

Avaliação da presença de fármacos em lodo de estação de tratamento de esgotos, antes e após processo de biorremediação por compostagem

Evaluation of the presence of drugs in sewage treatment station sludge before and after the bioremediation process by composting

Suzete Maria Lenzi Caminada^a

 <https://orcid.org/0000-0002-0402-2739>

E-mail: slcaminada@gmail.com

Miriam Moreira Bocchiglieri^b

 <https://orcid.org/0000-0002-1149-9201>

E-mail: miriammoreira@sabesp.com.br

Edivaldo Domingues Velini^c

 <https://orcid.org/0000-0003-0431-5942>

E-mail: velini@fca.unesp.br

Wanderley da Silva Paganini^a

 <http://orcid.org/0000-0002-8270-4452>

E-mail: paganini@usp.br

^aUniversidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Saúde Ambiental. São Paulo, SP, Brasil.

^bCompanhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo. Superintendência de Gestão Ambiental. São Paulo, SP, Brasil.

^cUniversidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Faculdade de Ciências Agrônômicas. Botucatu, SP, Brasil

Resumo

A presença de fármacos residuais no ambiente é um problema crescente e de abrangência global, com ampla quantidade de pesquisas visando sua quantificação. Porém, seu comportamento e efeitos, tanto no ambiente quanto para o ser humano, ainda não são bem conhecidos. Neste trabalho foram avaliados sete fármacos: Atenolol, Carbamazepina, Clonazepan, Ibuprofeno, Paracetamol, Sinvastatina e Fluoxetina, em amostras de lodo proveniente de uma estação de tratamento de esgotos do sistema público. A extração dos compostos na matriz foi baseada na sua lixiviação em água e a quantificação analítica foi determinada por um sistema de cromatógrafo líquido de ultra performance, acoplado ao espectrômetro de massas. Os resultados indicam a possível movimentação de alguns fármacos da fase aquosa para a sólida. Observou-se que a compostagem do lodo pode favorecer a biodegradação ou mobilização dos compostos, pois houve redução significativa nas concentrações, quando comparados os valores obtidos antes e após o processo de compostagem. A não detecção de um composto não significa necessariamente que ele tenha sido degradado por microrganismos, entretanto, estudos pretéritos chegaram a resultados semelhantes, o que corrobora para a adequação da proposta metodológica e dos procedimentos adotados, contribuindo para a produção de resultados confiáveis.

Palavras-Chave: Esgotos; Compostagem; Fármacos; Biorremediação

Correspondência

Suzete Maria Lenzi Caminada

Av. Antártica, 720 - casa 109. Jaguariúna, SP, Brasil. CEP: 13918-000

Abstract

The presence of residual drugs in the environment is a growing global problem, with many studies seeking to quantify it. However, its behavior and effects, both on the environment and on humans are still not well known. In this work, seven drugs were evaluated: Atenolol, Carbamazepine, Clonazepam, Ibuprofen, Paracetamol, Simvastatin, and Fluoxetine, in samples of sludge from a sewage treatment plant of the public system. The extraction of the compounds in the matrix was based on the leaching of the compounds in water and the analytical quantification was determined by an ultra-performance liquid chromatograph system, coupled to the mass spectrometer. The data indicate the possible movement of some drugs from the aqueous to the solid phase. It was observed that the composting of the sludge could favor the biodegradation or mobilization of the compounds since there was a significant reduction in the concentrations, when comparing the values obtained before and after the composting process. The non-detection of a compound does not necessarily mean that it has been degraded by microorganisms; however, past studies reached similar results, which corroborates the adequacy of the methodological proposal and the adopted procedures, contributing to the production of reliable results.

Keywords: Sewage; Composting; Pharmaceuticals; Bioremediation.

Introdução

Nas últimas décadas, tem-se observado uma crescente e ampla produção bibliográfica a respeito da presença de fármacos e/ou seus metabólitos nas várias matrizes ambientais, podendo ser apontada como causadora de inúmeras modificações, tanto em nível fisiológico como genético, e com potencial de causar distúrbios ao homem.

Muitos produtos químicos têm um papel essencial na vida moderna, especialmente no campo da medicina, porém, em contrapartida, podem causar poluição medicamentosa ou farmacêutica por excreção na urina ou descarte inadequado (Whitmee et al, 2015). A introdução de fármacos e dos seus metabólitos no ambiente, principalmente no compartimento aquático, foi uma área de crescimento da química ambiental por diversos anos (Jones; Voulvoulis; Lester, 2001). Embora os estudos tenham sido iniciados na década de 70, nos Estados Unidos da América (EUA), estes alcançaram maior progresso apenas em meados dos anos 90, com o desenvolvimento de técnicas analíticas com limites de detecção de $\mu\text{g/L}$ a ng/L , tais como cromatografia e espectrometria de massa. Atualmente, é evidente a ampla disseminação de fármacos no ambiente, tendo sido detectados em águas residuais, de superfície (rios, lagos, ribeiras, estuários e mares), subterrâneas, nos solos e sedimentos (Harrison et al., 2006; Martin et al., 2012). A grande preocupação ambiental não é necessariamente o volume de produção de um fármaco, mas sua persistência no ambiente e atividade biológica, toxicidade, bioacumulação, biodegradação, entre outros.

Em estudos realizados por Caldas et al (2013) e Fent, Weston e Caminada (2006), foi relatada a eficiência de remoção de fármacos em plantas de tratamento de esgotos, demonstrando grande variação, dependendo do grupo farmacêutico avaliado.

Atualmente, os hormônios e os antibióticos, cuja abordagem em pesquisas vêm despontando de modo abrangente dentro da literatura de contaminantes emergentes, já dispõem de dados mais conclusivos, no entanto, ainda existem muitos outros grupos de substâncias que necessitam de investigação (Martin et al., 2012).

O recente avanço das metodologias e técnicas analíticas permitiu a detecção e quantificação desses compostos em matrizes ambientais, bem como em concentrações da ordem de partes por bilhão (ppb) e partes por trilhão (ppt), ampliando as possibilidades de avaliação quanto aos possíveis efeitos à biota e aos humanos pela presença dessas substâncias no ambiente, o que tem causado preocupação.

Beek et al. (2016) realizaram uma revisão abrangente da literatura de 1.016 publicações originais e 150 artigos de revisão, consolidando as medidas de concentrações ambientais (MECs) para substâncias farmacêuticas humanas e veterinárias, relatadas em todo o mundo em águas superficiais, subterrâneas, torneiras/água potável, esterco, solo e outras matrizes ambientais em um banco de dados abrangente. O banco de dados revelou que produtos farmacêuticos ou o resultado de sua transformação foram detectados no meio ambiente de 71 países. No total, foram encontrados 631 fármacos distintos, acima do limite de detecção dos respectivos métodos analíticos empregados, revelando padrões regionais distintos. As águas residuais urbanas parecem ser a via de emissão dominante para produtos farmacêuticos em todo o mundo, embora as emissões da produção industrial, hospitais, agricultura e aquicultura sejam importantes localmente.

No Brasil, os índices de tratamento de esgotos ainda são muito baixos. O Plano Nacional de Saneamento (PLANSAB) estabelece que a universalização do acesso aos serviços de saneamento deverá ocorrer somente em 2033. Da mesma forma, a Lei n. 14.026, sancionada em

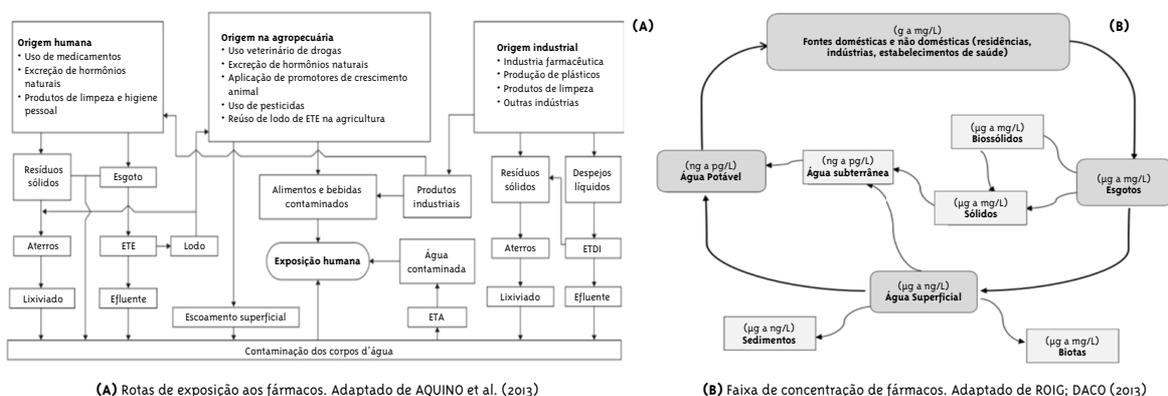
15 de julho de 2020 (BRASIL, 2020), que atualiza o marco legal do saneamento básico, estabeleceu metas de universalização que garantam o atendimento até 31 de dezembro de 2033. Assim, prevê-se uma significativa ampliação do número de estações de tratamento de esgotos no país, bem como o aumento na produção de lodo.

Existem várias rotas pelas quais os fármacos podem atingir matrizes ambientais, sendo as mais usuais a utilização comum em medicina e sua excreção, bem como o descarte inadequado de medicamentos vencidos e daqueles que restaram após os tratamentos, salientando-se que são raras as informações sobre a forma correta e segura de realizar o descarte destes, resultando que atinjam os sistemas de tratamento de esgotos ou, na sua ausência, o corpo receptor.

Rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais

A baixa volatilidade dos produtos farmacêuticos indica que a distribuição no ambiente ocorrerá, principalmente, através de transporte aquoso. Durante os processos de tratamento de esgotos pode ocorrer o transporte de fármacos da fase líquida para a fase sólida, por adsorção aos sólidos em suspensão, constituindo, em parte, o resíduo sólido gerado nas Estações de Tratamento de Esgotos (ETE.), na forma de lodo ou biomassa excedente. A Figura 1 apresenta as rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais e as faixas de concentrações observadas em fontes domésticas e não domésticas.

Figura 1 – Rotas de exposição aos fármacos em matrizes ambientais e faixa de concentração



De forma geral, existem poucas pesquisas que correlacionam parâmetros operacionais e físico-químicos de Estações de Tratamento de Esgotos (ETE) com a remoção dos fármacos. Considerando que os diferentes processos de tratamento e a origem dos afluentes determinam diferentes características ao lodo, é de fundamental importância que esses parâmetros sejam conhecidos e avaliados. Um número reduzido de estudos contempla a determinação de fármacos e produtos de higiene pessoal presentes no lodo proveniente de ETE, assim como sua mobilização considerando parâmetros físico-químicos dos compostos e da matriz.

Dentre os estudos desenvolvidos, uma abordagem ampla do assunto é apresentada por Hester e Harrison (2013).

A movimentação dos contaminantes na água, no solo e no ar, bem como na interface entre diferentes compartimentos é determinada por processos relacionados às propriedades químicas das substâncias e dos compartimentos ambientais. Desse modo, este estudo tem como objetivo avaliar o comportamento dos fármacos Atenolol, Carbamazepina, Clonazepan, Ibuprofeno, Paracetamol, Sinvastatina e Fluoxetina, em lodo proveniente da estação de tratamento de esgotos, antes e após o processo de biorremediação por compostagem.

Caminada (2021) aborda as propriedades físico-químicas e ecotoxicidade dos fármacos escolhidos para estudo, utilizando o modelo QSAR (ECOSAR-EPA) e visando identificar o potencial de bioacumulação e ecotoxicidade dessas substâncias.

Efeitos em organismos aquáticos

De acordo com Kolpin et al. (2002), a descarga contínua dos fármacos e de produtos de higiene pessoal em corpos d'água acarreta uma exposição crônica de organismos aquáticos a essas substâncias e seus metabólitos. Entretanto, a magnitude, frequência e duração da exposição ainda não foram completamente exploradas.

A maioria dos estudos analisa a ecotoxicidade de um único composto farmacêutico, no entanto, os fármacos estão normalmente presentes nos ecossistemas sob a forma de misturas complexas, podendo, portanto, ocorrer diferentes interações.

Efeitos dos contaminantes emergentes na saúde humana

Os fármacos possuem propriedades intrínsecas bioativas, portanto a exposição prolongada a eles e/ou aos produtos resultantes das reações metabólicas, mesmo em baixas concentrações, pode conduzir a efeitos adversos para os seres humanos e ecossistemas.

O efeito dos fármacos na saúde humana deve ser analisado de maneira ordenada e qualitativa, levando em consideração as preocupações especiais e as necessidades da sociedade dentro das classes e produtos.

Um exemplo que requer preocupação especial são os hormônios sexuais, que podem atuar como desreguladores endócrinos em organismos não-alvo a baixas concentrações, além dos antineoplásicos e imunossupressores utilizados em quimioterapia, conhecidos por serem potentes agentes mutagênicos.

Deve-se destacar que alguns aditivos utilizados em medicamentos, como: parafinas, corantes, estabilizadores e surfactantes são reportados na literatura como produtos extremamente tóxicos ($EC_{50} < 0.1 \text{ mg/L-1}$).

Atividades de farmacodinâmica, ao se unirem a ecotoxicologia de fármacos, são ciências que podem apresentar resultados mais conclusivos sobre o risco dos medicamentos e suas formulações causarem problemas ambientais (Sanderson et al., 2004).

Os impactos de substâncias químicas, inclusive os fármacos, podem incluir qualquer nível de hierarquia biológica: células, organismos, populações e ecossistemas. Efeitos sutis podem incluir seleção genética, rompimento endócrino, genotoxicidade e subsequentemente alteração do comportamento metabólico e funções da espécie no ecossistema (Jorgensen; Halling-Sorensen, 2000).

A habilidade para distinguir a relação entre normal ou saudável, anormal ou doente, em sistemas complexos, é muito relativa, devido à falta de sistemas comparativos e de como eles são afetados. Por exemplo, misturas de fármacos com agrotóxicos podem obscurecer a elucidação de efeitos sutis no ambiente.

Sinais biológicos sutis e/ou efeito cascata dos fármacos (concentrações extremamente baixas) no ambiente podem ser estudados em experiências de microcosmo (Jorgensen; Halling-Sorensen, 2000;

Sanderson et al., 2003; Giddings, 2002), porém, a análise estatística e interpretação dos resultados devem informar a precisão do teste e o tempo de recuperação do ambiente. Recuperação, nesse contexto, significa retorno para um estado natural não perturbado (Sanderson et al, 2003).

Diante das diferenças que podem ocorrer quando se avalia o potencial tóxico de um xenobiótico em organismos aquáticos e animais, em relação aos efeitos que eles poderiam causar ao ser humano, a Toxicologia Baseada em Evidências, por meio do programa Toxicologia para o Século 21 (Tox21), representa um avanço na área toxicológica, principalmente em relação às contaminações ambientais.

A mudança de paradigma na toxicologia atual para aquela que é baseada em evidências tende a afastar-se do teste clássico em animais para a nova toxicologia *in vitro* e *in silico*, bem como a toxicologia mecanística. Essa mudança torna-se ainda mais evidente ao considerar que muitos estudos toxicológicos ainda são realizados em animais, foram projetados há muito tempo, como nos anos 50 ou 60 e os sinais de segurança regulatória sofreram uma mudança notavelmente pequena durante esse período. Ao mesmo tempo, a tecnologia nas ciências da vida tem avançado muito e muito rápido, portanto, a toxicologia precisa de uma adaptação para as novas tecnologias e conhecimentos.

A primeira reunião sobre Toxicologia Baseada em Evidências foi realizada em 2007, na Itália, no Lago Como, onde cerca de 170 participantes de diferentes países produziram uma declaração comum sobre a comunidade científica, para criar uma base de evidências toxicológicas. Várias publicações a respeito do tema podem ser consultadas, tendo sido elaboradas principalmente por Thomas Hartung e sua equipe, que naquela época estavam no Centro de Validação de Métodos Alternativos da Comissão Europeia (ECVAM).

Biorremediação por compostagem de lodo de ETE

Considerando a necessidade de destinação final ambientalmente adequada para os lodos gerados no processo de tratamento de esgotos, a sua utilização para disposição no solo com finalidades agrícolas tem se configurado como uma alternativa viável, uma vez que possibilita a diminuição dos volumes destinados a aterros sanitários e o aproveitamento dos

nutrientes presentes nesse material, contribuindo para a manutenção do equilíbrio dos ciclos essenciais da natureza, especialmente do nitrogênio e fósforo, cujas fontes são finitas e não renováveis.

A escolha da compostagem como objeto de estudo se deu por vários fatores, destacando-se que o lodo proveniente de ETE possui população microbiana numerosa e variada, fato que contribui para o processo de compostagem. Além disso, o aumento da temperatura característico do processo de compostagem interfere diretamente na população dos organismos que participam do processo. A população denominada mesófila, que apresenta crescimento entre 15°C e 43°C, é muito importante na fase inicial da compostagem, quando, na presença de oxigênio, ocorrem as reações aeróbias e exotérmicas. A partir desse momento, o calor liberado favorece o aumento da temperatura e o crescimento dos microrganismos denominados termófilos, que crescem na faixa entre 40°C e 85°C, contribuindo para as reações de degradação dos compostos mais complexos, como fármacos, contaminantes emergentes ou contaminantes de difícil degradação.

Desenvolvimento

Descrição da área de estudo

Este estudo foi desenvolvido na ETE Lageado, localizada em Botucatu, um município da região oeste do estado de São Paulo. A ETE utiliza o processo de tratamento em nível secundário, operando com uma vazão média de 300L/s. Sua estrutura de tratamento possui as seguintes etapas: tratamento preliminar composto por gradeamento e caixa de areia, tanque de equalização de vazão Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente (RAFA), tanque de aeração (TA), decantadores secundários e desinfecção do efluente final. O lodo gerado na estação é desaguado por processo mecânico de centrifugação, até atingir teor de sólidos entre 20% e 25%. A produção diária de lodo é de aproximadamente 15 m³/dia.

Processo de compostagem

Os dados referentes ao projeto, instalação e aspectos operacionais do processo de compostagem

estão descritos na Tabela 1, tendo sido desenvolvidos em parceria com a Faculdade de Ciências Agronômicas - FCA (Universidade Estadual Paulista - Unesp) e com a Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo - Sabesp.

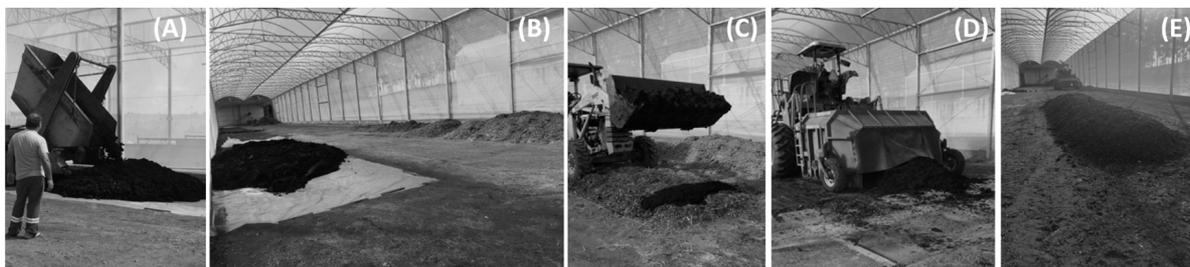
A leira foi composta por lodo desidratado, proveniente da ETE Lageado, e poda de árvore, utilizado como agente estruturante, na proporção de 1:1. O processo utilizado foi por leiras revolvidas, instaladas em galpão coberto, conforme mostra a Figura 2.

Tabela 1. Dados operacionais do processo de compostagem

Dados operacionais da leira de compostagem	
Dimensões aproximadas	2,75m x 8,0m x 0,85m
Agente estruturante	poda de árvore (proveniente da poda realizada pela Prefeitura Botucatu-SP)
Volume de lodo desidratado	10m ³
Volume total da leira (agente estruturante + lodo desidratado)	20m ³
Datas de revolvimento da leira de compostagem	15/05/2019; 07/06/2019; 24/06/2019

Fonte: Caminada (2021)

Figura 2. Instalação do sistema compostagem



Legenda: (A) Lodo seco; (B) Lodo desidratado e agente estruturante; (C) Montagem da leira; (D) Revolvimento; (E) Leira

Fonte: CAMINADA, 2021

Preparo e conservação das amostras do afluente e do lodo da ETE

Foram realizadas seis campanhas de amostragem no período de maio a julho de 2019, nas datas: 08/05/2019; 22/05/2019; 05/06/2019; 19/06/2019; 03/07/2019; e 17/07/2019.

Coleta de amostras do esgoto afluente à estação

A coleta de amostras do afluente da estação considerou amostragem composta no período de 24 horas, considerando a coleta de uma alíquota a cada 6 horas.

Coleta de amostras de lodo

As amostras de lodo gerado foram realizadas por meio de coletas simples, respeitando-se o tempo de

detenção hidráulica da estação, considerando as datas da amostragem do afluente.

A amostragem do lodo foi realizada segundo a NBR 10.007/2004 (ABNT, 2004). As amostras coletadas foram devidamente identificadas e conservadas, permanecendo congeladas a -20°C até o posterior preparo e análise quantitativa.

A coleta foi realizada como indicado a seguir:

- Amostragem de extrato proveniente do lodo bruto, coletado no afluente do adensador;
- Amostragem de extrato proveniente de lodo centrifugado/desaguado;
- Amostragem do material compostado, considerando o acompanhamento do processo de em leira de compostagem durante 75 dias, sendo que as amostras foram coletadas no início do processo (tempo zero), 15 dias,

30 dias, 45 dias, 60 dias e, posteriormente, com 75 dias, garantindo-se a estabilização do bioossólido compostado.

Desenvolvimento dos ensaios para identificação e quantificação de fármacos em matrizes ambientais

Os ensaios quantitativos de identificação dos fármacos em estudo foram realizados no Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia (Nupam), localizado na Unesp, campus Lajeado, na cidade de Botucatu-SP.

Metodologia de extração baseada na saturação dos compostos em água

Considerando que os procedimentos de extração utilizando ácidos ou solventes não retratam as condições naturais a que o bioossólido estará exposto - tratando da sua disposição na agricultura -, um novo procedimento de extração foi realizado, buscando condições normalmente encontradas no ambiente e considerando a eventual exposição desse bioossólido, baseado no princípio de saturação dos compostos em água desenvolvido em Macedo et al. (2020).

Para a realização do processo de extração das amostras referentes ao lodo desidratado e provenientes do sistema de compostagem, inicialmente foram descongeladas e peneiradas em peneira nº6 (Mesh), abertura 3,36mm, para retirada de material grosseiro e homogeneização. Foi pesado, aproximadamente, 4g da amostra sólida, transferidas para tubo de ensaio, adicionado 2ml água MilliQ e devidamente fechadas. Elas foram armazenadas por 24 horas, em temperatura ambiente, ao abrigo da luz para obtenção do lixiviado. Passado o período de armazenamento, as amostras foram centrifugadas em Centrífuga Hettich-Zentrifugen, modelo ROTANTA 460R por 5 minutos, em 5000rpm, para obtenção do extrato. Em seguida, os extratos obtidos foram filtrados com Millex® HV, marca Millipore, PVDF 0,45µm, diâmetro 13mm, transferidos para vial, marca Analítica, volume 1,5ml, tipo rosca 9mm, AMBAR,

com tarja, 11,6*32mm, devidamente identificados para quantificação analítica, utilizando UFLCTM e espectrômetro MS-MS.

As amostras referentes ao afluente e lodo bruto foram extraídas utilizando 10ml de cada e submetidas a centrifugação por 5 minutos a 5000rpm, além disso, uma alíquota 2ml de cada amostra não foi submetida ao processo de extração.

Condições experimentais - Método cromatográfico

Para realização da etapa cromatográfica, o equipamento foi calibrado no modo positivo, obtendo-se um espectro de massas - Monitoramento de reações múltiplas (Multiple Reaction Monitoring - MRM). Inicialmente foram preparadas soluções padrão dos fármacos em estudo, na concentração de 100µg/ml (100ppm). Em seguida, selecionou-se um espectro de massas MS-MS, para identificar os íons produzidos por cada um dos compostos e determinar o melhor par iônico, bem como as melhores condições dos parâmetros para detecção de cada composto.

Os fármacos foram analisados e quantificados separadamente e, posteriormente, em conjunto (MIX), estabelecendo as melhores condições cromatográficas para a separação e quantificação, visualizado na Figura 3.

Para a identificação e quantificação dos fármacos, foi utilizado um sistema composto de cromatógrafo líquido de ultra performance UPLCTM, Shimadzu, com as seguintes unidades: INJETOR: SIL-20AC HT; Controlador: CBM 20A; Degaseificador: DGU 20A3R; 2 Bombas LC-20AD; Forno da coluna: CTO-20AC. Acoplado ao sistema cromatográfico, foi utilizado espectrômetro de massas, modelo AB SCIEX, TRIPLE QUADTM 4500. A fase móvel para determinação dos fármacos foi preparada pela combinação de duas fases: Fase A=1% de ácido fórmico em água e Fase B=1% de ácido fórmico em metanol, coluna cromatográfica SynergyTM 2.5µm Hydro-RP 100 Å, LC Column 50x4.6mm, H18-253411. As condições cromatográficas, assim como todos os parâmetros e gradientes utilizados, podem ser visualizados na Tabela 2.

Figura 3. Instalação do sistema compostagem

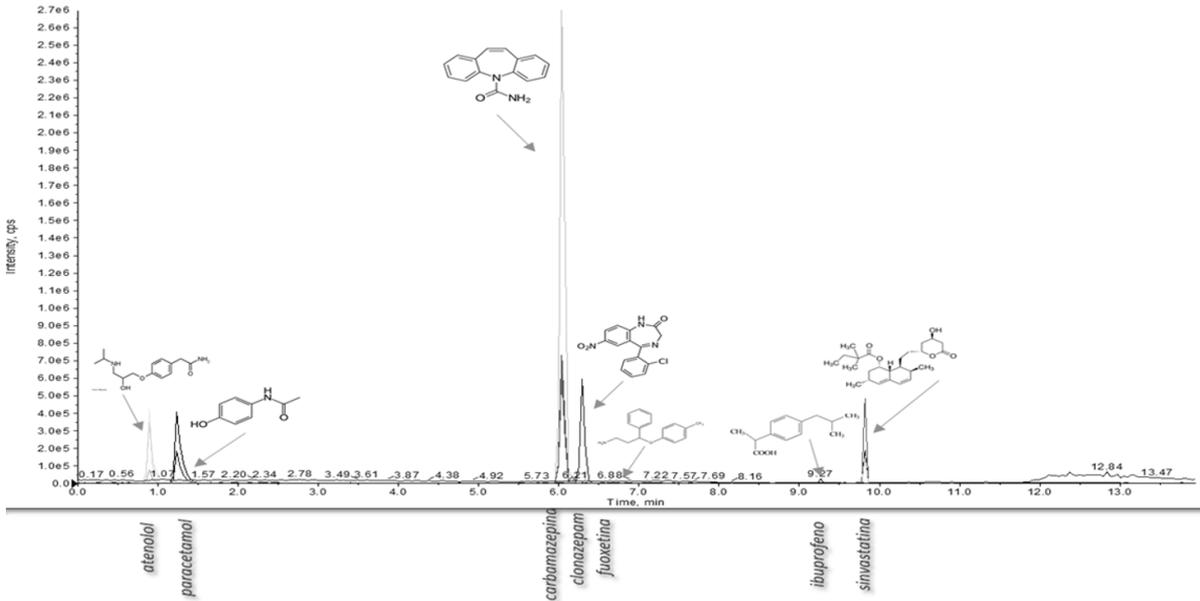


Tabela 2 – Condições cromatográficas para determinação dos fármacos

Gradiente de eluição: Fase móvel			Equipamento: UFLC™ Shimadzu
Tempo (minutos)	Fase A (Água)	Fase B (Metanol P.A)	Condições cromatográficas:
2	60%	40%	Coluna cromatográfica: Synergy™ 2.5µm Hydro-RP 100 Å, LC Column 50x4.6mm
2 - 4	40%	60%	Fase móvel: H ₂ O:MeOH + Acido Fórmico 0,1% (conforme discriminado ao lado)
4 - 6	40%	60%	Injeção: 20µl amostra
6 - 8	5%	95%	Temperatura da coluna: 40°C; Temperatura Fonte: 450°C
8 - 10 min	5%	95%	Modo de ionização da fonte: eletrospray (+)
10 - 12	60%	40%	Fluxo: 0,6ml/min
14	stop		

Fonte: Caminada (2021)

Soluções-Padrão Analítico

Os padrões analíticos dos fármacos utilizados neste estudo foram adquiridos na Sigma-Eldrich (Paracetamol, Atenolol, Sinvastatina e Ibuprofeno) e os demais (Carbamazepina, Clonazepam e Fluoxetina) obtidos por meio de doação de fabricantes dos medicamentos. As soluções-padrão e estoque dos medicamentos em estudo foram preparadas nas concentrações de 100ppm (µg/ml) em metanol, na proporção 50:50 (MeOH:H₂O).

Na sequência, foram preparadas as soluções-padrão intermediárias, por diluições sucessivas, utilizando fase 50:50 (MeOH:H₂O), partindo da solução estoque, tendo sido preparadas no ato do procedimento. Todas as soluções preparadas foram mantidas no congelador, na temperatura de -20°C e ausência de luz. Desta forma, foi obtido um mix contendo todos os compostos de interesse, na faixa de concentração 100µg/ml (ppm) à 25ng/ml (ppb). A Figura 3 apresenta

o cromatograma obtido pela injeção de mix dos fármacos a serem avaliados.

Resultados e discussões

O método analítico desenvolvido no Laboratório Nupam mostrou-se eficiente para quantificação dos compostos avaliados, sendo eles: Carbamazepina, Clonazepam, Ibuprofeno, Paracetamol, Atenolol, Sinvastatina e Fluoxetina, utilizando o procedimento experimental de extração, baseado no princípio de lixiviação dos compostos em água.

A Tabela 3 apresenta a compilação dos dados referentes às faixas lineares (curvas analíticas) de cada fármaco em estudo.

A partir de injeções de padrões preparados no extrato da matriz, foram avaliadas as razões sinal/ruído (s/n) e, calculados pelo software do

equipamento, o LOQ (Limite de Quantificação) e o LOD (Limite de Detecção), expressos em massa. Considerando que a relação sinal/ruído foi superior a 10 para vários compostos na menor concentração avaliada (0,1953ng/ml = 195,3pg/ml), podemos considerar esse o LOQ e LOD para quase todos os compostos, exceto Ibuprofeno, expresso corretamente como LOQ < 0,1953 ng/ml. Tendo sido injetado o volume de 0,02ml, a massa do composto injetada corresponde a 3,906pg (picograma=10-12g). A apresentação dos valores LOQ e LOD em massa apresenta-se interessante, visto que outros sistemas analíticos poderão utilizar volumes de injeção distintos.

Em relação ao composto Ibuprofeno, mostrou significativa interferência da matriz, apresentando valor LOQ correspondente a 62,5pg (picograma), o que equivale a 3,125µg/ml.

Tabela 3 – Equações de regressão linear, coeficiente de correlação (r) e coeficiente de determinação (r²) para os fármacos em estudo.

CAS	COMPOSTOS	EQUAÇÃO DA RETA (y = ax + b)	Coeficiente de Correlação (r)	Coeficiente de determinação (r ²)
15687-27-1	Ibuprofeno	Y = 9.54e+003 x + 1.29e+004	0,9939	0,9878
103-90-2	Paracetamol	Y = 9.43e+004 x + 3.24e+003	0,9985	0,9970
79902-63-9	Sinvastatina	Y = 1.19e+004 x + -15.2	0,9948	0,9896
29122-68-7	Atenolol	Y = 1.86e+005 x + 8.7e+003	0,9939	0,9878
1622-61-3	Clonazepam	y = 1.82e+004 x + 343	0,9994	0,9988
298-46-4	Carbamazepina	y = 5.55e+005 x + 1.17e+004	0,9998	0,9996
54910-89-3	Fluoxetina	y = 1.2e+005 x + -2.44e+003	0,9989	0,9978

Fonte: Caminada (2021)

Avaliação das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos fármacos em estudo

A Tabela 4 representa uma compilação dos dados obtidos em relação aos fármacos em estudo, no que se refere às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas e visando a avaliação da presença desses compostos na matriz em estudo.

Conforme observado na Tabela 4, os fármacos apresentam-se, predominantemente, na forma de metabólitos, sendo apenas uma pequena parte

disponível na forma inalterada, o que sugere o grande volume de consumo desses compostos. No entanto, mesmo essa pequena quantidade foi detectada, conforme dados apresentados na Tabela 5, os quais se referem à determinação quantitativa e sugerem o comportamento dos fármacos em relação ao processo de compostagem.

A maioria dos fármacos em estudo foram detectados no afluente da ETE, comprovando a presença desses compostos na matriz. A redução significativa na concentração de paracetamol, considerando a

amostra afluente e o lodo seco, justifica-se pela alta solubilidade em água, sugerindo que grande parte - em torno 90% - foi eliminada no processo de desaguamento, o mesmo pode ser observado com o atenolol, ainda que em proporção menor, cerca de 60%. Considerando os fármacos Sinvastatina, Carbamazepina e Fluoxetina, houve comportamento

inverso dos demais, tendo sido constatado um aumento na sua concentração quando avaliados em relação ao afluente e lodo seco. Esses dados se justificam pela menor solubilidade em água e coeficiente de partição (log Kow), que sugerem tendência de sorção no lodo, tendo sido, portanto, eliminados parcialmente no processo de desaguamento.

Tabela 4 – Princípios ativos (fármacos) selecionados para o estudo, propriedades físico-químicas e farmacocinéticas

PRINCÍPIO ATIVO	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS				FARMACOCINÉTICA	
	Caráter ácido	pka	Log Kow	Solubilidade água (mg/L)	Absorção, distribuição	Excreção
Ibuprofeno	Moderado / Fraco	5,2	3,79	21	99% ligado a proteínas plasmáticas	90% urina e fezes, sendo 15% forma inalterada
Clonazepan	Moderado	1,5	2,53	100	82-86% ligado a proteínas plasmáticas	50-70% urina e, aproximadamente, 30% nas fezes. "2% inalterado
Sinvastatina	Fraco	12,2	4,68	0,03	5% dose absorvida, sendo 95% ligado a proteínas plasmáticas	Urina, fezes e bile
Paracetamol	Fraco	9,4	0,46	14.000	90-95% metabolizado por conjugação	90% excretado na urina, sendo 1 a 4% inalterado
Atenolol	Extremamente fraco	59,6	0,16	13.300	Absorção incompleta, 90% da quantidade absorvida na forma inalterada	Grande parte na urina, na forma inalterada
Carbamazepina	Fraco	13,9	2,30	112	75% ligado a proteínas plasmáticas	72% na urina (2% inalterado), 28% fezes
Fluoxetina	Fraco	9,8	3,82	60,28	94,5% ligado a proteínas séricas	Aproximadamente 20% inalterada na urina

n.r = não reportado

Fonte: Caminada (2021)

Tabela 5 – Resultados das análises de resíduos dos fármacos (Valores médios em µg.L⁻¹)

FÁRMACOS	EFLUENTE	LODO BRUTO	LODO SECO	DATAS DAS COLETAS (PROCESSO DE COMPOSTAGEM)					
				AMOSTRA 1	AMOSTRA 2	AMOSTRA 3	AMOSTRA 4	AMOSTRA 5	AMOSTRA 6
				08/05/2019	22/05/2019	05/06/2019	19/06/2019	03/07/2019	17/07/2019
Ibuprofeno	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	-	-	-	-	-	-	-	-	-

continua...

Tabela 5 – Continuação

FÁRMACOS	EFLUENTE	LODO BRUTO	LODO SECO	DATAS DAS COLETAS (PROCESSO DE COMPOSTAGEM)					
				AMOSTRA 1 08/05/2019	AMOSTRA 2 22/05/2019	AMOSTRA 3 05/06/2019	AMOSTRA 4 19/06/2019	AMOSTRA 5 03/07/2019	AMOSTRA 6 17/07/2019
Paracetamol	7,508	13,270	0,832	1,416	2,040	3,080	4,084	3,752	1,714
DPR	2,932	5,307	0,061	0,736	0,358	0,579	0,588	0,718	0,268
Sinvastatina	0,386	0,900	1,620	1,602	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	0,097	0,208	0,363	0,305	-	-	-	-	-
Atenolol	0,684	0,396	0,408	0,154	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	0,074	0,072	0,034	0,045	-	-	-	-	-
Clonazepam	N.D.	N.D.	N.D.	2,008	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepina	0,591	0,577	0,709	0,326	0,245	0,136	0,082	0,088	0,110
DPR	0,014	0,010	0,022	0,011	0,009	0,006	0,004	0,010	0,012
Fluoxetina DPR	0,027	0,027	0,061	0,064	0,199	0,076	0,047	0,043	0,041
	0,002	0,001	0,013	0,005	0,026	0,004	0,007	0,005	0,003

N.D. = não detectado DPR=Desvio Padrão Relativo

Fonte: Caminada (2021)

Processo de redução da concentração dos fármacos no lodo de esgotos e processo de compostagem

A sorção à fase sólida, durante o processo de tratamento de esgotos, é uma importante via de remoção dos contaminantes do efluente final, visto que os compostos com caráter hidrofóbico, pouco solúveis, tendem a particionar para os sólidos do lodo.

No processo de compostagem, quando a temperatura atinge a faixa entre 40°C e 85°C, a população de patógenos e demais microrganismos mesófilos são destruídos.

O processo favorece as reações de hidrólise de carboidratos, proteínas e moléculas de degradação lenta, entretanto, sendo o solo um meio químico e biológico complexo, é esperado que a sorção dos contaminantes pelas partículas sólidas afete a cinética da hidrólise. Também devido à grande atividade microbiológica, é difícil separar os processos bióticos dos abióticos, pois na maioria dos casos as degradações químicas e biológicas ocorrem simultaneamente. As enzimas e outros compostos bioquimicamente produzidos no solo podem estar

envolvidos na transformação de xenobióticos (Fay; Silva; Melo, 2008).

Identificação e quantificação dos fármacos

Foram analisadas amostras referentes ao afluente, lodo bruto, desidratado e gerado durante o processo de compostagem, conforme mencionado. Na etapa analítica, todas as análises foram realizadas em quintuplicata. A concentração média expressa em µg.L⁻¹ e o desvio-padrão relativo (DPR) das análises para cada composto avaliado podem ser visualizados na Tabela 5.

Nas Figuras 4 a 9, a representação gráfica (A) do extrato apresenta os resultados na ordem de ppb (ng.ml⁻¹) e se refere ao volume contido no vial de análise, utilizado para realização do ensaio. Os gráficos de barras com o intervalo de confiança (B), plotados no SgimPlot - versão 12.5, apresentam os resultados em ng/g e se referem aos valores obtidos considerando a massa de bio sólido e o lodo utilizado para a realização das análises. Ressalta-se que o Ibuprofeno não foi detectado em nenhuma amostra analisada.

Figura 4 – Atenolol: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B), com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot

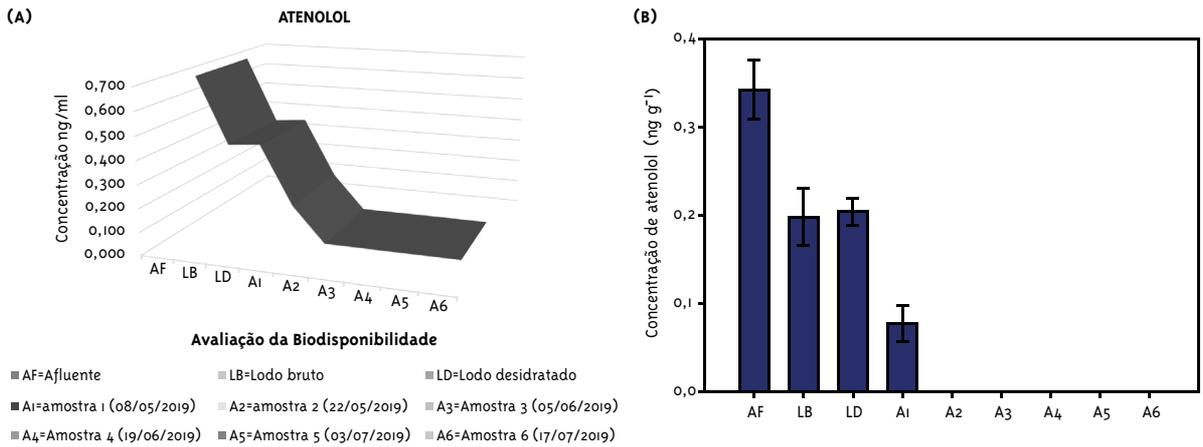


Figura 5 – Carbamazepina: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B), com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot

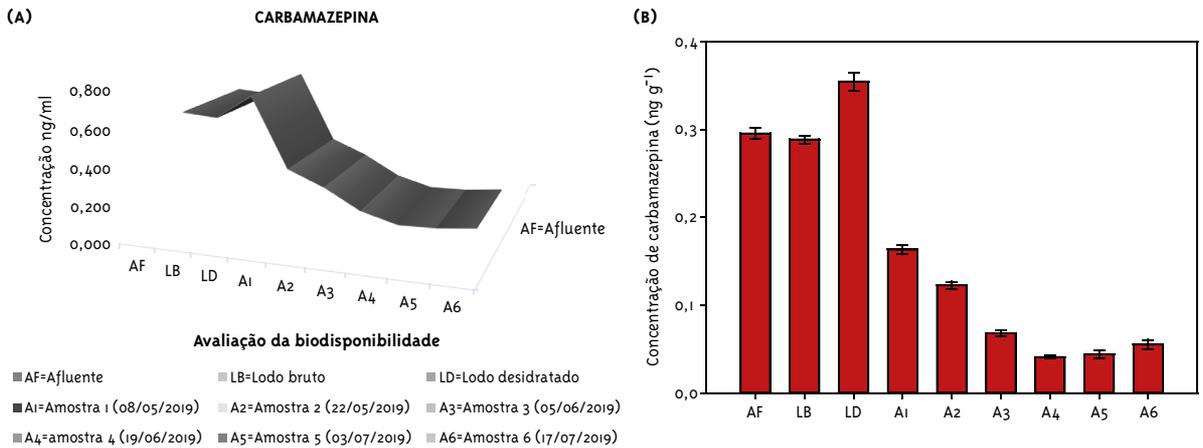


Figura 6 – Clonazepan Paracetamol: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B) com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot

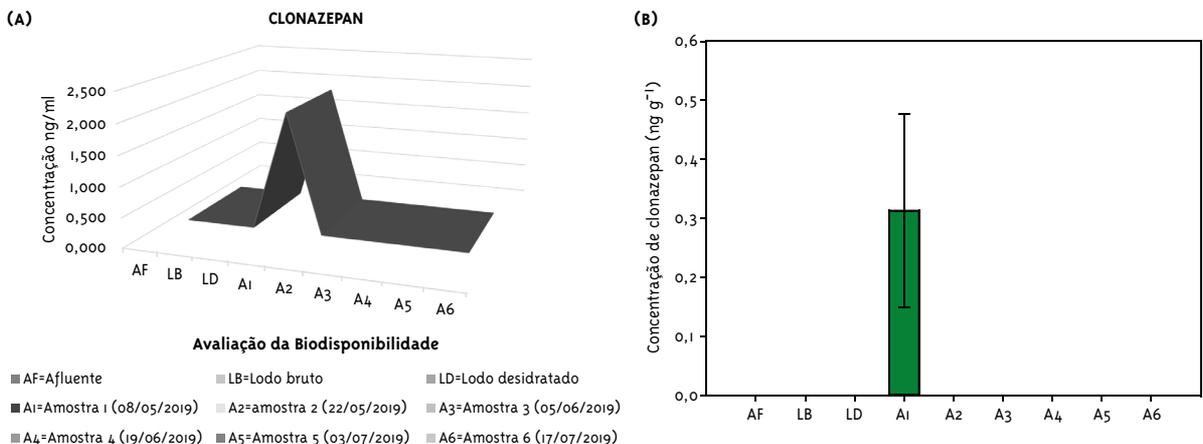


Figura 7 – Fluoxetina: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B), com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot

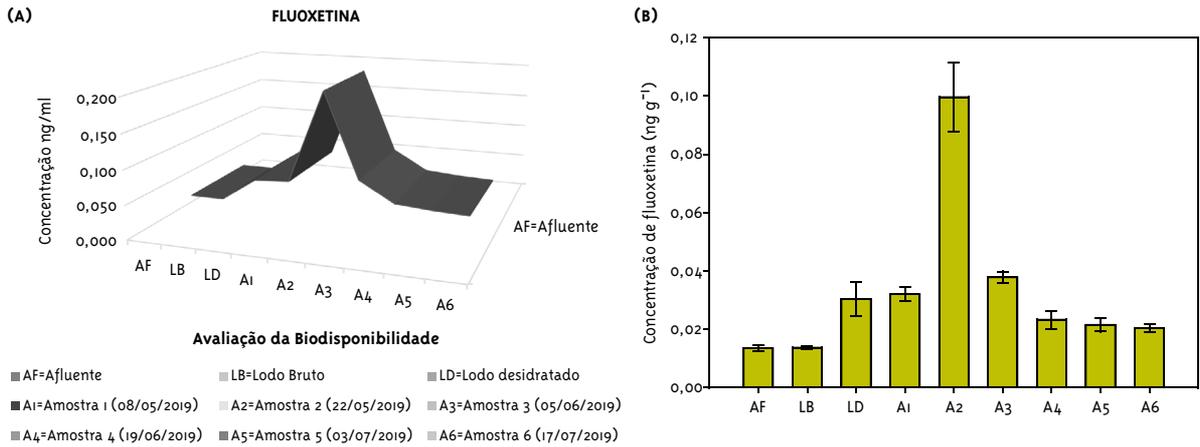


Figura 8 – Paracetamol: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B), com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot

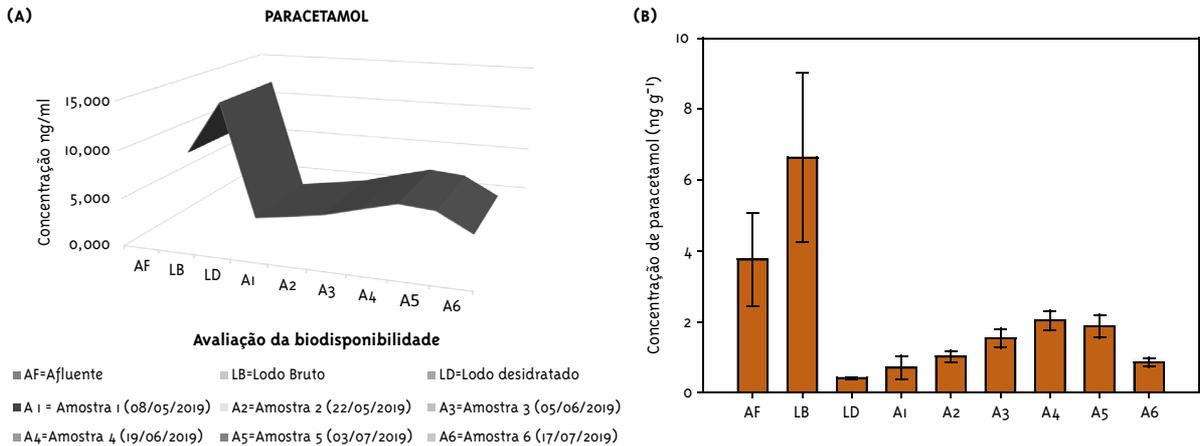
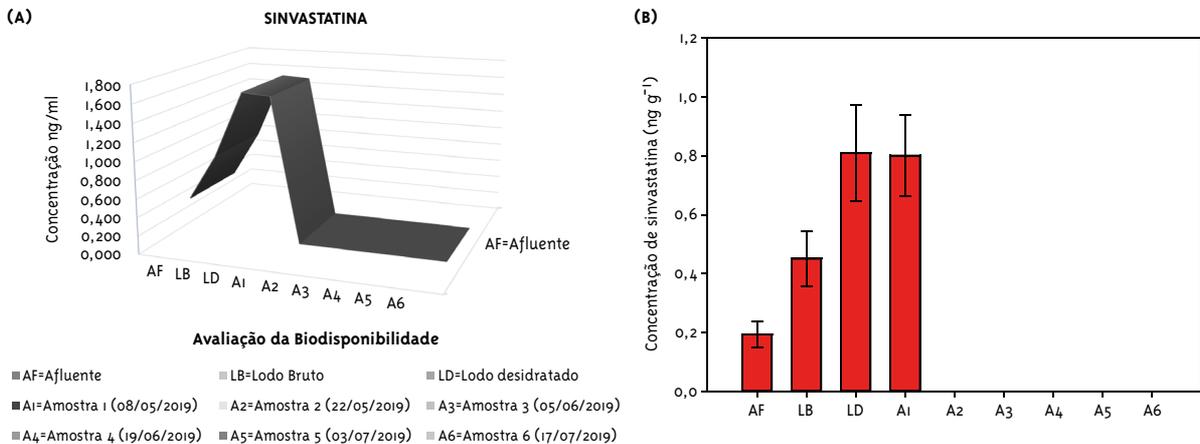


Figura 9 – Simvastatina: representação gráfica (A) e gráfico de barras (B), com intervalo de confiança, plotados no SgimPlot



A avaliação dos resultados obtidos, correlacionando as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e o acompanhamento dos parâmetros do processo de compostagem, para os compostos avaliados, mostram a movimentação de alguns fármacos em relação a fase aquosa e a fase sólida, devido às características apresentadas durante o processo. Esse fato pode ser observado no comportamento dos medicamentos em estudo.

Biodegradação e Imobilização

A biodegradação é um dos mecanismos mais importantes para a degradação de substâncias químicas no ambiente. No entanto, trata-se de um processo de difícil avaliação, visto a variedade dos ambientes naturais, que dificulta sua transposição para o laboratório.

No caso dos fármacos, o processo é limitado do ponto de vista cinético, devido às baixas concentrações dos compostos verificadas no esgoto bruto. De acordo com Joss et al (2006) apud Aquino, Brandt e Chernicharo (2013), a maior parte desses contaminantes apresenta uma cinética de degradação de pseudo-primeira ordem, o que significa que a taxa de transformação biológica é diretamente proporcional à concentração dos compostos na fase líquida, além da concentração na biomassa (expressa em sólidos suspensos - SS) no sistema.

Os dados apresentados indicam que o processo de compostagem pode favorecer a biodegradação dos compostos, tendo sido identificada a redução significativa na sua concentração quando comparada com os dados iniciais identificados no afluente e nas amostras provenientes do lodo, antes do processo de compostagem.

Apesar dos resultados obtidos, deve-se considerar que a redução na concentração dos fármacos pode estar relacionada a imobilização deles, considerando a complexidade da matriz.

A não detecção de um composto, utilizando as técnicas adequadas, não significa necessariamente que ele tenha sido degradado por microrganismos, uma vez que a perda pode ocorrer por lixiviação, volatilização e degradação química e fotoquímica.

Algumas substâncias são persistentes no ambiente, sendo resistentes à biodegradação, o que pode ocasionar

a bioconcentração, bioacumulação ou biomagnificação quando incorporadas à cadeia alimentar.

O pH influencia a solubilidade aquosa e a lipofilicidade de uma substância, sendo considerações úteis para o entendimento da biodisponibilidade. Em algumas situações, ocorre a confusão dos termos pH e pKa. O termo pH é utilizado para descrever a acidez de uma solução, enquanto o pKa é característico de um composto específico e informa a facilidade com que este cede prótons (H⁺), conforme teoria de Bronsted-Lowry sobre o caráter ácido/base. Por conveniência, a força do ácido é indicada pelo valor pKa, podendo ser classificada, de forma simplificada, em:

- Ácidos fortes - pKa < 1
- Moderados - pKa entre 1-5
- Fracos - pKa entre 5-15
- Muito fracos - pKa > 15

As concentrações residuais observadas para os analitos Carbamazepina, Fluoxetina e Paracetamol, considerando os valores relativos ao pH do meio (pH=6,2 ao final processo compostagem) e pKa=13,9; 9,8; 9,38 respectivamente, considerados ácidos fracos, indicam que estariam preferencialmente na forma não ionizada, o que sugere sua adsorção no lodo. No entanto, após a realização do processo de extração, ocorre a dissociação deles para a fase aquosa, tendo sido possível sua detecção e quantificação.

Em estudo realizado por Peysson e Vulliet (2013), em que foram avaliados 136 fármacos em lodo de esgoto utilizando a metodologia QuEChERS adaptada, detecção por cromatografia líquida e espectrometria de massa, contendo uma das amostras proveniente de lodo compostado, os resultados obtidos para essa amostra foram similares aos encontrados nesta pesquisa, apresentando residual para os mesmos compostos - Paracetamol, Carbamazepina e Fluoxetina - nas concentrações correspondentes a 464ng/g, 17ng/g e 56ng/g, respectivamente. Esse fato sugere que a metodologia e procedimentos adotados em nosso estudo para a identificação e avaliação dos compostos foram adequados e produziram resultados satisfatórios.

Aspectos ecotoxicológicos para os fármacos analisados

Com o desenvolvimento no campo QSAR, agências internacionais (USEPA, OECD, Comunidade

Europeia e outros) disponibilizaram ferramentas para avaliação da toxicidade que, além de gerarem informações confiáveis, auxiliam no desenvolvimento de novos produtos químicos, proporcionando uma seleção racional de compostos candidatos, considerando as variáveis (eco) toxicidade, persistência, bioacumulação, redução de custos, tempo e experimentação animal.

Nos EUA, as questões relativas aos fármacos Avaliação da Ecotoxicidade são regulamentados pela Food and Drug Administration (FDA), sendo exigida a avaliação se a concentração ambiental no ponto de entrada for superior a 1µg/L. Contudo, existem poucos dados relativos à ecotoxicidade dos compostos que foram introduzidos no mercado antes de as diretrizes terem entrado em vigor. A Diretiva 93/67/CEE, de 20 de julho, classifica as substâncias de acordo com o seu valor de CE50 em diferentes classes.

De forma geral, não existem evidências significativas de que as concentrações típicas dos contaminantes emergentes possam causar efeitos agudos nos organismos aquáticos, no entanto, deve-se considerar os estudos que apontam efeitos crônicos em organismos mais sensíveis, submetidos a concentrações relevantes, considerando a ocorrência e degradação parcial desses compostos.

Os residuais obtidos para os analitos Paracetamol, Carbamazepina e Fluoxetina, embora não tenham apresentado efeito agudos sob aspecto ecotoxicológico para as concentrações obtidas, quando avaliados sob o aspecto da Tox21, são considerados como passíveis de apresentar efeitos aos seres humanos e, consequentemente, à saúde pública.

Considerações finais

As rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais, assim como seu comportamento, ainda não são bem conhecidos. A baixa volatilidade dos produtos farmacêuticos indica que a distribuição no ambiente ocorrerá principalmente através de transporte aquoso.

A presença destes compostos nas várias matrizes ambientais e as crescentes práticas voltadas para a utilização benéfica do lodo de esgotos, principalmente para fins agrícolas, denotam a importância das pesquisas e boas práticas operacionais.

O processo de compostagem estudado possibilitou constatar a contribuição da metodologia, para avaliar a redução ou eliminação dos compostos, a partir da concentração na solução de equilíbrio com o biossólido.

O método de extração utilizado mostrou-se mais adequado para avaliações dessa natureza, pois considera as alterações que ocorrem naturalmente no ambiente.

Considerando o processo de biodisposição, após a avaliação dos compostos no processo de tratamento de esgotos e compostagem, os resultados obtidos indicam a redução na sua concentração, o que sugere tendência a biodegradação e/ou imobilização. A possibilidade de imobilização na matriz é um importante parâmetro, sugerindo a necessidade de novos trabalhos para essa avaliação.

A eficiência do processo de compostagem mostrou-se adequada como alternativa para avaliação da disponibilidade de contaminantes presentes no lodo de esgoto

Devido às características farmacocinéticas de cada composto e seus processos de metabolização, fica evidenciado que apenas uma pequena parte apresenta-se na forma inalterada, sendo que a maioria sofre vários processos de metabolização, eliminados, preferencialmente, na forma de metabólitos, os quais não foram investigados no processo analítico.

Em relação às concentrações residuais, deve-se considerar alguns efeitos que possam ocorrer, como sinergismo, antagonismo, efeitos aditivos e tantos outros possíveis, tendo em vista a mistura complexa de compostos residuais no ambiente e suas interações, o que poderia causar efeitos deletérios à biota e seres humanos.

Outro ponto a ser considerado é a possibilidade de bioacumulação, visto que os compostos são parcialmente degradados e apresentam características lipossolúveis, favorecendo os processos de bioacumulação.

Faz-se necessário uma avaliação diferenciada, utilizando novas tecnologias e programas quanto aos efeitos dos compostos no ser humano, visto que muitas vezes os efeitos observados em organismos-teste e mesmo em animais não representam os possíveis efeitos que possam ser observados em

humanos, o que pode estar diretamente relacionado à saúde pública, tendo em vista a complexidade e as inúmeras variáveis envolvidas.

A redução da concentração observada durante o tratamento de esgotos desperta a hipótese e a possibilidade de que alguns dos compostos possam estar particionados no lodo, devido suas propriedades físico-químicas, fato esse que explica a redução da concentração no tratamento de esgotos.

Sabendo-se que a presença desses compostos no ambiente pode causar danos ou ameaças ao equilíbrio dos ecossistemas e à biodiversidade, os resultados produzidos nesse estudo apontam que a compostagem pode ser uma alternativa mitigadora a esses potenciais prejuízos ambientais, denotando a importância das pesquisas nessa área, bem como a adoção de boas práticas operacionais, visando garantir a qualidade e a segurança requeridas na utilização benéfica do lodo de esgotos, principalmente para fins agrícolas.

Referências

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR:10.007: Amostragem de Resíduos sólidos. 2. ed. Rio de Janeiro, 2004.

AQUINO, S.F.; BRANDT, E.M.F.; CHERNICHARO, C.A.L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgotos: revisão da literatura. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 187-204, 2013. DOI: 10.1590/S1413-41522013000300002

BEEK, T. A. D. et al. Pharmaceuticals in the environment - Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Hoboken, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016. DOI: 10.1002/etc.3339.

BRASIL. Lei nº 14.026, de 15 de julho de 2020. Atualiza o marco legal do saneamento básico e altera a Lei nº 9.984, de 17 de julho de 2000, para atribuir à Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA) competência para editar normas de referência sobre o serviço de saneamento, a Lei nº 10.768, de 19 de novembro de 2003, para alterar o nome e as atribuições

do cargo de Especialista em Recursos Hídricos, a Lei nº 11.107, de 6 de abril de 2005, para vedar a prestação por contrato de programa dos serviços públicos de que trata o art. 175 da Constituição Federal, a Lei nº 11.445, de 5 de janeiro de 2007, para aprimorar as condições estruturais do saneamento básico no País, a Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, para tratar dos prazos para a disposição final ambientalmente adequada dos rejeitos, a Lei nº 13.089, de 12 de janeiro de 2015 (Estatuto da Metrópole), para estender seu âmbito de aplicação às microrregiões, e a Lei nº 13.529, de 4 de dezembro de 2017, para autorizar a União a participar de fundo com a finalidade exclusiva de financiar serviços técnicos especializados. Brasília, DF: Presidência da República, 2020.

CALDAS, S. S. et al. Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: method development and survey. *Environmental Science and Pollution Research*, Berlin, v. 20, n. 8, p. 5855-5863, 2013. DOI: 10.1007/s11356-013-1650-9

CAMINADA, S.M.L. *Avaliação da presença de fármacos em biossólido compostado proveniente de Estação de Tratamento de Esgotos*. 20211. 236 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 20211.

FAY, E. F.; SILVA, C. M. M. de S.; MELO, I. S. de. Degradação abiótica de xenobióticos. In: MELO, I. S. de; AZEVEDO, J. L. de (ed.). *Microbiologia Ambiental*. 2. ed. Jaguariuna: Embrapa Meio Ambiente, 2008. p. 464-475.

FENT, K.; WESTON, A.A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human. *Aquatic Toxicology*, Amsterdam, v. 76, p. 122-159; 2006. DOI: 10.1016/j.aquatox.2005.09.009

GIDDINGS, J. M. et al. (Ed.). *Community-level aquatic system studies-interpretation criteria* (CLASSIC). Washington, DC: Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 2002.

HARRISON, E. Z. et al. Organic chemicals in sewage sludges. *Science of the total environment*, Amsterdam, v. 367, n. 2/3, p. 481-497, 2006. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.04.002

HESTER, R. E.; HARRISON, R. M. (Ed.). *Pharmaceuticals in the Environment*. Issues in environmental science and technology. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013. v. 41

JONES O.A.H.; VOULVOULIS N.; LESTER J.N. Human pharmaceuticals in the aquatic environment a review. *Environmental Technology*, Berlin, v. 22, p. 1383-1394, 2001. DOI: 10.1080/09593332208618186

KOLPIN, D.W. et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science Technology*, Washington, DC, v. 36, n. 6, p. 1202-1211, 2002. DOI: 10.1021/es011055j

JORGENSEN, S.E.; HALLING-SORENSEN, B. Drugs in the environment. *Chemosphere*, Amsterdam, v. 40, n. 7, p. 691-699, 2000. DOI: 10.1016/S0045-6535(99)00438-5

MACEDO, G.C et al. Behavior of sulfentrazone in the soil as influenced by cover crop before no-till soybean planting. *Weed Science*, Cambridge, v. 68, n. 6, p. 673-680, 2020. DOI:10.1017/wsc.2020.70. 2020

MARTIN, J. et al. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of Hazardous Materials*, Amsterdam, v. 239-240, p. 40-47, 2012. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2012.04.068

PEYSSON, W.; VULLIET, E. Determination of 136 pharmaceuticals and hormones in sewage sludge using quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe extraction followed by analysis with liquid chromatography-time-of-flight-mass spectrometry. *Journal Of Chromatography A*, Amsterdam, v. 1290, p. 46-61, 2013. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.03.057

SANDERSON, H. et al. Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals acute toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology Letters*, Amsterdam, v. 144, n. 3, p. 383-395, 2003. DOI: 10.1016/s0378-4274(03)00257-1

SANDERSON, H. et al. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals

in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Amsterdam, v. 39, n. 2, p. 158-183, 2004. DOI: 10.1016/j.yrtph.2003.12.006

WHITMEE, S. et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. *The Lancet*, London, v. 386, n. 10007, p. 1973-2028, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60901-1

Contribuições dos autores

Concepção do estudo: Caminada e Paganini. coleta de amostras, desenvolvimento da metodologia de análise das amostras: Caminada e Velini. Análise dos resultados: Caminada, Velini, Paganini e Bocchiglieri. Redação do manuscrito: Caminada e Bocchiglieri

Agradecimentos

Faculdade de Saúde Pública (Universidade de São Paulo - USP); Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo-SABESP; Faculdade de Ciências Agrônomicas-FCA (UNESP) e Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia-NUPAM (UNESP)

Recebido: 29/11/2022

Reapresentado: 29/11/2022

Aprovado: 22/12/2022