pode auxiliar na escolha do tratamento adequado para esses esgotos e diminuir os impactos ambientais nos corpos receptores. A pesquisa foi realizada utilizando um sistema combinado (UASB e lodos ativados) para tratar a água residuária de um hospital. Neste trabalho, foram realizadas análises físico-químicas para caracterização do esgoto e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa para identificação de compostos químicos farmacêuticos, podendo-se constatar a presença de inúmeros elementos residuais dos fármacos usados no hospital.

Palavras-chave: Esgoto hospitalar; compostos químico-farmacêuticos; cromatografia de massa; sistema combinado UASB e lodos ativados.

Abstract

Liquid waste residues from health care establishments are more complex than those from residential sewage. Their composition contains several pharmaceutical chemical composites, sanitizers, radioactive, and laboratorial elements. Knowing about these composites may aid in choosing the proper treatment for these sewages, and diminish the environmental impact in receptors. The study was carried out in a combined system (UASB and activated sludge) to treat a hospital wastewater. In this experiment, material and chemical analyses were employed to trace sewage characteristics and gas chromatography associated with mass spectrometry to identify pharmacologic chemical composites, where innumerable residual elements were found in chromatographs.

Keywords: Hospital sewage; pharmaceutical chemical composites; mass chromatography; UASB and activated sludge combined system.

Introdução

Os resíduos de fármacos utilizados em hospitais apresentam grande impacto ambiental, já que foram utilizados para exercerem atividade biológica.

Entre os impactos ambientais mais relevantes associados a resíduos farmacêuticos está a genotoxicidade, ou seja, a capacidade que algumas substâncias têm de induzir alterações no material genético de organismos a elas expostos (GIL; MATHIAS, 2005).

Um ponto crítico neste tema é saber se existe um nível elevado dessas substâncias no meio ambiente, com concentração suficiente para exercer efeitos adversos em seres vivos. Dados ecotoxicológicos são levantados por pesquisadores para se identificar fármacos potencialmente perigosos para o meio ambiente, porém, os dados disponíveis na literatura são insuficientes. A constatação da ocorrência desses fármacos residuais em águas superficiais e de subsolo demonstra uma necessidade de estudos que determinem os efeitos tóxicos desses fármacos no meio ambiente (BILA; DEZOTTI, 2003). Dagnat *et al.*, em 2008, detectaram a presença de substâncias do tipo DIBP e o DEHP no rio Marme, na França, próximo ao lançamento do efluente de uma unidade de tratamento biológico de esgoto.

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 massa (CG-EM) ou cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (CLAE-EM). A detecção por espectrometria de massa é usada para assegurar a identificação das substâncias estudadas.

Ternes (2001), em seu estudo, fez uma revisão de todos os métodos analíticos utilizados na determinação de vários fármacos residuais, em níveis de ng.L^{-1} , em diferentes matrizes aquosas. Entre estes, ele utilizou a CG-EM para detecção de analgésicos, antilipêmicos e metabólitos, anti-inflamatórios, antipiréticos, anticonvulsivantes, drogas psiquiátricas, estrogênios e ácido clofibrato.

Nos estabelecimentos assistenciais de saúde (EAS), são geradas grandes quantidades de resíduos líquidos provenientes de fármacos e, portanto, devem possuir unidade própria e adequada para tratamento de esgoto. Este trabalho teve como finalidade identificar compostos farmacêuticos residuais no esgoto de um EAS. O objeto do estudo foi a estação de tratamento de esgoto (ETE) do Hospital Geral Waldemar de Alcântara, no bairro de Messejana, em Fortaleza, no Ceará.

Metodologia

Instalações da estação de tratamento

O tratamento dos despejos sanitários do Hospital Geral Waldemar de Alcântara (HGWA) foi feito em um reator anaeróbio (UASB),

seguido por um aeróbio, do tipo lodos ativados (Figura 1). O volume do reator UASB é de 35 m^3 , com média de cinco horas do tempo de detenção hidráulica (TDH). O reator aeróbio (lodos ativados) possui volume útil de 24 m^3 com TDH médio de 3,5 horas. O sistema foi projetado para operar com vazão de $4,8 \text{ m}^3/\text{h}$. No entanto, a vazão de operação medida no período foi de $6,4 \text{ m}^3/\text{h}$, que é 33% maior. Uma parte do lodo de excesso do reator aerado é enviada para o reator UASB, conforme esquematizado na Figura 2. A outra parte é encaminhada para o leito de secagem. O efluente do sistema é lançado no riacho Paupina, um efluente da lagoa da Precabura localizada no bairro Lagoa Redonda, em Fortaleza, no Ceará.

Coleta e análises físico-químicas

Para efeito de caracterização do esgoto do hospital, foram realizadas coletas semanais para a maioria dos parâmetros, exceto DBO_5 , que era quinzenal e cromatografia gasosa que era mensal, em horários alternados. Os experimentos foram desenvolvidos no período de 2006 a 2008.

Os procedimentos para a coleta e as análises atenderam ao *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater* (APHA; AWWA; WEF, 2005).

Os pontos de coleta na ETE foram selecionados com o melhor critério de representação: Ponto 1 – esgoto bruto; Ponto 2 – efluente reator UASB; Ponto 3 – efluente lodos ativados. Para todos os pontos, foram feitas as medições relacionadas no Quadro 1.

Figura 1 – Reatores UASB e lodos ativados

Análises cromatográficas

Com o objetivo de verificar a ocorrência de compostos químicos e metabólicos dos produtos farmacêuticos no sistema de tratamento e no corpo receptor, foram realizados testes de CG-EM.

As análises foram feitas no Laboratório de Análises Traços (LAT) e no Laboratório de Saneamento (LABOSAN) da Universidade Federal do Ceará.

O trabalho foi executado obedecendo a seguinte metodologia:

- preparação da amostra testemunha - 500 mL da amostra foram acidificados e filtrados em filtro de fibra de vidro de 0,45 µm;
- extração da fase sólida (EFS) - utilizando cartucho octadecil silano (C18) – DSC 18 de 500 mg e 6 mL; condicionado com metanol, hexano e acetona e depois eluído com 2 mL de metanol e 2 mL de acetona;
- derivatização - derivatizado com MTBSTFA+1% TBDSCI (n-terc-butildimetilsilil-n-metilfluoracetamida) por três horas a 75°C em banho-maria.

Condições cromatográficas

Diferentes condições cromatográficas foram empregadas, já que não havia um método de referência para ser utilizado que avaliasse a ocorrência dos diferentes compostos nas amostras. Partiu-se, então, de métodos publicados (GHISELLI, 2006; BILA; DEZOTTI, 2003; TERNES, 2001), fazendo-se vários ajustes para que fosse possível obter um único método cromatográfico capaz de identificar os compostos.

A identificação dos compostos foi realizada em um cromatógrafo gasoso acoplado a um detector de massa (GC-MS) da Shimadzu, com coluna capilar de fase reversa DB-5MS da J&W Scientific (sílica fundida ligada quimicamente a um filme com 95% dimetil-5% difenilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro.

Resultados e discussão

Análises físico-químicas

Os valores médios da caracterização dos resíduos líquido afluentes e efluente da ETE do HGWA, parte integrante deste trabalho, são mostrados na Tabela 1.

Os valores médios constantes na Tabela 1 se referem às análises de monitoramento contínuo, realizadas no período da investigação (2006 a 2008), para avaliar a qualidade do esgoto bruto, afluente e efluente dos reatores. Foram realizadas 36 análises de cada parâmetro no período.

A Tabela 1 mostra a semelhança da qualidade de alguns parâmetros com esgoto doméstico, enquanto outros se comportaram

Figura 2 – Fluxograma do sistema

Quadro 1 – Parâmetros analisados no estudo preliminar para os cinco pontos de coleta

PARÂMETRO		
pH	DBO ₅ (mg-L ⁻¹ O ₂)	Sólidos suspensos totais (mg-L ⁻¹)
Temperatura (°C)	Sólidos sedimentáveis (mL-Lh)	Sólidos suspensos fixos (mg-L ⁻¹)
Amônia (mg-L ⁻¹ NH ₃)	Sólidos totais (mg-L ⁻¹)	Sólidos suspensos voláteis (mg-L ⁻¹)
Nitrato (mg-L ⁻¹ NO ₃)	Sólidos totais fixos (mg-L ⁻¹)	Fósforo total (mg-L ⁻¹ P)
DQO (mg-L ⁻¹ O ₂)	Sólidos totais voláteis (mg-L ⁻¹)	Orgânicos e farmacêuticos

de maneira mista (esgoto doméstico e hospitalar), não obedecendo às características de esgoto tipicamente doméstico especificado por Metcalf (2004). Mesmo trabalhando com TDH (cinco horas no reator UASB e 3,5 horas no aerado) baixos, o sistema se mostrou eficiente no tocante à remoção da demanda química de oxigênio (DQO), DBO₅, NH₃ e SST. A remoção da amônia se deve à idade de lodo elevada mantida no reator aerado.

Análises cromatográficas

As análises cromatográficas foram realizadas com a finalidade de detectar possíveis contaminantes químicos farmacêuticos

provenientes dos resíduos líquidos do HGWA. Os procedimentos foram feitos para amostras de esgoto bruto, efluente dos reatores UASB e lodos ativados. Os resultados das análises cromatográficas foram comparados com a biblioteca disponível do GC-MS, já que não havia padrões de fármacos disponíveis. Alguns compostos foram identificados por meio da biblioteca NIST05.LIB. Nas Figuras 2, 3, 4, são mostrados os cromatogramas obtidos.

Somente alguns compostos obtiveram o percentual de similaridade confiável de 90 a 100%. Para amostra de esgoto bruto (Figura 3), foram obtidos os seguintes compostos com semelhança

Tabela 1 - Valores médios dos parâmetros monitorados afluente e efluente da ETE do HGWA

Parâmetros	Valores médios		
	EB	UASB	LA
pH	6,89	6,64	6,64
Temperatura (°C)	30,1	30,7	32,0
Amônia (mg-L ⁻¹ NH ₃)	32,9	71,3	24,8
Nitrato (mg-L ⁻¹ NO ₃)	3,9	1,7	39,4
DBO (mg-L ⁻¹ O ₂)	725,58	316,2	67,37
DQO (mg-L ⁻¹ O ₂)	1311,0	621,0	99,0
Fósforo total (mg-L ⁻¹ P)	5,0	6,0	5,0
Sólidos sedimentáveis (mL-Lh)	5,8	2,5	0,2
Sólidos totais (mg-L ⁻¹)	1268,0	997,0	853,0
Sólidos totais fixos (mg-L ⁻¹)	592,0	539,0	503,0
Sólidos totais voláteis (mg-L ⁻¹)	676,0	458,0	350,0
Sólidos suspensos totais (mg-L ⁻¹)	283,0	158,0	40,0
Sólidos suspensos fixos (mg-L ⁻¹)	24,0	10,0	2,0
Sólidos suspensos voláteis (mg-L ⁻¹)	259,0	148,0	38,0

EB: esgoto bruto; LA: lodos ativados; DBO: demanda bioquímica de oxigênio; DQO: demanda química de oxigênio.

e confiabilidade: cafeína; diisobutilftalato; aminoantipirina ou ampirona, Di(2-etil hexil) ftalato (DEHP) e estradiol com os respectivos tempos de retenção de 9.740; 9,800, 14,166 e 16,083. A ampirona é um metabólito da aminopirina com propriedades analgésica e anti-inflamatória.

Outros compostos como hormônios; ftalatos; colesterol; analgésicos (butorfanol); antibióticos (equinomicina); carbamazepina, que é utilizado no tratamento da epilepsia; tiadiazole-amine, composto usado para o tratamento de doenças neurodegenerativas; metabólitos de analgésicos e anti-inflamatórios; derivados de produtos de higiene pessoal e limpeza também foram identificados na biblioteca do GC-MS. No entanto, com similaridade abaixo de 90%, impossibilitando comprovar a origem do composto pela ausência dos padrões.

Com ajuda da biblioteca do equipamento analítico, procurou-se estabelecer a relação entre os picos e a composição dos fármacos identificados no cromatograma do efluente do reator UASB. Contudo, nem sempre foi possível ter certeza da fórmula estrutural dos compostos, uma vez que a recomendação é de 90 a 100% de similaridade. Em vários casos, houve similaridade alta, contudo sem chegar nesta faixa, impossibilitando a identificação positiva do composto. Nas Figuras 4 e 5, são mostrados os cromatogramas do efluente do reator UASB e do efluente final. A Tabela 2 mostra os picos e seus respectivos compostos encontrados no esgoto bruto do HGWA. A Tabela 3 relaciona o número dos compostos, área e a percentagem de similaridade relativa aos picos (Figura 6).

Na Tabela 3, pode-se observar a área relativa dos picos dos cromatogramas das Figuras 4 e 5 comparadas com a área do cromatograma do efluente (Figura 6).

Pode-se notar, na Tabela 3, que o comportamento dos diferentes compostos é muito diverso. Há compostos que são removidos

Figura 3 - Cromatograma da amostra de esgoto bruto.

eficientemente no ambiente anaeróbico a exemplo dos compostos 1, 2, 4, 6 e 12. Observa-se que esta remoção pode ser degradação dos compostos ou retenção no lodo. A degradação não significa necessariamente que o composto foi mineralizado, é possível imaginar que os compostos sejam degradados parcialmente formando outros compostos que possivelmente não estavam no afluente; outros compostos têm uma remoção parcial em ambiente anaeróbico como os compostos 3 e 9. Vários compostos não demonstraram degradabilidade no ambiente anaeróbico (compostos 5, 7, 10 e 11). No caso do composto 8, observa-se um aumento bastante acentuado na concentração após o tratamento anaeróbico. Isto só pode ser explicado, admitindo-se que, na degradação de outros compostos, se formam estruturas que no cromatograma são interpretadas como DIBP.

Tabela 2 - Compostos farmacêuticos encontrados no esgoto bruto

Nº do pico	Tempo de retenção	Compostos
1	3,224	Ácido butanodióico
2	3,665	4-metil 2-pentanona
3	4,011	Triéster com ácido bórico
4	5,623	Ácido octanóico
5	5,699	Ácido benzóico
6	5,917	Laurilamina dimetil
7	9,740	Cafeína
8	9,800	Diisobutilftalato (DIBP)
9	12,151	(4-bifenilil)-6-fenil benzoxazole (PBBO)
10	14,850	Acido fosfórico (KP140)
11	16,000	Di (2-etil hexil) ftalato (DEHP)
12	17,655	3-etoxi-4-ácido madélico

Figura 4 - Cromatograma da amostra de efluente do reator UASB.

Figura 5 - Cromatograma da amostra do efluente final.

Tabela 3 - Percentagem de similaridade relativa aos picos e à remoção

Pico	%Sim	Área	Área relativa		Remoção		Total
		EB	UASB Efl. final		UASB Efl.final		
1	76	1047737	-	1,44	-	-	-
2	81	1097292	-	0,96	-	-	-
3	86	2379401	0,5	0,36	boa	parcial	bom
4	88	1873356	-	0,09	exe	indet	bom
5	76	1570493	1	-	não	exe	exe
6	94	1300525	-	0,21	exe	indet	exe
7	96	1355254	1,4	-	não	exe	exe
8	92	2016992	2,65	3,29	acum	acum	acum
9	55	2050056	0,61	-	parcial	exe	exe
10	93	1315857	1,19	-	não	exe	exe
11	94	851379	1,32	1,24	não	não	não
12	57	1483730	0	0	exe	indet	exe

Exe: excelente; indt: indeterminado; acum: acumulado; Efl: efluente; sim: similaridade.

Figura 6 - Variação das áreas dos picos detectados nas amostras do HGWA.

Por outro lado, há compostos que têm remoção insignificante ou ineficiente em ambiente anaeróbico, mas têm remoção eficiente no ambiente aeróbico (compostos 5, 7, 9, 10). Quando a remoção em ambiente anaeróbico é eficiente, no ambiente aeróbico é indeterminada, porque falta composto no afluente da zona aeróbia (compostos 4, 6 e 12). Pode haver também remoção parcial tanto no ambiente anaeróbico como no aeróbico (composto 3). Ainda, o composto talvez não sofra remoção significativa nem no ambiente anaeróbico ou no aeróbico (composto 11). Na zona anaeróbia e aeróbia do sistema, há um caso de claro aumento da concentração de um composto (composto 8). Novamente, isto se explica pela formação na degradação parcial

de outros compostos de estruturas que, no cromatograma, são interpretadas como DIBP.

A Figura 6 mostra uma representação gráfica dos resultados experimentais dos testes cromatográficos, comparando os picos dos compostos de 1 a 12 no afluente, no efluente do reator UASB e no efluente final.

Discussão

Pela aparência dos cromatogramas, o grupo de compostos de maior importância é o de ftalatos, tendo sido identificados por vários

autores em outros sistemas de tratamento de efluentes hospitalares. Ftalatos podem ser introduzidos no ambiente por meio de lixiviação, sobretudo dos plastificantes utilizados na fabricação de plásticos de uso comum. Tais ftalatos são encontrados não apenas na água lixiviada, como também nos lodos provenientes dos esgotos, na água superficial, no sedimento e em algumas espécies aquáticas, inclusive peixes. Esses compostos com características lipofílicas tendem a se acumular nos tecidos adiposos das espécies envolvidas numa determinada cadeia alimentar, num processo conhecido como biomagnificação (GHISELLI; JARDIM, 2007; BIRKETT; LESTER, 2003; LINTELMANN *et al.*, 2003).

Os ftalatos são disruptores endócrinos que causam efeitos na fisiologia reprodutiva em diferentes espécies de peixes e mamíferos. Estudos realizados por Swan *et al.* (2005) mostram que ftalatos podem causar feminização em meninos.

Keller *et al.* (2009) descreveram a identificação dos elevados níveis de metabólicos de ftalatos na urina de crianças com insuficiência pancreática consumindo cronicamente ftalatos, por meio de sua reposição da enzima pancreática.

Segundo Ternes *et al.* (1999), devido ao grande número de compostos existentes, os quais podem ser adicionados ao enorme número de metabólicos formados, parece ser quase impossível desenvolver métodos analíticos para todas estas substâncias em amostras ambientais.

Dargnat *et al.* (2008) encontraram uma eficiência máxima de 78% na remoção do DEHP, em um sistema de tratamento de esgotos urbanos às margens do rio Marne, na França, constituído de decantação primária, lodos ativados e nitrificação com percentuais de remoção de 52,7, 12,3 e 13,1%, respectivamente. Neste estudo, evidenciou-se que a maior parte do composto fica retida no lodo. Birkett e Lester (2003) relataram remoção de apenas 20% para o DEHP em sistemas de aeração.

Dargnat *et al.* (2008) comentam que os subprodutos de compostos farmacêuticos estão presentes nos recursos hídricos na ordem de $\mu\text{g/L}^{-1}$ e ng/L^{-1} e que encontraram cinco diferentes concentrações de DEHP em um trecho do rio Marne, na França, com variações de 307, 708, 574, 522 e 6873 ng/L^{-1} , sendo esta última no ponto de descarga da estação de tratamento de esgoto Aval Marne. Isto mostra a

vulnerabilidade dos corpos hídricos receberem efluentes com qualidade duvidosa, podendo causar danos.

Em 1997, antipênicos, anti-inflamatórios e alguns metabólicos foram detectados em esgoto, em efluente de ETE, em águas de rios no estado do Rio de Janeiro por Stumpf *et al.* (1999). A concentração média, no efluente da ETE estudada, da maioria dos fármacos investigados, esteve na faixa de 0,1 a 10 $\mu\text{g/L}^{-1}$.

Possivelmente, a não-remoção do DIBP e o DEHP na ETE do HGWA ocorreu principalmente pela dificuldade de degradação dos compostos em sistema de tratamento biológico (DARGNAT *et al.*, 2008), baixo TDH e por considerar que o sistema não está projetado adequadamente para reter ou degradar os compostos.

Conclusões

O sistema de tratamento operado constituído de um reator UASB, em associação com um sistema de lodo ativado, foi eficiente na remoção de sólidos em suspensão, material orgânico e nitrogênio, ainda que a vazão do afluente do hospital fosse bem maior do que aquela originalmente adotada no projeto do sistema de tratamento.

As análises cromatográficas (CG-EM) permitiram identificar diversos compostos químicos provenientes de subprodutos e metabolização dos produtos farmacêuticos utilizados pelo EAS.

Os resultados analíticos mostram claramente um comportamento diverso dos reatores quanto à eficiência de remoção dos vários compostos detectados no afluente do hospital: há compostos que são removidos eficientemente em ambientes anaeróbio, outros em ambiente aeróbio, enquanto outros são removidos parcialmente ou são recalcitrantes tanto em ambiente anaeróbio quanto aeróbio.

O sistema estudado, constituído por reatores UASB e reator de lodos ativados, operados com baixo TDH, não se mostrou eficiente na remoção do DIBP e do DEHP. Portanto, é recomendável para tratamento de esgotos hospitalares que as estações de tratamento sejam planejadas de forma que possam degradar e reter eficientemente os subprodutos dos fármacos utilizados nos EAS.

A implantação de unidades para polimento do efluente final do sistema de tratamento, como filtros lentos de areia e osmose reversa, poderá propiciar uma eficiência melhor na retenção desses compostos.

Referências

APHA – AWWA – WEF. *Standard Methods for Examination of Water and Wastewater*. 18 ed. Washington D.C: American Public Health Association, 1992.

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

BIRKETT, J.W.; LESTER, J.N. *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes*. 1st ed. USA: IWA Publishing, Lewis Publishers CRC Press LLC, 2003.

DARGNAT, C.; TEIL, M.J.; CHEVREUIL, M.; BLANCHARD, M. Phthalate removal throughout wastewater treatment plant: case study of Marne

Aval station. *The Science of the Total Environment*, v. 407, n. 4, p. 1235-44, 2009.

GIL, E. S.; MATHIAS, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químicos – farmacêuticos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.2(2), 87-93, 2005.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. *Química Nova*, n. 6, p. 695-700, 2007.

KELLER, B.O.; DAVIDSON, F. G.; INNIS, S. M. Phthalate Metabolites in urine of CF patients area associated with use of enteric-coated pancreatic enzymes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 27, n. 3, p. 424-427, 2009.

LINTELMANN, J.; KATAYAMA, A.; KURIHARA, N.; SHORE, L.; WENZEL, A. Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, v. 75, n. 5, p. 631-681, 2003.

METCALF, E. *Wastewater engineering: treatment and reuse*. 4 ed. New York: MacGraw-Hill, 2004. 1821p.

SWAN, S.H.; MAIN, K.M.; LIU, F. *et al.* Decrease in anogenital distance among male infant with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*, v. 113, n. 8, p. 1056-1061, 2005.

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

TERNES T. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Analytical Chemistry*, v. 20, n. 8, p. 419-434, 2001.

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