**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Avaliação da presença de fármacos em biossólido compostado proveniente de Estação de
Tratamento de Esgotos**

SUZETE MARIA LENZI CAMINADA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública
da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Wanderley da Silva Paganini.

São Paulo
2022

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Avaliação da presença de fármacos em biossólido compostado proveniente de Estação de
Tratamento de Esgotos**

SUZETE MARIA LENZI CAMINADA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública
da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Wanderley da Silva Paganini.

Versão revisada

São Paulo
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a) Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

CAMINADA, Suzete Maria Lenzi Caminada

Avaliação da presença de fármacos em bio sólido compostado proveniente de Estação de Tratamento de Esgotos / Suzete Maria Lenzi Caminada CAMINADA; orientadora Wanderley da Silva Paganini Paganini. -- São Paulo, 2022.
236 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2022.

1. Biodisposição de fármacos no ambiente. 2. Compostagem de lodo proveniente ETE. 3. Avaliação da presença de fármacos no ambiente. I. Paganini, Wanderley da Silva Paganini, orient. II. Título.

SUZETE MARIA LENZI CAMINADA

Avaliação da presença de fármacos em biossólido compostado proveniente de Estação de Tratamento de Esgotos

Tese apresentada para defesa da tese no Programa de de Pós-graduação em Saúde Pública, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Pedro Caetano Sanches Mancuso

Instituição: Faculdade de Saúde Pública-USP, Departamento de Saúde Ambiental

Julgamento: _____

Prof. Dr. Miriam Moreira Bocchiglieri

Instituição: Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo-SABESP

Julgamento: _____

Prof. Dr. Edivaldo Domingues Velini

Instituição: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter permitido que esse trabalho fosse concluído e um sonho realizado.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Wanderley da Silva Paganini, pela oportunidade, confiança, ótimo relacionamento, ensinamentos e toda ajuda durante essa jornada.

Agradeço aos funcionários Júnior e Claudia, Sabesp (Botucatu-SP) e aos operadores da ETE, pela ajuda e por me receberem tão bem.

Aos meus pais, pela formação e ter me ensinado valores como caráter, sinceridade, humildade, dignidade e valorizar as amizades sinceras.

Agradeço ao professor Roberto Lyra Villas Boas e José Roberto, Faculdade de Ciências Agrônômicas (FCA-UNESP), pela ajuda com o processo de compostagem.

Um agradecimento especial ao professor Edivaldo Domingues Velini, NUPAM-UNESP, pelo entusiasmo, convívio, disponibilizando o laboratório e participando muitas vezes das atividades, certamente sem a sua ajuda não teria sido possível concluir esse trabalho. Também não poderia deixar de agradecer ao Beto que se disponibilizou e me auxiliou em todos os momentos das atividades analíticas, assim como todos os alunos e professores que utilizam as instalações, vocês são muito especiais. Agradeço ao Saulo e Renan pela ajuda e contribuição com os dados estatísticos, vocês são ótimos.

Não poderia deixar de agradecer ao meu anjo da guarda, Miriam, que esteve comigo em todos os momentos e situações. Nosso relacionamento vai muito além da tese, artigos, resumos e revisões, congressos, atividades próprias do desenvolvimento do trabalho, ela se tornou uma amiga muito querida, para toda vida.

Por fim, agradeço ao meu marido Ricardo e meus filhos Maithê, Ricardo e Bruna pelo apoio, entusiasmo, por entenderem minha ausência em alguns momentos e por estarem sempre sonhando esse sonho junto comigo, mesmo nos momentos mais difíceis, certamente se não fosse dessa forma, família, cumplicidade, respeito e muito amor, não teria conseguido.

*“Quanto mais me aprofundo da ciência,
mais me aproximo de Deus”*

Albert Einstein

RESUMO

CAMINADA, S.M.L., **Avaliação da presença de fármacos em biossólido compostado proveniente de estação de tratamento de esgotos**, 2021. 236 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

O comportamento e o destino dos fármacos e seus metabólitos no meio aquático, assim como seus efeitos na biota e saúde humana, têm sido objeto de estudos em âmbito global. No entanto, poucas pesquisas relacionam parâmetros operacionais e físico-químicos à remoção dos fármacos em Estações de Tratamento de Esgotos (ETE). Os principais processos responsáveis pela redução da concentração destes contaminantes na fase aquosa, durante o tratamento de esgotos, são a biodegradação e a sorção à fase sólida. No que diz respeito à qualidade dos lodos produzidos, um aspecto ainda pouco estudado refere-se à identificação de poluentes emergentes, substâncias presentes no ambiente e que usualmente não são monitoradas, especialmente pela ausência de regulamentação legal nos países, podendo apresentar risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente. Desse modo, o presente estudo tem por objetivo identificar, quantificar e avaliar a eficiência de remoção de fármacos presentes em biossólidos provenientes de uma ETE, antes e após o processo de compostagem, utilizando técnicas de cromatografia UFLCTM e espectrometria MS-MS, e avaliar os fármacos escolhidos para estudo, com base no modelo QSAR (ECOSAR-EPA), visando identificar o potencial de bioacumulação e ecotoxicidade dessas substâncias no ambiente, de acordo com as propriedades físico-químicas. De acordo com os resultados obtidos observa-se que houve redução na concentração dos compostos avaliados, indicando tendência à biodegradação ou redução na biodisposição dos mesmos. O processo de compostagem estudado, além de mostrar-se adequado para a produção de um biossólido com características compatíveis com as requeridas para o uso agrícola, possibilitou constatar a eficiência do processo como alternativa para o tratamento desses contaminantes presentes no lodo de esgotos. Possíveis interações que possam ocorrer com outros fármacos presentes no ambiente, em relação a concentrações residuais e metabólitos gerados, os quais não foram investigados no presente estudo, apontam para a necessidade de estudos em relação aos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para entendimento dos mecanismos de reação envolvidos na formação e toxicidade de seus metabólitos. A presença destes compostos nas várias matrizes ambientais denota a importância das pesquisas nessa área, e 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.

Palavras-chave: lodo de esgotos, compostagem, fármacos, biossólidos.

ABSTRACT

CAMINADA, S.M.L., **Evaluation of the presence of drugs in composted biosolid from sewage treatment plant**, 2021. 236 f. Thesis (Doctorate) - Postgraduate Course in Public Health, Department of Public Health, Faculty of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

The behavior and fate of drugs and their metabolites in the aquatic environment, as well as their effects on biota and human health, have been the object of studies on a global scale. However, few research relate operational and physicochemical parameters to the removal of drugs in Sewage Treatment Plants (ETE). The main processes responsible for reducing the concentration of these contaminants in the aqueous phase, during sewage treatment, are biodegradation and sorption to the solid phase. Regarding the quality of the sludge produced, an aspect that has still been poorly studied refers to the identification of emerging pollutants, substances present in the environment that are usually not monitored, especially due to the lack of legal regulations in the countries, which may present a potential risk to health. human and the environment. Thus, this study aims to identify, quantify, and evaluate the efficiency of removal of drugs present in biosolids from an ETE, before and after the composting process, using UFLCTM chromatography and MS-MS spectrometry techniques, and evaluate the drugs chosen for study, based on the QSAR model (ECOSAR-EPA), to identify the bioaccumulation potential and ecotoxicity of these substances in the environment, according to their physicochemical properties. According to the results obtained, it is observed that there was a reduction in the concentration of the compounds evaluated, indicating a tendency to biodegradation or a reduction in their biodisposition. The composting process studied, in addition to being suitable to produce biosolids with characteristics compatible with those required for agricultural use, made it possible to verify the efficiency of the process as an alternative for the treatment of these contaminants present in sewage sludge. Possible interactions that may occur with other drugs present in the environment, in relation to residual concentrations and generated metabolites, which were not investigated in this study, point to the need for studies in relation to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to understand the reaction mechanisms involved in the formation and toxicity of its metabolites. The presence of these compounds in the various environmental matrices denotes the importance of research in this area, and the adoption of good operational practices to ensure the quality and safety required in the beneficial use of sewage sludge, mainly for agricultural purposes.

Keywords: sewage sludge, compost, pharmaceuticals, biosolids.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	JUSTIFICATIVA	23
3	OBJETIVOS	25
3.1	OBJETIVO GERAL	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
4.1	ESGOTOS SANITÁRIO.....	26
4.2	TRATAMENTO DE ESGOTOS	26
4.2.1	<i>Tratamento dos esgotos – fase líquida e geração de lodo.....</i>	<i>27</i>
4.2.2	<i>Lodo de esgotos</i>	<i>28</i>
4.2.3	<i>Características físico-químicas do lodo proveniente de esgotos.....</i>	<i>29</i>
4.3	TRATAMENTO DA FASE SÓLIDA EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS	30
4.3.1	<i>Fonte de sólidos</i>	<i>31</i>
4.3.2	<i>Adensamento do lodo.....</i>	<i>31</i>
4.3.3	<i>Estabilização</i>	<i>31</i>
4.3.4	<i>Condicionamento do lodo</i>	<i>32</i>
4.3.5	<i>Desaguamento de lodo</i>	<i>32</i>
4.3.6	<i>Higienização</i>	<i>33</i>
4.4	ASPECTOS TECNOLÓGICOS PARA DISPOSIÇÃO DE LODOS PROVENIENTES DE ETE	33
4.5	UTILIZAÇÃO DO LODO COMO FERTILIZANTE ORGÂNICO	35
4.5.1	<i>Compostagem.....</i>	<i>36</i>
4.6	USO AGRÍCOLA DO LODO DE ESGOTOS	38
4.7	LEGISLAÇÃO SOBRE BIOSÓLIDOS.....	45
4.8	CONTAMINANTES EMERGENTES	46
4.9	TRANSPORTE E MOVIMENTAÇÃO DOS CONTAMINANTES	49
4.9.1	<i>Propriedades físico-químicas dos contaminantes</i>	<i>49</i>
	<i>a) Constante da Lei de Henry.....</i>	<i>50</i>
	<i>b) Coeficiente de partição carbono orgânico (K_{oc}).....</i>	<i>50</i>
	<i>c) Fator de bioconcentração (BCF)</i>	<i>50</i>
4.10	PRINCIPAIS ROTAS DE EXPOSIÇÃO DE FÁRMACOS EM MATRIZES AMBIENTAIS	51
4.11	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS - RESPOSTA TERAPÊUTICA	55
4.11.1	<i>Dados de comercialização de remédios em todo o país, período 2017 à 2020</i>	<i>58</i>
4.12	PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO DOS CONTAMINANTES	61
4.12.1	<i>Degradação abiótica</i>	<i>63</i>
4.12.2	<i>Degradação biótica (biodegradação)</i>	<i>68</i>
4.13	ACUMULAÇÃO DOS CONTAMINANTES PELA BIOTA	70
4.14	EFEITOS EM ORGANISMOS AQUÁTICOS	71
4.15	EFEITOS DOS CONTAMINANTES EMERGENTES NA SAÚDE HUMANA	72
4.15.1	<i>Toxicologia baseada em evidências</i>	<i>74</i>
4.15.2	<i>Tox 21 (Toxicologia no século 21)</i>	<i>76</i>
4.16	PROGRAMA STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP MODEL (ECOSAR-EPA).....	81
4.17	METODOLOGIAS ANALÍTICAS PARA IDENTIFICAR E QUANTIFICAR FÁRMACOS EM MATRIZES AMBIENTAIS	83
4.17.1	<i>Preparo de amostras para análises de compostos orgânicos</i>	<i>83</i>
4.17.2	<i>Quimiometria - Planejamento de experimentos aplicado ao preparo de amostras</i>	<i>84</i>
4.17.3	<i>Técnicas de extração em fase sólida.....</i>	<i>84</i>
4.17.4	<i>QuEChERS.....</i>	<i>85</i>
4.18	TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS	87
4.19	LEGISLAÇÃO EM RELAÇÃO AOS CONTAMINANTES EMERGENTES	88

5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	92
5.1	DESCRIÇÃO DA FASE I DO ESTUDO – DEFINIÇÃO DOS FÁRMACOS E SUAS PROPRIEDADES	92
5.1.1	<i>Escolha dos analitos (fármacos)</i>	92
5.1.2	<i>Avaliação das propriedades físico químicas e ecotoxicidade com base no modelo QSAR's (ECOSAR-EPA)</i>	93
5.2	TENDÊNCIA DE SORÇÃO NA FASE SÓLIDA	94
5.3	DESCRIÇÃO DA FASE II DO ESTUDO – AMOSTRAGEM DOS ESGOTOS E FASES DO LODO	97
5.4	DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO	97
5.5	CARACTERÍSTICAS DA ETE GERADORA DOS LODOS.....	99
5.6	AMOSTRAGEM (QUIMIOMETRIA)	101
5.7	AMOSTRAGEM DO AFLUENTE ETE LAGEADO	103
5.8	PREPARO E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA CARACTERIZAÇÃO DO AFLUENTE À ETE.....	104
5.8.1	<i>Caracterização do Afluente ETE Lageado</i>	105
5.9	PREPARO E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS DE LODO GERADO DA ETE.....	105
5.9.1	<i>Caracterização do teor de umidade do lodo bruto, lodo desidratado e material estruturante.....</i>	107
5.10	PROCESSO DE COMPOSTAGEM.....	108
5.10.1	<i>Determinação dos parâmetros de acompanhamento e monitoramento da leira de compostagem</i>	110
5.11	DESENVOLVIMENTO DOS ENSAIOS PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS EM MATRIZES AMBIENTAIS.....	111
5.11.1	<i>Metodologia de preparo das amostras – Processo de extração.....</i>	113
5.11.2	<i>Extração VI - Metodologia de extração baseada na saturação dos compostos em água</i>	118
5.12	MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS	122
5.12.1	<i>Condições experimentais – Método cromatográfico.....</i>	122
5.12.2	<i>Materiais e equipamentos para identificação e quantificação dos analitos</i>	123
5.13	CONTROLE DE QUALIDADE NAS DETERMINAÇÕES ANALÍTICAS	126
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	128
6.1	ESCOLHA DOS ANALITOS (FÁRMACOS).....	128
6.2	CARACTERIZAÇÃO DOS FÁRMACOS SELECIONADOS	128
6.2.1	<i>Ibuprofeno – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica</i> 130	
6.2.2	<i>Clonazepam – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica</i> 133	
6.2.3	<i>Sinvastatina – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica</i> 140	
6.2.4	<i>Paracetamol (Acetominofen) – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica.....</i>	145
6.2.5	<i>Atenolol – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica....</i>	151
6.2.6	<i>Carbamazepina – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica.....</i>	155
6.2.7	<i>Fluoxetina – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica</i>	161
6.3	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS OBTIDA PELO MODELO QSAR (ECOSAR)	165
6.4	AVALIAÇÃO DA TENDÊNCIA DE SORÇÃO À FASE SÓLIDA.....	166
6.5	AVALIAÇÃO DA ECOTOXICIDADE OBTIDA PELO MODELO QSAR (ECOSAR)	167
6.5.1	<i>Determinação e quantificação analítica do biossólido compostado (FCA-UNESP)</i>	167
6.5.2	<i>Avaliação do comportamento dos nutrientes disponíveis e umidade durante o processo de compostagem.....</i>	170
6.5.3	<i>Características exigidas pela Legislação para fertilizante composto Classe D.</i>	176
6.5.4	<i>Avaliação da temperatura e análise microbiológica, do processo de compostagem durante o período de ensaio.....</i>	178
6.6	DETERMINAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO ANALÍTICA DOS FÁRMACOS NO BIOSSÓLIDO COMPOSTADO - (NUPAM)	182

6.6.1	Análise cromatográfica - Metodologia analítica	182
6.6.2	Extração dos fármacos nas amostras do afluente, lodo bruto, lodo desidratado e obtidas no processo de compostagem	195
6.6.3	Identificação e quantificação dos fármacos.	202
6.6.4	Avaliação das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos fármacos em estudo	209
6.6.5	Processo de redução da concentração dos fármacos no lodo de esgotos e processo de compostagem.....	211
6.6.6	Correlação das propriedades físico-químicas e parâmetros obtidos no processo de compostagem para os compostos avaliados.....	213
7	DISCUSSÕES.....	220
7.1	BIODEGRADAÇÃO E IMOBILIZAÇÃO	220
7.2	ASPECTOS ECOTOXICOLÓGICOS PARA OS FÁRMACOS ANALISADOS	222
7.3	ASPECTOS RELACIONADOS A SAÚDE PÚBLICA – TOX21	223
8	CONCLUSÕES.....	224
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	227

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PROCESSOS DE REDUÇÃO DE PATÓGENOS EM FUNÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DO LODO.	34
TABELA 2 - VOLUMES DIÁRIOS DE ESGOTO GERADO, COLETADO E TRATADO, COM INDICAÇÃO DE SEUS PERCENTUAIS, SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES - 2017	44

TABELA 3 - POLUENTES EMERGENTES ESTUDADOS EM MATRIZES AMBIENTAIS.	47
TABELA 4 - EFICIÊNCIA DE REMOÇÃO AFLUENTE E EFLUENTE DE FÁRMACOS EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS.....	53
TABELA 5 - RANKING POR QUANTIDADE DE APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS, POR PRINCÍPIO ATIVO, DAS 20 SUBSTÂNCIAS E ASSOCIAÇÕES MAIS COMERCIALIZADAS (2017).....	59
TABELA 6 - RANKING POR QUANTIDADE DE APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS, POR PRINCÍPIO ATIVO, DAS 20 SUBSTÂNCIAS E ASSOCIAÇÕES MAIS COMERCIALIZADAS (2019/2020).	60
TABELA 7 – PRINCIPAIS COMPOSTOS QUÍMICOS ORGÂNICOS E SUA SUSCETIBILIDADE À HIDRÓLISE ABIÓTICA	65
TABELA 8 - EFEITOS TÓXICOS DE FÁRMACOS EM ORGANISMOS AQUÁTICOS.	72
TABELA 9 - MÉTODOS UTILIZADOS NA DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS EM AMBIENTES AQUÁTICOS: MÉTODO E SUBSTÂNCIAS REFERÊNCIA.....	88
TABELA 10 – BASES DE DADOS UTILIZADAS PARA REVISÃO DE ESCOPO.	95
TABELA 11 - PARÂMETROS A SEREM AVALIADOS NAS ETAPAS I E II.....	102
TABELA 12 - DADOS PRIMÁRIOS REFERENTES A CARACTERIZAÇÃO DO AFLUENTE.....	105
TABELA 13 – CARACTERIZAÇÃO DO TEOR DE UMIDADE, OBTIDOS PARA CARACTERIZAÇÃO DO LODO GERADO NA ETE LAGEADO E MATERIAL ESTRUTURANTE.	108
TABELA 14 – DADOS OPERACIONAIS DO PROCESSO DE COMPOSTAGEM.	108
TABELA 15- METODOLOGIAS UTILIZADAS NAS PARA DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ACOMPANHAMENTO E MONITORAMENTO DA LEIRA DE COMPOSTAGEM, (MAPA, 2017 – CAPÍTULO III).	110
TABELA 16 - PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL – EXTRAÇÃO I – MSPD.....	115
TABELA 17 - PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL – EXTRAÇÃO II.....	116
TABELA 18 - PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL – EXTRAÇÕES III E IV.....	117
TABELA 19 - PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL – EXTRAÇÃO V	118
TABELA 20 - CONSTITUIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	119
TABELA 21 – MASSAS UTILIZADAS NO PREPARO DAS AMOSTRAS PARA EXTRAÇÃO (VI) E DETERMINAÇÃO ANALÍTICA DOS ANALITOS PRESENTES NO LODO DESIDRATADO E DURANTE O PROCESSO DE COMPOSTAGEM.	121
TABELA 22 - CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS PARA DETERMINAÇÃO DOS FÁRMACOS	123
TABELA 23 - PRINCÍPIOS ATIVOS (FÁRMACOS) SELECIONADOS PARA O ESTUDO, INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.	129
TABELA 24 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO IBUPROFENO	133
TABELA 25 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO IBUPROFENO (ORGÂNICOS NEUTROS)	133
TABELA 26 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO CLONAZEPAN	139
TABELA 27 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO CLONAZEPAN	140
TABELA 28 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO SINVASTATINA	144
TABELA 29 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO SINVASTATINA (ÉSTERES)	144
TABELA 30 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO SINVASTATINA (ÉSTERES) - (CONTINUAÇÃO)	145
TABELA 31 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO PARACETAMOL (ACETOMINOFEN)	149
TABELA 32 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO PARACETAMOL (FENOL)	150
TABELA 33 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO PARACETAMOL (AMIDA)	150
TABELA 34 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO PARACETAMOL (FENOLAMINA)	150
TABELA 35 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO ATENOLOL.....	154
TABELA 36 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO ATENOLOL.....	154
TABELA 37 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO ATENOLOL (AMINAS ALIFÁTICAS)	154
TABELA 38 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO ATENOLOL (AMIDA)	154
TABELA 39 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA CARBAMAZEPINA	160
TABELA 40 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO CARBAMAZEPINA (URÉIAS SUBSTITUÍDAS)	160
TABELA 41 - CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA FLUOXETINA	165
TABELA 42 - DADOS SOBRE ECOTOXICIDADE DO COMPOSTO FLUOXETINA	165
TABELA 43 - ACOMPANHAMENTO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E NUTRIENTES REFERENTES AO PROCESSO DE COMPOSTAGEM.	169
TABELA 44 – CARACTERÍSTICAS EXIGIDAS PELA LEGISLAÇÃO PARA FERTILIZANTE ORGÂNICO.	177
TABELA 45 - CONTROLE DE TEMPERATURA E PRESENÇA DE PATÓGENOS.	177
TABELA 46 – RESULTADOS OBTIDOS PELA AMOSTRA 17/07/2019 EM COMPARAÇÃO COM AS EXIGÊNCIAS PARA FERTILIZANTE CLASSE B.	178
TABELA 47 - CONTROLE DE TEMPERATURA E PRESENÇA DE PATÓGENOS.	180
TABELA 48 – CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS PARA QUANTIFICAÇÃO DOS ANALITOS.	183
TABELA 49 – MASSA MOLECULAR E ÍONS SECUNDÁRIOS DOS COMPOSTOS ANALISADOS. BOTUCATU/SP, 2019.	184

TABELA 50 – EQUAÇÕES DE REGRESSÃO LINEAR, COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R) E COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2), PARA OS FÁRMACOS EM ESTUDO.	187
TABELA 51 - EXTRAÇÃO EM MATRIZ DE FASE SÓLIDA (MSPD) – EXTRAÇÃO I (PROCEDIMENTO “B”)	196
TABELA 52 - EXTRAÇÃO UTILIZANDO DIFERENTES COMPOSIÇÕES DE SOLVENTE – EXTRAÇÃO II.....	196
TABELA 53 – – RESULTADOS OBTIDOS APÓS PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO III E IV.	197
TABELA 54 - DEMONSTRAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS NAS EXTRAÇÕES II, III E IV.	197
TABELA 55 - EXTRAÇÃO I (PROCEDIMENTO “B” - 3,0G AMOSTRA) COMPARADO EXTRAÇÕES II, III E IV	198
TABELA 56 – EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – CLONAZEPAM – PPB (NG/ML).....	199
TABELA 57 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – FLUOXETINA – PPB (NG/ML).....	199
TABELA 58 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – IBUPROFENO – PPB (NG/ML)	200
TABELA 59 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – ATENOLOL – PPB (NG/ML)	200
TABELA 60 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – SINVASTATINA – PPB (NG/ML)	200
TABELA 61 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – CARBAMAZEPINA – PPB (NG/ML).....	201
TABELA 62 - EXTRAÇÃO V – EXTRAÇÃO POR GRADIENTE – PARACETAMOL – PPB (NG/ML).....	201
TABELA 63 – EXTRAÇÃO VI - RESULTADOS DAS ANÁLISES DE RESÍDUOS DOS FÁRMACOS (VALOR MÉDIO)	202
TABELA 64 - PRINCÍPIOS ATIVOS (FÁRMACOS) SELECIONADOS PARA O ESTUDO, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E FARMACOCINÉTICAS.	209
TABELA 65 - RELAÇÃO DA TENDÊNCIA DAS FORMAS IONIZADAS E NÃO IONIZADAS DOS FÁRMACOS EM ESTUDO.	218

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESQUEMA GENÉRICO DA COMPOSTAGEM EM LEIRA.....	37
FIGURA 2 - DESTINAÇÃO DO LODO DE ETE NOS PAÍSES DA COMUNIDADE EUROPEIA.	39
FIGURA 3 - DESTINAÇÃO DO LODO DE ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS (ETE) NO BRASIL.	40
FIGURA 4 - ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTOS – ETES EM OPERAÇÃO E COM GERAÇÃO DE LODO NO PROCESSO DE TRATAMENTO, POR EXISTÊNCIA DE TRATAMENTO DO LODO (A) E POR DESTINO FINAL (B), SEGUNDO AS GRANDES REGIÕES DO BRASIL.....	43
FIGURA 5 - DISPOSIÇÃO FINAL DE ESGOTOS SEM TRATAMENTO NOS MUNICÍPIOS	45
FIGURA 6 – COMPORTAMENTO E FAIXA DE CONCENTRAÇÃO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS EM DIFERENTES COMPARTIMENTOS AMBIENTAIS.	50
FIGURA 7 - ROTAS DE EXPOSIÇÃO DE FÁRMACOS EM MATRIZES AMBIENTAIS	52
FIGURA 8 – RESULTADOS OBTIDOS NO MONITORAMENTO DA ETE “A”	54
FIGURA 9 - RESULTADOS OBTIDOS NO MONITORAMENTO DA ETE “B”	54
FIGURA 10 – RESULTADOS OBTIDOS NO MONITORAMENTO DA ETE “C”	55
FIGURA 11 – NÍVEIS ORGANIZACIONAIS EM QUE PODEM SE MANIFESTAR OS EFEITOS DOS CONTAMINANTES (XENOBIÓTICOS)	70
FIGURA 12 - PRINCIPAIS ETAPAS DO MÉTODO QUECHERS (<i>QUICK, EASY, CHEAP, EFFECTIVE, RUGGED, SAFE</i>)	86
FIGURA 13 - FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DO MÉTODO QUECHERS ORIGINAL.....	86
FIGURA 14 - APLICAÇÃO DA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA-CLAE (HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-HPLC) E DA CROMATOGRAFIA GASOSA (CG) PARA DETERMINAÇÃO DE POLUENTES ORGÂNICOS EMERGENTES.	87
FIGURA 15 – CARTILHA DISPONIBILIZADA PELO CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, SOBRE LOGÍSTICA REVERSA E DESCARTE DE MEDICAMENTOS.	90
FIGURA 16 – EPA UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY/ECOTOX.....	93
FIGURA 17 - ECOTOX DATABASE REFERENCE GUIDE.	93
FIGURA 18 - EXEMPLO DE DADOS DISPONIBILIZADOS PELO SISTEMA ECOTOX, QUE INCLUI DADOS DE TOXICIDADE, DERIVADOS DA LITERATURA REVISADA.	94
FIGURA 19 – BASES DE DADOS E CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS NA BUSCA INICIAL NO PERÍODO DE 2010-2021	95
FIGURA 20– DADOS IBGE, 2019	97
FIGURA 21 - LOCALIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO: UNIDADE DE GERENCIAMENTO DE RECURSOS HÍDRICOS DA BACIA - UGRHI 100	98
FIGURA 22 - VISTA AÉREA E LOCALIZAÇÃO DA ETE, BOTUCATU-SP.	98
FIGURA 23 – VISTA SUPERIOR ETE.....	100
FIGURA 24 – VISTA SUPERIOR DO SISTEMA DE BIOSSECAGEM.	101
FIGURA 25 - ETAPAS EXPERIMENTAIS I E II DA PESQUISA	102
FIGURA 26 – DETALHAMENTO DO PROCESSO PARA CADA AMOSTRAGEM	103
FIGURA 27 – PROCESSO DE AMOSTRAGEM PARA COLETA COMPOSTA – 24 HORAS.....	104
FIGURA 28 – LOCAIS DE AMOSTRAGEM REFERENTE AO LODO GERADO ETE.....	106
FIGURA 29 - AMOSTRAS IDENTIFICADAS E ARMAZENADAS, -20°C.....	107
FIGURA 30 - ANALISADOR DE UMIDADE POR INFRAVERMELHO-GEHAKA, MODELO IV-200	108
FIGURA 31 - INSTALAÇÃO DO SISTEMA COMPOSTAGEM (A, B, C E D)	109
FIGURA 32 – DIMENSÕES DA LEIRA DE COMPOSTAGEM.....	109
FIGURA 33 - FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO ADAPTADO DO MÉTODO QUECHERS ORIGINAL.	112
FIGURA 34 – MATERIAIS E QUIPAMENTOS UTILIZADOS NOS ENSAIOS DE EXTRAÇÃO.	113
FIGURA 35 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DAS ETAPAS DE MSPD ORIGINAL	114
FIGURA 36 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DAS ETAPAS DE MSPD, DE ACORDO COM CALDAS, ET AL (2013A)	114
FIGURA 37 – EXTRAÇÃO MSPD.....	115
FIGURA 38 – EXTRAÇÃO II.....	116
FIGURA 39 – EXTRAÇÃO V.....	118
FIGURA 40 - PREPARO DAS AMOSTRAS PARA PROCESSO DE PESAGEM E POSTERIOR EXTRAÇÃO DOS ANALITOS ...	120
FIGURA 41 - PREPARO DAS AMOSTRAS PARA EXTRAÇÃO DOS ANALITOS (EXTRAÇÃO VI) - METODOLOGIA DE EXTRAÇÃO BASEADA EM CONDIÇÕES AMBIENTAIS.	121
FIGURA 42 – PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS OBTIDOS PARA QUANTIFICAÇÃO ANALÍTICA	122

FIGURA 43 - UPLC™ (A) E ESPECTRÔMETRO DE MASSA (B)	124
FIGURA 44 - PREPARO DA SOLUÇÃO PADRÃO (ESTOQUE) DOS FÁRMACOS EM ESTUDO, CONCENTRAÇÃO 100µG/ML (100PPM) - 50:50(MEOH:H ₂ O).	125
FIGURA 45 - SOLUÇÕES PADRÃO INTERMEDIÁRIAS (PREPARADAS POR DILUIÇÃO SUCESSIVAS DA SOLUÇÃO ESTOQUE)	126
FIGURA 46 - FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS FÁRMACOS SELECIONADOS PARA O ESTUDO.	128
FIGURA 47 - FÓRMULA ESTRUTURAL IBUPROFENO	132
FIGURA 48 - FÓRMULA ESTRUTURAL CLONAZEPAN	139
FIGURA 49 - FÓRMULA ESTRUTURAL SINVASTATINA	144
FIGURA 50 - FÓRMULA ESTRUTURAL PARACETAMOL.	149
FIGURA 51 - FÓRMULA ESTRUTURAL ATENOLOL	153
FIGURA 52 - FÓRMULA ESTRUTURAL CARBAMAZEPINA	160
FIGURA 53 - FÓRMULA ESTRUTURAL FLUOXETINA.	164
FIGURA 54 - AMOSTRAGENS REALIZADAS DURANTE O ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE COMPOSTAGEM	168
FIGURA 55 - COMPORTAMENTO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (PH)	170
FIGURA 56 - ACOMPANHAMENTO DO TEOR DE UMIDADE	170
FIGURA 57 - COMPORTAMENTO DA MATÉRIA ORGÂNICA (M.O)	171
FIGURA 58 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE CARBONO ORGÂNICO (C.O)	171
FIGURA 59 - COMPORTAMENTO DA RELAÇÃO CARBONO/NITROGÊNIO (C/N)	171
FIGURA 60 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE NITROGÊNIO (N)	172
FIGURA 61 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE FÓSFORO (P ₂ O ₅)	172
FIGURA 62 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE POTÁSSIO (K ₂ O)	172
FIGURA 63 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE CÁLCIO (CA)	173
FIGURA 64 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE MAGNÉSIO (MG)	173
FIGURA 65 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE ENXOFRE (S)	173
FIGURA 66 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE SÓDIO (NA)	174
FIGURA 67 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE BORO (B)	174
FIGURA 68 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE COBRE (CU)	174
FIGURA 69 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE FERRO (FE)	175
FIGURA 70 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE MANGANÊS (MN)	175
FIGURA 71 - COMPORTAMENTO DO COMPONENTE ZINCO (ZN)	175
FIGURA 72 - EXEMPLO GENÉRICO DA EVOLUÇÃO DA TEMPERATURA DE UMA LEIRA DE COMPOSTAGEM.....	178
FIGURA 73 - ACOMPANHAMENTO DA TEMPERATURA DURANTE PROCESSO DE COMPOSTAGEM	179
FIGURA 74 - UPLC™ (A) E ESPECTRÔMETRO DE MASSA (B)	183
FIGURA 75 - CROMATOGRAMA OBTIDO PELA INJEÇÃO DE MIX DOS FÁRMACOS A SEREM AVALIADOS	185
FIGURA 76 - SINVASTATINA - FAIXA LINEAR: 0,1953 PPB A 25 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	188
FIGURA 77 - ATENOLOL - FAIXA LINEAR 0,1953 PPB A 25 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	189
FIGURA 78 - IBUPROFENO - FAIXA LINEAR: 3,125 PPB A 50PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	190
FIGURA 79 - PARACETAMOL - FAIXA LINEAR: 0,1953 PPB A 50 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	191
FIGURA 80 - CLONAZEPAM - FAIXA LINEAR: 0,1953 PPB A 50 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	192
FIGURA 81 - CARBAMAZEPINA - FAIXA LINEAR: 0,1953 PPB A 25 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	193
FIGURA 82 - FLUOXETINA - FAIXA LINEAR: 0,1953 PPB A 6,25 PPB (A); CROMATOGRAMA E FRAGMENTOS GERADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 12,5PPB (B)	194
FIGURA 83 - CARBAMAZEPINA - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA (A) E GRÁFICO DE BARRAS (B) COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLLOT.....	203
FIGURA 84 - CLONAZEPAN - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA E GRÁFICO DE BARRAS COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLLOT.....	204
FIGURA 85 - PARACETAMOL - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA E GRÁFICO DE BARRAS COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLLOT.....	205
FIGURA 86 - ATENOLOL - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA E GRÁFICO DE BARRAS COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLLOT.....	206

FIGURA 87 – SINVASTATINA - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA E GRÁFICO DE BARRAS COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLOT.....	207
FIGURA 88 – FLUOXETINA - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA E GRÁFICO DE BARRAS COM O INTERVALO DE CONFIANÇA PLOTADOS NO SGIMPLOT.....	208
FIGURA 89 - IBUPROFENO - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA	209
FIGURA 90 – DETERMINAÇÃO DOS FÁRMACOS ANTES E APÓS PROCESSO DE COMPOSTAGEM.....	212
FIGURA 91 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO CARBAMAZEPINA.	214
FIGURA 92 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO SINVASTATINA. ...	214
FIGURA 93 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO CLONAZEPAN.	215
FIGURA 94 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO PARACETAMOL. .	215
FIGURA 95 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO ATENOLOL.....	216
FIGURA 96 - MATRIZ DE CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE ENTRADA COM O COMPOSTO FLUOXETINA	216

LISTA DE SIGLAS

ABES – Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental
ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS – Chemical Abstracts Service
CAESB - Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal.
CETESB – Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CG – Cromatografia Gasosa
CG/EM – Cromatografia Gasosa acoplada à espectrofotometria de massa
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente
CRF-SP – Conselho Regional de Farmácia, estado de São Paulo
DBO – Demanda Bioquímica de Oxigênio
DQO – Demanda Química de Oxigênio
ECOSAR – Programa: Modelo de relação entre estrutura e atividade (Program Structure Activity Relationship Model)
EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ETA – Estação de Tratamento de Água
FBC – Fator de Bioacumulação
ETE – Estação de Tratamento de Esgotos
FCA/UNESP – Faculdade de Ciências Agrárias/Universidade Estadual Paulista
GTT – Grupo de Trabalho Temático
IAC – Instituto Agrônomo de Campinas
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Kow – Coeficiente de partição octanol/água
MRM – Monitoramento de reações múltiplas (Multiple Reaction Monitoring)
NUPAM - Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia
OECD – Organization for Economic Cooperation and Development
pK_A – Constante de dissociação
PNRS – Política Nacional de Resíduos Sólidos
QSAR – Relação quantitativa estrutura atividade
SABESP - Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo

SANEPAR - Companhia de Saneamento do Paraná

SINGREH – Sistema nacional de Resíduos Sólidos

SISNAMA – Sistema Nacional de Meio Ambiente

UFLCTM-MS/MS – Ultra Performance Liquid Chromatography-Tanden Mass Spectrometer

UGRHI - Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos

TSCA - Toxic Substances Control Act

USEPA – United States Environmental Protection Agency

1 INTRODUÇÃO

O crescimento exponencial da população vem gerando situações de concentração desordenada e urbanização sem planejamento, contribuindo para a formação de cidades sem infraestrutura e serviços adequados a população como o saneamento básico. Atualmente, em algumas regiões do país, grande parte dos esgotos produzidos é despejado de forma indiscriminada em corpos hídricos sem qualquer tipo de tratamento, sendo um dos principais causadores de condições ambientais precárias. As ações para o controle de poluição foram originalmente voltadas à proteção dos corpos hídricos, ou seja, mais focadas no tratamento da fase líquida dos esgotos, deixando para segundo plano a solução para o problema do lodo gerado no tratamento. Atualmente, considerando a legislação em vigor, isso não é mais possível, mas as regiões metropolitanas e cidades de porte médio convivem com um problema ambiental bastante preocupante, relativo à destinação ambientalmente adequada dos lodos produzidos em suas Estações de Tratamento de Esgotos (ETEs).

O reúso de efluentes e de modo geral, o uso benéfico dos resíduos gerados em estações de tratamento de esgotos, têm sinergia com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas, composto por um conjunto de 17 indicadores socioeconômicos estabelecido em 2015, sendo o Brasil como um dos mais de 190 países signatários. O indicador 6 do referido documento, determina a necessidade de assegurar a disponibilidade e gestão sustentável da água e do saneamento para todos até 2030.

Segundo o relatório Global Water Market (2011), da Global Water Intelligence, o percentual de reúso de água em relação à produção total de efluentes domésticos é de 91% no Kuwait, 85% em Israel, 35% em Singapura, 32% no Egito, 15% na Austrália, 14% nos Estados Unidos e na China, 12% na Síria, 11% na Espanha e 4% no México¹.

O lodo de esgotos é um resíduo semi-sólido e heterogêneo, resultado do tratamento de efluentes urbanos. O conhecimento prévio do corpo receptor e suas características, assim como o

¹ https://www.saneamentobasico.com.br/embasa-reúso-efluentesagricultura/?utm_source=Newsletter&utm_medium=RD_Outubro03&utm_campaign=RD_Outubro03&utm_term=Saneamento&utm_content=Saneamento.

processo de tratamento em todas as suas etapas, são fundamentais para a definição da melhor forma de destinação final, sem expor a saúde populacional e o meio ambiente.

Os principais fatores a serem avaliados quanto a utilização e disposição final dos lodos gerados são: percentual de umidade, nutrientes, matéria orgânica, patógenos, elementos inorgânicos e compostos potencialmente tóxicos ao ambiente (ABREU JUNIOR et al., 2005). Esse lodo necessita passar por processos de estabilização e desaguamento para atingir um teor de sólidos na faixa de 15% a 40%.

Alem Sobrinho (2002) destaca que a solução para o problema do lodo gerado é tão ou mais complexa do que o tratamento de esgotos propriamente dito e em algumas ETEs chega a representar mais de 50% do custo do tratamento total, quando incluída a disposição final. Atualmente, todos os resíduos que saem das estações são controlados por lei, assim como a sua destinação final.

Bastos (2013), citando diversos autores, afirma que o uso agrícola de biossólidos é assunto polêmico, em especial, devido a possíveis impactos adversos à saúde humana, sendo que usualmente, em nome da segurança, são impostas normas rigorosas, elevados critérios de qualidade e restrições de uso. Salienta que essas normas carecem da necessária e adequada abordagem de avaliação de risco, ressaltando que no Brasil, faltam dados sobre o tema, e estabelecimento de um padrão de risco, pois ainda não há clareza quanto ao que constitui risco tolerável no contexto brasileiro.

Nos últimos anos, a utilização do lodo de esgotos em solo foi amplamente discutida por todo o país, considerando que a Resolução CONAMA 375/2006 (revogada pela Resolução CONAMA nº 498/2020) estabeleceu que, decorridos 5 anos a partir da data de sua publicação, somente seria permitida a aplicação de lodo de esgoto ou produto derivado classe A (de melhor qualidade e com padrões extremamente restritivos), exceto se fossem propostos novos critérios ou limites baseados em estudos de avaliação de risco e dados epidemiológicos nacionais, que demonstrassem a segurança do uso do lodo de esgoto Classe B. Com isso, as universidades e as operadoras de saneamento se mobilizaram para desenvolver pesquisas nessa área, com vistas a subsidiar o processo, desenvolvendo estudos em escala real e em bancada, além da realização

de levantamento bibliográfico visando conhecer as experiências internacionais. SILVA (2018)² menciona que após a promulgação da Resolução CONAMA 375/2006 foram publicadas mais de 200 pesquisas científicas com estudos de longa duração referentes ao uso do lodo Classe B, enfatizando que em nenhum deles foi constatada a necessidade de banimento de seu uso. Entretanto, o setor de saneamento não se mobilizou para apresentar propostas formais ao CONAMA, de tal modo que no ano de 2011, a utilização do lodo Classe B foi proibida.

Foi somente no ano de 2017, que a Câmara Temática de Tratamento de Esgoto da Associação Brasileira de Engenharia Sanitária – ABES reabriu as discussões no CONAMA, que culminaram com a publicação, em 19 de agosto de 2020, da nova Resolução CONAMA nº 498, que regulamenta alternativas sustentáveis para a destinação final de lodos de ETES com base em estudos mais representativos da realidade do país, destacando-se os estudos da Universidade Federal de Viçosa, de utilização de bio sólidos sob a perspectiva de avaliação quantitativa de risco microbiológico, estudos esses coordenados por BASTOS (2013), acima mencionado.

Considerando que o uso do lodo de esgotos em solos é uma alternativa de destinação ambientalmente adequada e se enquadra nos princípios de reciclagem de resíduos, a Resolução CONAMA nº 498 de 19 de agosto de 2020, define critérios e procedimentos para produção e aplicação de bio sólido em solos. A Resolução possui um diferencial, pois associa a qualidade do bio sólido ao controle de parâmetros operacionais da produção. Trata-se de uma grande responsabilidade para o setor de saneamento, pois esse uso pode afetar a saúde das pessoas se não for praticado de acordo com as normas estabelecidas. Assim, é esperado que as operadoras de saneamento cuidem da produção do lodo com o mesmo rigor técnico investido na produção da água.

Apesar das diretrizes variarem consideravelmente entre países que utilizam o bio sólido na agricultura, a experiência mundial tem mostrado que, quando os bio sólidos são aplicados na agricultura, obedecendo-se as diretrizes fixadas para seu uso, não foi constatado nenhum efeito adverso à saúde humana ou ao meio ambiente, decorrente da sua aplicação,

² Silva, A.L. Contribuições para a regulamentação no Brasil. In: Seminário Internacional Uso de Lodo de Esgoto em Solos: Contribuições para a regulamentação no Brasil. INCT ETES Sustentáveis, 2018. Disponível em: http://etes-sustentaveis.org/wp-content/uploads/2018/05/APRESENTACAO_Ana-Lucia-Silva.pdf. Acesso em 17.07.21

No que diz respeito à qualidade dos lodos produzidos, outro aspecto ainda pouco estudado, refere-se à identificação de poluentes emergentes, substâncias presentes no ambiente e que usualmente não são monitoradas, especialmente pela ausência de regulamentação legal nos países, podendo apresentar risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente.

Dentre os contaminantes emergentes, existem alguns grupos específicos que merecem atenção por apresentarem potencial de interação com os organismos, e que mesmo em baixíssimas concentrações podem provocar efeitos nos seres vivos. Figuram nestes segmentos, os fármacos, defensivos agrícolas, hormônios e produtos de higiene pessoal.

Ainda pouco estudados e cada vez mais presentes no ambiente, os fármacos começam a ser analisados com mais afinco para que se avalie o potencial de risco que podem trazer para o ambiente e saúde humana. (REVISTA BRASILEIRA DE SANEAMENTO E MEIO AMBIENTE, 2012)

Outro aspecto a ser considerado, diz respeito à necessidade da obtenção de dados sobre os efeitos dos fármacos no ambiente. Em estudo realizado, Jones et.al (2002) avaliou os 25 fármacos mais prescritos no Reino Unido, tendo demonstrado que alguns fármacos são utilizados em grandes quantidades no mundo em proporções maiores que 100 toneladas/ano sendo, em muitos casos, utilizados de forma indiscriminada, o que justifica a preocupação com o ambiente.

Dados apontam que a existência de compostos farmacêuticos no ambiente é, geralmente, pequena quando comparada a outros produtos químicos, contudo a alta persistência e, em alguns casos, a baixa concentração desses compostos presentes no ambiente é compensada pela contínua reposição, que mantém o risco de exposição crônica para os organismos aquáticos como também para os humanos (DAUGHTON, 1999; TERNES, 2001).

O estabelecimento e a evolução de diretrizes e regulamentos relativos à saúde pública e ao meio ambiente não são controlados unicamente por conhecimentos e dados epidemiológicos e toxicológicos. Interesses econômicos, características socioculturais, práticas higiênicas, conscientização, sensibilidade pública e desenvolvimento tecnológico, são tão importantes

como evidências científicas, no estabelecimento de mecanismos legais e regulatórios, relativos, principalmente, à proteção da saúde pública de grupos de risco específico.

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento da fase sólida dos lodos gerados em ETEs vem ganhando cada vez mais expressão no Brasil devido ao aumento do número de estações de tratamento de esgotos instaladas e à necessidade de se atender às exigências ambientais. Esta crescente produção de lodo tem levado ao desenvolvimento de novas tecnologias capazes de atender aos requisitos ambientais, de segurança e saúde pública, que podem ser bastante restritivos.

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 em 2033. Da mesma forma, a Lei 14.026 sancionada em 15 de julho de 2020, que atualiza o marco legal do saneamento básico, estabeleceu metas de universalização, que garantam o atendimento até 31 de dezembro de 2033 de 99% (noventa e nove por cento) da população com água potável e de 90% (noventa por cento) da população com coleta e tratamento de esgotos. Assim, prevê-se uma significativa ampliação do número de estações de tratamento de esgotos no país, bem como a consequente produção de lodo. Considerando esse cenário, será crescente a busca por alternativas para a utilização e disposição dos lodos gerados nessas estações.

A ocorrência de fármacos residuais nos esgotos doméstico e em corpos d'água é um importante tópico internacional. Estudos apontam que esses fármacos e seus metabólitos estão presentes em ambientes aquáticos em várias partes do mundo, como Alemanha, Brasil, Canadá, Holanda, Inglaterra, Itália, Suécia, Estados Unidos e Reino Unido (BILA, 2003). A presença de fármacos e/ou seus metabólitos têm sido apontada como causadora de inúmeras modificações tanto em nível fisiológico como genético, e com potencial bastante provável de causar distúrbios ao homem.

Os principais processos responsáveis pela redução da concentração destes contaminantes na fase aquosa, durante o tratamento de esgotos, são a biodegradação e a sorção à fase sólida, razão pela qual a proposta de avaliar o lodo nas várias etapas do processo de tratamento, desaguamento e compostagem.

Foi com base nessa demanda que se vislumbrou a possibilidade de desenvolver o presente projeto de doutorado visando a atualização de conhecimentos e a incorporação de novos modelos e práticas, seja do ponto de vista da aplicação da tecnologia empregada para a produção do biossólido, controle de processos ou em relação às metodologias analíticas destinadas à identificação, quantificação e avaliação dos fármacos em várias fases do processo produtivo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente estudo, tem por objetivo identificar a presença de fármacos em biossólido proveniente de ETE, antes e após o processo de compostagem.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar, quantificar e avaliar a eficiência de remoção de fármacos presentes em biossólido, proveniente de uma ETE, antes e após o processo de compostagem, utilizando técnicas cromatografia UFLCTM e espectrometria MS-MS.
- Avaliar os fármacos escolhidos para estudo, com base no modelo QSAR (ECOSAR-EPA), visando identificar o potencial de bioacumulação e ecotoxicidade dessas substâncias no ambiente, de acordo com as propriedades físico-químicas.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo levantar informações quanto à problemática envolvida na disposição adequada do lodo, a presença de fármacos no ambiente, suas principais rotas e impactos ambientais, avaliação em relação à ecotoxicidade, e aspectos relevantes sobre o assunto, priorizando e discutindo os tópicos referentes à presença de fármacos no biossólido proveniente de ETE, e sua evolução durante o processo de compostagem.

4.1 Esgotos Sanitário

A expansão progressiva da urbanização traz consigo o aumento do consumo de água que consequentemente produz um grande volume de águas residuais, não efetivamente reaproveitadas, e quando dispostas de forma inadequada, acabam por poluir o ambiente receptor gerando desequilíbrios ecológicos.

As cidades contribuem na geração de esgotos a partir de três fontes distintas: esgotos oriundos de residências, instituições e comércio; águas de infiltração e despejos industriais. Os esgotos apresentarão características relacionadas à variação do uso da água, ou seja, variam em função do clima, situação social e econômica e também de hábitos da população.

O esgoto sanitário é composto, aproximadamente, por 99,99% de água, sendo o restante (inferior a 0,01%) matéria orgânica em suspensão (em estado coloidal e dissolvida), material inorgânico, bem como de microrganismos. (VON SPERLING, 2005). Esses materiais conferem à água residuária, qualidade física, química e biológica, determinando as características do esgoto sanitário.

4.2 Tratamento de Esgotos

As estações de tratamento biológico de esgotos visam, em essência, utilizar de fenômenos que ocorrem naturalmente nos ambientes a partir de organismos presentes no solo e na água, otimizando os processos e minimizando custos buscando a maior eficiência possível para atendimento de restrições impostas para proteção dos corpos receptores (CAMPOS, 1999).

No Brasil, adota-se o sistema de coleta de esgotos do tipo separador absoluto, onde esgotos e as águas pluviais são coletados em sistemas totalmente independentes. A produção de esgotos sanitários (residencial, comercial e público, e também aí incluído uma parcela de esgotos industriais), bem como as quantidades de água de subsolo que se infiltram nas redes de esgotos, são muito importantes para estimar as características dos esgotos sanitários. A quantidade de esgotos produzida, expressa em L/hab.dia, é afetada por diversos fatores, como condições climáticas, tamanho e condições econômicas da população, grau de industrialização da área, medição do serviço de água, oferta e custo de água, etc. (ALEM SOBRINHO, 2002).

O aumento da geração do lodo pode ser observado considerando-se a publicação de Pedroza (2010) onde descreve que no Brasil estima-se que a produção de lodo está entre 150 a 220 mil toneladas de matéria seca por ano, sendo que aproximadamente, apenas 30% da população urbana possui coleta e tratamento de esgotos. Diante desses dados, a geração de lodo poderia superar 400 mil toneladas por ano caso os esgotos fossem totalmente tratados no país. Assim a ampliação dos serviços de coleta e tratamento teria potencial para multiplicar a produção desse resíduo no país de 3 a 4 vezes, o que indica a necessidade do desenvolvimento de processos para disposição correta para a fase sólida proveniente de estações de tratamento de esgotos. Esses números referem-se ao ano de 2010, e estão subestimados, fato que pode ser comprovado por estudos desenvolvidos para a Região Metropolitana de São Paulo³ apontando uma produção diária de lodo (2013) da ordem de 890 toneladas por dia, o que equivale a cerca de 325 mil toneladas anuais, apresentando 30 a 35% de sólidos.

4.2.1 Tratamento dos esgotos – fase líquida e geração de lodo

O tratamento biológico dos esgotos implica, principalmente, na remoção de matéria orgânica (em suspensão e dissolvida), sólidos grosseiros e areia, os quais são mais facilmente removidos dos esgotos.

De uma forma geral, a sequência operacional para a remoção dos constituintes dos esgotos, se dá de acordo com a facilidade de remoção dos mesmos, sendo classificada em:

³ A Questão dos Lodos das ETEs na Região Metropolitana de São Paulo. Disponível em: <https://www.cetesb.sp.gov.br/noticentro/2007/10/sabesp.pdf>. Acesso em 07.03.2021

- Tratamento preliminar – remoção de sólidos grosseiros e areia;
- Tratamento primário – remoção de sólidos sedimentáveis (geração do lodo primário);
- Tratamento biológico secundário – remoção da matéria orgânica biodegradável, podendo ser utilizado tratamento biológico anaeróbio, aeróbio clássico ou tratamento biológico aeróbio precedido de tratamento anaeróbio; ou uso de lagoas de estabilização fotossintéticas, entre outros.
- Tratamento terciário – remoção de nutrientes, podendo consistir de sistemas de membranas, osmose reversa, disposição no solo, utilização de feixes lâmpadas U.V., processos oxidativos avançados com a utilização de peróxidos, radiação ionizante, entre outros.

4.2.2 Lodo de esgotos

O termo “lodo” é utilizado para designar o subproduto sólido gerado no tratamento de esgotos. O tratamento do lodo vem conquistando espaço no Brasil em função do aumento do número de Estações de Tratamento de Esgotos instaladas e pela necessidade em atender às exigências ambientais. O tratamento tem por objetivo gerar um produto mais estável e com redução de volume, facilitando seu manuseio e reduzindo custos nos processos subsequentes.

Cada tipo de tratamento aplicado aos esgotos possui suas próprias peculiaridades que, conseqüentemente, interferem nas características e formação do lodo, sendo que a produção de lodo é variável em função do tipo de tratamento empregado.

Em se tratando de processos biológicos, parte da matéria orgânica é metabolizada por microorganismos que compõem a biomassa microbiana, chamado genericamente de lodo biológico ou secundário, composto principalmente de sólidos biológicos (PEDROZA et al., 2010).

Nas etapas envolvidas para o tratamento e estabilização do lodo, os sólidos removidos no fundo de decantadores primários são chamados de lodos primários. Estes apresentam coloração cinza, odor ofensivo, são viscosos. Devido a estes fatores, esse lodo necessita ser digerido antes da destinação final. Quando removido do decantador possui teores de sólidos totais na ordem de 1

a 7%, variando em função do tipo de decantador utilizado e da forma de remoção (NUVOLARI et al., 2003).

Nos sistemas de tratamento pelo processo de lodos ativados, o lodo secundário é formado pelos sólidos sedimentados nos decantadores secundários, apresentando, geralmente, coloração marrom e aparência floculenta. O lodo secundário fresco apresenta um inofensivo odor de terra úmida, apresentando tendência de, rapidamente, tornar-se séptico o que provoca odor devido ao material em putrefação. Ou seja, este tipo de lodo também necessita passar por um processo de digestão antes da disposição final. O lodo secundário apresenta uma faixa de sólidos totais variando entre 0,5 a 1,5% (NUVOLARI et al., 2003).

As variações nos processos de tratamento geram diferentes tipos e volume de lodo, o que influencia diretamente nas técnicas de desaguamento, higienização e disposição final do material.

4.2.3 Características físico-químicas do lodo proveniente de esgotos

As características físico-químicas do lodo depende da composição das águas residuais e dos processos empregados para o tratamento. Sabe-se que estas características variam anualmente, sazonalmente ou até mesmo diariamente, em consequência das diferentes características dos esgotos. Podemos citar como características importantes a serem avaliadas: potencial hidrogeniônico (pH), matéria orgânica, nutrientes, compostos orgânicos potencialmente tóxicos.

4.2.3.1 Potencial Hidrogeniônico (pH)

O pH pode ser considerado um bom indicador do estado de decomposição da matéria orgânica. Em caso de acidez do lodo se faz necessária a correção do pH para favorecimento da decomposição dos compostos orgânicos. Devido ao aumento do pH, a atividade microbiana é favorecida aumentando assim a mineralização da matéria orgânica e consequentemente o aumento da disponibilidade de micronutrientes como o cobre, por exemplo.

Outro fator importante relacionado ao pH é sua eficácia como agente de desinfecção. Os organismos patogênicos expostos a níveis extremos de pH, com níveis iguais ou superiores a 12, tendem a ser destruídos. (KIEHL, 1995).

4.2.3.2 Nutrientes

Tsutiya (2002a) discute que, de modo geral, os nutrientes encontrados no lodo de esgotos são superiores aos presentes nos materiais orgânicos de uso habitual na agricultura. Nesse aspecto, o lodo de esgotos apresenta grandes concentrações de fósforo e baixa solubilidade no solo. Já o potássio apresenta-se em níveis geralmente inferiores a 1% no lodo de esgotos, por esse elemento ser muito solúvel e não ficar retido.

O nitrogênio é proveniente dos dejetos e da massa microbiana dos esgotos, sendo geralmente um dos constituintes de maior valor no biossólido para a definição da dosagem máxima de biossólido a ser aplicado no solo (TSUTIYA, 2002a).

O nitrogênio apresenta-se na forma orgânica e inorgânica sendo 1 a 6% (base seca), composto pelo nitrogênio amoniacal (NH_4) e nas formas de nitrato (NO_3^-) de nitrito (NO_2^-). O nitrogênio amoniacal e o nitrato são totalmente disponíveis para as plantas, já o nitrogênio orgânico antes de ser absorvido pelas plantas, deve passar por mineralização biológica.

4.2.3.3 Matéria Orgânica

A matéria orgânica no solo melhora a resistência à erosão e ao adensamento, ativando assim a vida microbiana e aumentando a resistência das plantas às pragas e doenças, sendo uma das vias de incorporação de nutrientes no solo, esta durante seu processo de mineralização fornece os nutrientes para a nutrição do solo (FERNANDES; SILVA, 1999).

4.3 Tratamento da fase sólida em estações de tratamento de esgotos

O aumento do número de estações de tratamento de esgotos instaladas e o tratamento da fase sólida (lodo) de ETEs assim como sua disposição tem se mostrado mais expressivo no Brasil, devido à necessidade de se atender às exigências ambientais

Entre as etapas de tratamento da fase sólida, o condicionamento e desaguamento ocupam papel de destaque, assim como a estabilização e higienização do lodo merecem consideração, especialmente em função de sua disposição final.

4.3.1 Fonte de sólidos

Numa ETE a maioria dos sólidos removidos, nas diversas unidades de operação, é composto por material gradeado, areia, espuma, e lodo proveniente do próprio tratamento (lodo primário e lodo secundário).

4.3.2 Adensamento do lodo

O adensamento do lodo visa a redução de volume, utilizando meios físicos, sendo que consiste no aumento da concentração de sólidos, através da remoção parcial da água que caracteriza o seu grau de umidade. Os tipos de adensamento mais comuns são: por gravidade, flotação com ar dissolvido, centrifugação e adensador de esteira (FERNANDES; SILVA, 1999).

4.3.3 Estabilização

A necessidade de estabilização do lodo está ligada principalmente às características negativas do lodo fresco e tem por objetivos:

- a) Reduzir a quantidade de patógenos;
- b) Eliminar os maus odores; e
- c) Inibir, reduzir ou eliminar o potencial de putrefação.

Os meios normalmente utilizados para se atingir a estabilização são:

- a) Redução biológica do conteúdo de sólidos voláteis;
- b) Oxidação química da matéria orgânica;
- c) Adição de produtos químicos, de modo a impedir a sobrevivência de microrganismos; e
- d) Aplicação de calor para desinfetar ou esterilizar o lodo.

4.3.4 Condicionamento do lodo

Tal processo beneficia as fases seguintes de tratamento, influenciando positivamente a eficiência dos processos mecanizados. Trata-se de um processo físico empregado através de tratamento térmico ou químico com o uso de produtos inorgânicos, orgânicos ou associados para que partículas menores de lodo unam-se às partículas maiores formando agregados, denominados flocos, visando melhorar as características de separação das fases sólido-líquida do lodo. (CORREIA, 2007).

É através do condicionamento, que a operação de desaguamento consegue reduzir significativamente a umidade do lodo gerado nas ETEs. De acordo com Pedroza (2010), o condicionamento químico seguido de desaguamento, pode auxiliar a redução da umidade do lodo de 90 a 99% para 65 a 80%, dependendo da natureza dos sólidos tratados. Já o condicionamento físico, como por exemplo o tratamento térmico, pode produzir teores menores de umidade.

4.3.5 Desaguamento de lodo

O desaguamento é uma operação unitária física, mecânica, que reduz o volume do lodo por meio da redução do seu teor de água. A desidratação é realizada para reduzir custos de transporte para o local de disposição final, melhorar as condições de manejo do lodo e reduzir o volume (ANDREOLI, 2001).

Os processos de desaguamento podem ser divididos em:

- a) Métodos por secagem natural – leitos de secagem e lagoas de secagem de lodo;
- b) Métodos mecânicos – filtros prensa de esteira, centrífugas, filtros prensa de placas;

c) Secagem térmica – secadores rotativos, secadores por dispersão de ar, secadores de leito fluidizado, secadores de múltiplas bandejas, secadores tipo túnel, secadores mistos (direto-indireto)

4.3.6 Higienização

A higienização visa reduzir e/ou eliminar a densidade de microrganismos patogênicos a fim de gerar condições que garantam o uso seguro desse material. Esta é uma importante ferramenta para a ampliação do leque de opções seguras para manuseio e disposição do lodo no solo (ANDREOLI, 2001a).

4.4 Aspectos tecnológicos para disposição de lodos provenientes de ETE

A destinação final do lodo de esgotos permaneceu esquecida por um bom período no Brasil, até que modernas e eficientes estações de tratamento de esgotos foram instaladas, sem qualquer plano para destinação do lodo gerado. Em muitos casos, o lodo foi acumulado nas áreas próximas às estações, com riscos ambientais imprevisíveis (FERNANDES; SILVA, 1999).

As características do lodo gerado são dependentes do tipo de esgotos, do processo e grau de tratamento, tipo de lodo (primário, secundário, terciário). De um modo geral, os fatores de risco devido ao lodo, podem ser divididos em:

- Temporários: odor, salinização, poluição das águas, organismos patogênicos; e
- A longo prazo: metais pesados e contaminantes orgânicos.

A destinação final do lodo é função do processo de tratamento utilizado, seu condicionamento, desidratação, estabilização, da quantidade e qualidade produzida. As alternativas mais usuais para o aproveitamento e/ou destino final do lodo tem sido as seguintes:

- a) Uso agrícola: aplicação direta como condicionador de solo
- b) Aplicação em plantações florestais;
- c) Disposição em aterro sanitário: aterro exclusivo e co-disposição com resíduos sólidos urbanos;

- d) Reúso industrial: produção de agregado leve, fabricação de tijolos e cerâmicas, e produção de cimento;
- e) Incineração: incineração exclusiva e co-incineração com resíduos sólidos urbanos;
- f) Recuperação de solos: recuperação de áreas degradadas e recuperação de áreas de mineração; e
- g) Disposição oceânica.

As tecnologias mais empregadas para a realização da estabilização são:

- a) Estabilização por cal;
- b) Digestão anaeróbia;
- c) Digestão aeróbia; e
- d) Compostagem.

A Tabela 1 apresenta a eficiência de remoção de patógenos, de acordo com a tecnologia empregada para a estabilização do lodo, assim como os critérios a serem obtidos para sua classificação.

Tabela 1 - Processos de redução de patógenos em função da classificação do lodo.

TIPO DE BIOSSÓLIDO	CRITÉRIO E CLASSIFICAÇÃO	PROCESSO DE REDUÇÃO DE PATÓGENO
Classe A	Coliformes fecais: Densidade <1000 NMP/gST ou Salmonella sp: Densidade < 3 NMP/4gST	Compostagem Secagem térmica Tratamento térmico Digestão aeróbia termofílica Irradiação Pasteurização
Classe B	Coliformes fecais: Densidade < 2.000.000 NMP/gST em pelo menos uma amostra. ou Coliformes fecais: Média geométrica da densidade de 7 amostras < 2.000.000 NMP/gST ou 2.000.000 UFC/gST	Digestão aeróbia Secagem Digestão Anaeróbia Compostagem Estabilização com cal

NMP/gST – Número mais provável por grama de Sólidos Totais

UFC/gST – Unidades Formadoras de Colônia por grama de Sólidos Totais

Fonte: Biossólidos na Agricultura, 2002.

Contin et al. (2012) discutem que o tratamento, disposição ambientalmente correta e econômica para o lodo de esgotos é uma das questões mais importantes para a gestão de águas residuais.

Entre as muitas estratégias utilizadas para solucionar tal problema, o uso agrícola é o mais econômico e conveniente. Seu alto teor de carbono orgânico, nitrogênio e fósforo faz com que ele se torne uma valiosa fonte de nutrientes para a agricultura.

4.5 Utilização do lodo como fertilizante orgânico

A Agenda 21 Brasileira⁴, publicada no ano de 1992, possui uma área temática intitulada “Agricultura Sustentável”, que contribui para fomentar a discussão sobre vários aspectos da situação da agricultura brasileira, discussão essa, ainda em destaque nos dias atuais. A necessidade da recuperação de solos erodidos e empobrecidos é amplamente estudada, tendo uma das práticas recomendadas para essa finalidade, a utilização de lodos de esgotos em solos agrícolas, considerando a abordagem de avaliação de risco para garantir a segurança ambiental e à saúde pública.

Em estudo realizado M.M.Pires (2006) discute que no Brasil, o uso agrícola de lodo de esgotos ainda não foi amplamente difundido, entretanto já faz parte de programas nacionais de controle de impactos ambientais. Vários estudos no Brasil comprovaram a eficácia do uso agrícola de lodo de esgotos, entretanto, a possível presença de poluentes como metais pesados, patógenos e compostos orgânicos persistentes são fatores que podem provocar impactos ambientais.

Conforme citado por M.M.Pires (2006) diversos países possuem normas técnicas regulamentando a maneira adequada de utilizar lodo de esgotos na agricultura. Nos Estados Unidos, o órgão responsável pelo controle de impactos ambientais, a United States Environmental Protection Agency (USEPA) desenvolveu normas regulamentando o uso e a disposição segura de lodo de esgotos, incluindo o uso agrícola.

A Legislação Federal encoraja o uso racional do resíduo, dispensando-o da jurisdição e regulamentação relativas a resíduos perigosos, mas assegurando-se a proteção à saúde humana e ao ambiente de qualquer efeito adverso previsto, em função da presença de poluentes nesses resíduos.

⁴ <https://antigo.mma.gov.br/estruturas/agenda21/arquivos/CadernodeDebates9.pdf> Consultado em 15/02/2021

No Estado de São Paulo, a CETESB (Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental), órgão vinculado à Secretaria do Meio Ambiente, estabeleceu em 1999 normas provisórias estaduais (Norma Técnica P4.230) que regulamentam o uso agrícola de lodos resultantes de tratamentos biológicos, incluindo o lodo de esgotos.

No Estado do Paraná, a SANEPAR (Companhia de Saneamento do Paraná) elaborou e publicou Manuais Técnicos que procuram orientar o futuro usuário do lodo de esgotos, os operadores de estações de tratamento e os tomadores de decisão sobre os procedimentos de produção do lodo, os métodos de higienização adequados ao uso agrícola, as vantagens, fatores limitantes e procedimentos para o uso do resíduo em áreas de produção, além de orientação para a elaboração de Plano de Distribuição de Lodo e monitoramento da atividade.

Uma alternativa para viabilizar a utilização agrícola do lodo, é a obtenção de registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) como um produto agrícola, com características de fertilizante ou como condicionador de solo, considerando a atendimento às instruções normativas correlatas, discriminadas adiante no item “4.7. legislação sobre bio sólidos”.

A reciclagem agrícola é uma das práticas utilizadas pois, transforma o lodo em um insumo agrícola, contribuindo assim para fechar o ciclo bioquímico dos nutrientes minerais, fornecendo matéria orgânica ao solo, estocando carbono na forma de compostos estáveis e não liberando CO₂ na atmosfera, que contribui para aumentar o efeito estufa. Esse último aspecto da reciclagem agrícola do lodo apresenta uma crescente relevância, pois a produção das emissões de CO₂, como no caso da incineração, atuam no sentido de desequilibrar o meio natural (FERNANDES; SILVA, 1999).

4.5.1 Compostagem

Considerando a utilização de biossólidos na agricultura, a compostagem é um dos procedimentos mais eficientes de estabilização de lodo de esgotos, visto que trata de um processo de bio-oxidação aeróbia, exotérmica, de um substrato orgânico heterogêneo no estado sólido, realizada por uma população complexa de microrganismos, caracterizada por ter como produto água e CO₂, com simultânea liberação de matéria orgânica que se estabiliza após a maturação.

O composto maturado é um produto estável, rico em matéria orgânica formada por colóides húmicos que atuam sobre as propriedades físicas, químicas e biológicas do solo. As temperaturas do processo eliminam os microrganismos patogênicos e permitem manuseio do composto sem risco para o ambiente. (CARVALHO, 2002).

Existem diferentes sistemas de compostagem, de acordo com a necessidade, podendo ser aplicados em propriedades agrícolas ou usinas. Em se tratando da utilização da compostagem do lodo de esgotos, são três os sistemas em uso: reatores, Pilha Estática Aerada (ASP) e leiras (revolvidas ou aeradas). O presente estudo priorizou o processo de leiras revolvidas.

4.5.1.1 Compostagem pelo processo de leiras revolvidas

Carvalho apud Biossólidos na Agricultura (2002) descreve o processo no qual o lodo é misturado com um agente estruturante para a melhoria de suas propriedades físicas, aumentando a porosidade, sendo a mistura distribuída em leiras triangulares com dimensões variáveis. Estas leiras são revolvidas periodicamente por tratores apropriados ou pá carregadeiras. Nesse revolvimento são eliminados os gases produzidos na fermentação e é fornecido ar ao sistema que, por difusão e convecção, o material a ser compostado recebe o oxigênio necessário para as reações aeróbias da compostagem, sendo essa a descrição do sistema mais simples, produzindo um composto de boa qualidade quando bem monitorado. A Figura 1 representa um esquema genérico da compostagem em leira.

Figura 1 – Esquema genérico da compostagem em leira.

Lodo desidratado

Fonte: Adaptado de Biossólidos na Agricultura (2002).

4.6 Uso agrícola do lodo de esgotos

A utilização de lodo de esgotos como fertilizante poderia reduzir 60% do consumo de fertilizantes fosfatados. No entanto, para a aplicação de lodo em áreas cultiváveis é necessário adequação à legislação vigente, proporcionar facilidade de acesso durante a deposição do material e respeitar limitações como proximidade de áreas residenciais entre outros fatores (TSUTIYA, 2002; QUINTANA et al., 2011).

Os critérios a serem considerados para aplicação de biossólidos na agricultura são:

- a) Limites de metais pesados poluentes em biossólidos;
- b) Tratamento dos biossólidos e condições para aplicação em áreas agrícolas;
- c) Monitoramento do biossólido.
- d) Critérios para escolha de áreas agrícolas visando a aplicação de biossólidos;
- e) Critérios para a determinação da taxa de aplicação;
- f) Recomendações para a estocagem de biossólidos;
- g) Recomendações para o transporte, manuseio e aplicação de biossólidos;
- h) Monitoramento do solo;

As propriedades do biossólido são semelhantes a outros produtos orgânicos usados normalmente na agricultura, portanto, em termos de resultados agrônômicos, o biossólido poderia ser aplicado à maioria das culturas. Porém, por precaução, principalmente em relação aos patógenos, o uso de biossólidos (mesmo higienizados) para horticultura e demais produtos

consumidos crus, que tenham contato direto com o biossólido permaneceu vetado por muitos anos. Somente com a publicação da Resolução CONAMA nº 498/2020 foram estabelecidos critérios e condições que permitem a aplicação de biossólidos no cultivo de alimentos consumidos crus.

De acordo com Tsutiya, 2002, os biossólidos contêm matéria orgânica, macro e micronutrientes que exercem um papel fundamental na produção agrícola e na manutenção da fertilidade do solo. Além disso, a matéria orgânica contida no biossólido pode aumentar o conteúdo de húmus que melhora a capacidade de armazenamento e de infiltração da água no solo, aumentando a resistência dos agregados e reduzindo a erosão. A partir da utilização agrícola do lodo, podem-se reduzir os custos de transporte e disposição final dos lodos, em aterros, por exemplo. Alguns casos viabilizados no país mostram que o interesse é grande por parte dos produtores agrícolas, tanto em larga escala de produção quanto em relação aos produtores familiares, ou seja, essa prática pode representar ganhos econômicos e trazer benefícios sociais.

A Figura 2 aponta os principais destinos para o lodo, observados na União Europeia. .

Figura 2 - Destinação do lodo de ETE nos países da Comunidade Europeia.

Fonte: Bittencourt, S., 2016

Observando a Figura 2, verifica-se que países como Portugal, Irlanda, Reino Unido, Luxemburgo, Espanha, destinam mais de 75% do lodo gerado para o uso agrícola.

Atualmente, um programa intitulado "National Biosolid Research Program - NBRP" (Programa Nacional de Pesquisa em Lodo de Esgotos⁵) está em andamento, e um de seus objetivos é validar ou adequar os padrões de qualidade existentes.

O Programa Nacional de Pesquisa de Biossólidos foi estabelecido pelo Centro para Pesquisa de Contaminantes Ambientais em 2002 para coordenar pesquisas relacionadas aos benefícios e riscos do uso de biossólidos para a agricultura australiana. Antes do estabelecimento do NBRP, as pesquisas sobre o uso de biossólidos na agricultura estavam concentradas em um estado (New South Wales), com bolsões de atividade descoordenada em outros estados. O NBRP é uma coalizão de sete agências de pesquisa em toda a Austrália, com o apoio de várias autoridades metropolitanas e regionais de recursos hídricos e de várias agências estaduais de gestão de recursos naturais e ambientais. Em termos de riscos ambientais potenciais, o NBRP inicialmente concentrou-se em metais e enfocou a experimentação de campo em cádmio, cobre e zinco. A pesquisa posteriormente passou a examinar os riscos potenciais de patógenos, produtos farmacêuticos, compostos desreguladores endócrinos e produtos de cuidados pessoais. Assim como os riscos potenciais, os benefícios dos nutrientes e da matéria orgânica do biossólido no crescimento da cultura também estão sendo avaliados, com vários sistemas de cultivo em toda a Austrália.

A Figura 3 apresenta o cenário observado no Brasil, em relação a destinação do lodo gerado em estações de tratamento de esgotos no qual se verifica que com exceção ao estado do Paraná, as iniciativas para reaproveitamento do lodo são poucas.

Figura 3 - Destinação do lodo de Estações de Tratamento de Esgotos (ETE) no Brasil.

⁵ <file:///Users/suzetecaminada/Downloads/australia39snationalbiosolid55.pdf>. Consultado 15/02/2021.

Fonte: Adaptado IBGE, Pesquisa Nacional de Saneamento Básico, 2008

O Brasil acumula vasta experiência no estudo do uso agrícola do lodo de esgotos para o qual dá-se o nome de “biossólido”. A Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuárias (Embrapa), Instituto Agrônomo de Campinas (IAC), Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), Saneamento do Paraná (SANEPAR), CAESB – Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal (CAESB) e a Companhia de Saneamento de Jundiaí desenvolveram grande expertise no uso agrícola do lodo de esgotos.

De acordo com dados IBGE 2017⁶, por ordem de eficiência, o tratamento de esgoto depois do preliminar é o primário, que possui a finalidade de remoção de sólidos em suspensão sedimentáveis e de sólidos flutuantes. Em seguida, vem o tratamento secundário, que é uma forma de tratamento biológico e objetiva reduzir a carga orgânica do efluente mediante a oxidação dessa pela ação de microrganismos.

⁶ <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101734.pdf>

Por fim, o tratamento mais eficiente é o terciário, que se destina à remoção complementar de poluentes não suficientemente removidos no tratamento secundário, como nutrientes, patogênicos, sólidos inorgânicos dissolvidos e em suspensão, além de poluentes específicos (usualmente tóxicos ou compostos não biodegradáveis) por processos físico-químicos.

Dados disponibilizados em IBGE (2017), 73,0% dos Municípios com estações de tratamento de esgotos em operação, havia pelo menos uma estação cujo tratamento de maior eficiência era o secundário.

Apenas em 3,6% dos Municípios com estações de tratamento de esgotos em operação havia reúso do efluente tratado, sendo esse mais frequente nos equipamentos e instalações da própria entidade executora.

O tratamento de todo ou parte do lodo gerado no processo de tratamento de esgoto foi observado em 50,1% dos Municípios com estações em operação. Na Região Sul, esse percentual era de 70,7% já nas Regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, o principal destino do lodo (tratado ou não) era os aterros sanitários dos Municípios (779); e, apenas na Região Sul, seu principal destino era a agricultura. Em muitos Municípios com rede, apenas parte do esgoto gerado era coletado e tratado.

A Figura 4 apresenta os dados obtidos pelo IBGE (2017), considerando o total dos municípios com serviço de esgotamento sanitário por rede coletora em funcionamento, com unidades ou Estações de Tratamento de Esgotos – ETEs em operação e com geração de lodo no processo de tratamento, por existência de tratamento do lodo e por destino final, segundo as Grandes Regiões do Brasil (Tabela 151, disponível no portal IBGE⁶).

Figura 4 - Estações de Tratamento de Esgotos – ETEs em operação e com geração de lodo no processo de tratamento, por existência de tratamento do lodo (A) e por destino final (B), segundo as Grandes Regiões do Brasil

(A)

(B)

Fonte: Adaptado, IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2017.

A Tabela 2, a seguir, apresenta, em termos absolutos e relativos, os volumes de esgoto gerado, coletado e tratado no Brasil e nas Grandes Regiões.

Tabela 2 - Volumes diários de esgoto gerado, coletado e tratado, com indicação de seus percentuais, segundo as Grandes Regiões - 2017

Grandes Regiões	Volumes diários de esgoto (m ³)			Percentual de esgoto (%)		
	Gerado (1)	Coletado (2)	Tratado (3)	Gerado e coletado	Coletado e tratado	Gerado e tratado
Brasil	21 267 971	14 251 582	10 983 179	67,0	77,1	51,6
Norte	993 451	188 359	163 261	19,0	86,7	16,4
Nordeste	3 854 898	1 596 458	1 500 585	41,4	94,0	38,9
Sudeste	11 447 158	9 575 478	6 647 151	83,6	69,4	58,1
Sul	3 250 270	1 797 754	1 623 678	55,3	90,3	50,0
Centro-Oeste	1 722 194	1 093 533	1 048 504	63,5	95,9	60,9

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2017.

Nota: Foram considerados apenas os questionários com serviço de esgotamento sanitário em funcionamento. (1) Estimativa de esgoto gerado = 80% da vazão de água consumida medida ou estimada em todas as economias com abastecimento de água por rede geral de distribuição. (2) Volume de esgoto coletado medido ou estimado pelas entidades executoras. Conforme tratado no Apêndice desta publicação, essa é uma variável com muitos valores ignorados, de forma que os números agregados estão subestimados. (3) Volume de esgoto que recebe tratamento nas estações de tratamento de esgoto da entidade executora localizada no próprio Município onde o esgoto foi coletado.

Fonte: Extraído de IBGE, 2017 ⁵

De acordo com os dados da Tabela 2, pouco mais da metade do esgoto gerado no Brasil recebeu tratamento em estações para tal finalidade. A outra metade ou era descartada sem tratamento, ou tratada em sistemas individuais, nem sempre adequados. A variação regional também foi acentuada: na Região Norte, esse percentual foi apenas 16,4%; no Centro-Oeste, 60,9%. A disposição de esgotos sem tratamento nos corpos hídricos compromete a qualidade das águas, causando impactos diversos no abastecimento humano, na transmissão de doenças, na balneabilidade, entre outros aspectos. Dos 3.206 Municípios onde havia o serviço de esgotamento sanitário por rede coletora em funcionamento, a ocorrência de disposição de esgoto sem tratamento foi informada por uma ou mais entidades em 49,5% (Tabela 161, disponível no portal do IBGE⁶).

Os principais corpos receptores, em todo o Brasil, foram os rios, tanto dos efluentes tratados, conforme informado por 1 848 Municípios, quanto do esgoto sem tratamento, segundo 1 360 municipalidades. Nos dois casos, a maioria informou que não existia uso a jusante (Tabelas 162, 164, 166 e 168, disponíveis no portal do IBGE⁶).

A disposição final de esgotos nos municípios, conforme dados IBGE, 2017, pode ser visualizada na Figura 5.

Figura 5 - Disposição final de esgotos sem tratamento nos municípios

Fonte: Extraído de IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa Nacional de Saneamento Básico, 2017.

4.7 Legislação sobre biossólidos

M.M.Pires (2006) discute que no Brasil, o uso agrícola de lodo de esgotos ainda não foi amplamente difundido, entretanto já faz parte de programas nacionais de controle de impactos ambientais. Vários estudos brasileiros comprovaram a eficácia do uso agrícola de lodo de esgotos, mas a possível presença de poluentes como metais pesados, patógenos e compostos orgânicos persistentes são fatores que podem provocar impactos ambientais negativos.

A Legislação Federal que rege o assunto é a RESOLUÇÃO CONAMA no 380, de 31 de outubro de 2006 Publicada no DOU nº 213, de 7 de novembro de 2006, Seção 1, página 59

Correlações: · Retifica o Anexo I da Resolução CONAMA nº 375/06 – Define critérios e procedimentos para o uso agrícola de lodos de esgotos gerados em estações de tratamento de esgotos sanitário e seus produtos derivados, e dá outras providências, revogada pela Resolução nº 498/2020.

A recente Resolução CONAMA nº 498, de 19/08/2020, estabelece critérios e procedimentos para produção e aplicação de bio sólido em solos. No entanto, pela abordagem do CONAMA, o lodo é tratado como um resíduo, e como tal está sujeito a uma série de controles prévios a sua aplicação em solo.

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), por meio da Instrução Normativa nº 25, de 23 de julho de 2009, estabelece normas sobre as especificações e garantias, as tolerâncias, o registro, a embalagem e a rotulagem dos fertilizantes orgânicos simples, mistos, compostos, organominerais e biofertilizantes destinados à agricultura. Vale destacar que as abordagens entre CONAMA e MAPA diferem entre si, pois para o MAPA, o bio sólido é um produto e não um resíduo.

No Brasil, a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), Lei nº 12305/10, apresentou avanços na coleta de resíduos, especialmente os da saúde, no entanto, ainda há dúvidas sobre a sua destinação. Isso porque, a maioria dos municípios do país não conta com estrutura e política adequadas para a destinação correta dos resíduos.

As normativas em vigor, destacando-se a RDC 306/2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), concentra sua regulamentação no controle dos processos de segregação, acondicionamento, armazenagem, transporte, tratamento e disposição final.

4.8 Contaminantes emergentes

Atualmente, há uma crescente preocupação em relação aos "poluentes emergentes", tendo sido demonstrado em vários artigos que estes compostos poderão estar presentes no ambiente,

podendo ser detectados em fontes de abastecimento de água, águas subterrâneas, lodo de ETE (BILA; DEZOTTI, 2003).

Esses poluentes correspondem, na maioria dos casos, a contaminantes não regulamentados, e alguns casos, com pouca informação disponível sobre os seus potenciais efeitos deletérios à saúde humana e ao meio ambiente. Da mesma forma, também faltam dados de monitoramento em relação à sua incidência e persistência (SORENSEN et al, 1998).

Dentre os contaminantes emergentes, existem alguns grupos específicos que merecem atenção por apresentarem potencial de interação com os organismos e que mesmo em baixíssimas concentrações podem provocar efeitos nos seres vivos. Figuram nestes segmentos, os fármacos, defensivos agrícolas, hormônios e produtos de higiene pessoal. Os principais grupos de substâncias, apontadas em pesquisas recentes como agentes em potenciais de contaminação dos ecossistemas, são listados na Tabela 3.

Tabela 3 - Poluentes emergentes estudados em matrizes ambientais.

GRUPO	MATRIZ AMBIENTAL
Pesticidas	Água superficial; Água de abastecimento;
Fármacos	Água subterrânea; e solos
Produtos de higiene pessoal	Água superficial; Água de abastecimento;
Hormônios	Estação de tratamento de efluentes; biossólidos; solos; e sedimentos
	Água superficial; Água de abastecimento; e efluentes
	Água superficial; e
	Estação de tratamento de efluentes

Fonte: Adaptado Costa Junior, I. L. et al., 2014

Atualmente, os hormônios e os antibióticos, cujas pesquisas vêm despontando de modo mais abrangente dentro da literatura de contaminantes emergentes, já dispõem de dados mais conclusivos, no entanto existem muitos outros grupos de substâncias que necessitam de investigação (KÜMMERER, 2008; BILA, DEZOTTI, 2003; MARTIN, 2012). Tais fatos têm despertado o interesse da comunidade científica, que vem buscando detectar e monitorar a presença destes novos poluentes em diversas matrizes.

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 seus produtos de transformação foram detectados no meio ambiente de 71 países em todos os continentes. Esses países foram então agrupados nas 5 regiões reconhecidas pela Organização das Nações Unidas (ONU). No total, foram encontradas 631 fármacos distintos acima do limite de detecção dos respectivos métodos analíticos empregados, revelando padrões regionais distintos. Dezesesseis substâncias foram detectadas em cada uma das 5 regiões da ONU. 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.

Os fármacos são sintetizados para atingir órgãos ou rotas metabólicas e moleculares específicas tanto nos humanos como em animais, mas também possuem frequentemente efeitos colaterais importantes. Quando introduzidos no ambiente eles podem afetar os animais pelas mesmas rotas e atingir órgãos, tecidos, células ou biomoléculas com funções semelhantes à dos humanos (FENT et al., 2006). É importante reconhecer que para muitas drogas, o efeito específico ou o modo de ação não são muito bem conhecidos e que para organismos ambientais estas podem agir de modo diferente e adverso.

Uma vez administrados, os fármacos podem atingir o ambiente de formas variadas, tanto como metabólitos ativos ou como compostos parcialmente metabolizados (ZUCATTO et al., 2005). Vários pesquisadores têm relatado a presença de compostos farmacêuticos tanto de origem veterinária, quanto humana em efluentes de estações de tratamento de esgotos (ETE), estações de tratamento de água (ETA) e em outras matrizes ambientais tais como solo, sedimento e águas naturais em concentrações na faixa de $\mu\text{g/L}$ e ng/L (STUMPF et al., 1996; ZUCCATO et al., 2000; e HALLING-SORENSEN et al., 1998).

4.9 Transporte e movimentação dos contaminantes

O transporte dos contaminantes nos diferentes compartimentos do meio ambiente está condicionado a processos físicos abióticos, como a movimentação das massas de ar e água ou difusão, e, a fatores bióticos. Para efeito de avaliação e intervenções, o meio ambiente pode ser dividido em quatro compartimentos ou fases distintas, mas interligados: ar (atmosfera), água superficial (hidrosfera), superfície terrestre (principalmente solo ou litosfera) e organismos vivos (biosfera).

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 (OGA, 2014).

4.9.1 Propriedades físico-químicas dos contaminantes

As propriedades físico-químicas descrevem sua forma química e seu comportamento nos diferentes compartimentos do meio ambiente. As seguintes propriedades são de interesse para que sejam previstos o comportamento e a movimentação no meio ambiente.

- a) Peso Molecular;
- b) Ponto de ebulição, ponto de fusão e pressão de vapor;
- c) Constante da Lei de Henry;
- d) Hidrossolubilidade;
- e) Coeficiente de partição octanol-água (K_{ow});
- f) Coeficiente de partição carbono-orgânico (K_{oc});
- g) Fator de bioconcentração; entre outros.

4.9.1.1 *Propriedades relacionadas à movimentação entre os compartimentos ambientais*

- a) Constante da Lei de Henry
- b) Coeficiente de partição carbono orgânico (K_{oc})
- c) Fator de bioconcentração (BCF)

4.9.1.2 *Transporte e movimentação dos fármacos*

A Figura 6 traduz uma representação do comportamento e faixa de concentração dos produtos farmacêuticos em diferentes compartimentos ambientais.

Figura 6 – Comportamento e faixa de concentração dos produtos farmacêuticos em diferentes compartimentos ambientais.

Fonte: Adaptado (ROIG; DACO, 2013)

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 et al., 2001). Embora os estudos tenham iniciado 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, tendo sido detectados em águas residuais, de superfície (rios, lagos, ribeiras, estuários e mares), subterrâneas, solos e sedimentos (HARRISON, 2006; MARTIN, 2012).

A maioria da literatura publicada refere-se à avaliação de fármacos em efluente de tratamento de esgotos e água de recirculação. Entretanto, embora os riscos associados com a exposição dos fármacos sejam provavelmente mais significativos no ambiente natural, o interesse deve ser focalizado na exposição humana, principalmente nas áreas em que se pratica o reúso indireto da água, onde o efluente de esgotos é descartado diretamente em córregos e rios que servem como fonte de água para produção de água potável das comunidades que vivem rio abaixo.

Em trabalho realizado no estado do Rio de Janeiro, Stumpf et al. (1999), constataram que a taxa de remoção de fármacos individuais durante a passagem pela ETE variou de 12 a 90%.

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, dentre outros.

4.10 Principais rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais

Os fármacos são desenvolvidos para serem resistentes à instabilidades, mantendo suas propriedades químicas o bastante para servir a um propósito terapêutico. Há três destinos possíveis para qualquer fármaco individual:

- a) ser biodegradável, ou seja, mineralizado a gás carbônico e água, como por exemplo, o ácido salicílico;
- b) passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente, como as penicilinas;
- c) ser persistente como o clofibrato, que é um antilipêmico.

Os fármacos são excretados preferencialmente através da urina e fezes, na forma de mistura, constituída pelo composto inalterado e seus metabólitos. As principais rotas de contaminação ambiental, se deve pela disposição através do sistema de tratamento de esgotos, água residuária provenientes de hospitais, indústrias e lixo, agravado pelo fato de que, na prática, a maioria das pessoas dispõe os fármacos não utilizados nos sistemas domiciliares de esgotos (JONES et al., 2001; HOLM et al., 1995; H.C and JORGENSE; R.M.HARRISON, R.E. HESTER, 2013).

Segundo Aquino, et al (2013) as principais rotas de exposição dos diferentes tipos de fármacos no ambiente podem ser esquematizadas na Figura 7.

Figura 7 - Rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais

Fonte: Adaptado de AQUINO et al., 2013

A presença de compostos farmacológicos ativos nas águas superficiais é bem documentada na literatura por Stumpf et al. (1996) e Ternes et al. (2001). Predominantemente lançados no ambiente como efluente doméstico, cenário agravado pelo fato de que na prática, a maioria das pessoas dispõe as drogas não consumidas pelo sistema de esgotos ou juntamente com o lixo de casa (JONES et al., 2001; SANDERSON et al, 2004).

Bila e Dezotti (2003) comentam que a ocorrência de fármacos residuais no ambiente pode apresentar efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres, podendo o efeito ser observado em qualquer nível de hierarquia biológica. Porém, pouco é conhecido sobre o destino e o comportamento dessas substâncias no ambiente aquático, assim como não está claro quais organismos são afetados e em que grau.

Em estudos realizados por Caldas (2013) e Fent et al. (2006), foi relatada a eficiência de remoção de fármacos em plantas de tratamento de esgotos, demonstrando grande variação dependendo do grupo farmacêutico avaliado. 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 pode explicar a redução da concentração no tratamento de esgotos. Eficiência de remoção afluente e efluente de fármacos em estações de tratamento de esgotos, pode ser visualizada na Tabela 4.

Tabela 4 - Eficiência de remoção afluente e efluente de fármacos em estações de tratamento de esgotos.

Ação Farmacológica/Fármacos	Afluente (µg/L)	Efluente (µg/L)	Remoção (%)	Referência
Analgésico/antiinflamatório				
AAS	3.2	0.6	81	Ternes <i>et al.</i> (1999)
AS	57	0.05	99	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)a
AS	330	3.6		Carballa <i>et al.</i> (2004)
Diclofenaco	3.0	2.5	17	Heberer (2002)
Diclofenaco	2.8	1.9	23	Quintana <i>et al.</i> (2005)b
Diclofenaco	0.4 – 1.9	0.4 – 1.9	0	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)c
Ibuprofen	38.7	4	>90	Buser <i>et al.</i> (1999)
Ibuprofen	2.6 – 5.7	0.9 – 2.1	60 – 70	Carballa <i>et al.</i> (2004)a
Ibuprofen	2 – 3	0.6 – 0.8	53 – 79	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)c
β - bloqueadores				
Metropolol	n.r.	n.r.	0 – 10	Andreozzi <i>et al.</i> (2003a)c
Propanolol	70	304	0	Roberts and Thomas (2005)a
Atenolol	n.r.	n.r.	< 10	Andreozzi <i>et al.</i> (2003 ^a)c
Antilipênicos				
Benzafibrato	1.18	0.6 – 0.84	27 – 50	Stumpf <i>et al.</i> (1999)b
Fenofibrato	0.44	0.22 – 0.4	6 - 45	Stumpf <i>et al.</i> (1999)b
Ácido clofíbrico	1	0.68 – 0.88	15 – 34	Stumpf <i>et al.</i> (1999)b
Compostos neuroativos				
Carbamazepina	n.r.	n.r.	7 – 8	Ternes (1998)b
Carbamazepina	0.7	0.7	< 50	Metcalf <i>et al.</i> (2003a)a
Diazepan	0.59 – 1.18	0.1 – 0.66	93	Van Der Hoeven (2004)

n.r.: não reportado.

Obs: Nesta tabela não consta, de forma indicativa, os processos das estações de tratamento de esgotos a que se refere cada determinação de remoção.

Fonte: FENT et al., 2006

De maneira semelhante, o aumento da concentração de alguns analitos, em amostras efluentes pode ser decorrente da suspensão ou solubilização dos analitos, inicialmente presentes no lodo. Em trabalho realizado avaliando a eficiência de remoção ou liberação de fármacos em três diferentes estações de tratamento de esgotos, denominadas “A”; “B” e “C”, Guedes (2015) apresentou os resultados obtidos no monitoramento das mesmas, dados que contextualizam os pontos abordados, podendo ser visualizados nas Figuras 8, 9 e 10.

Figura 8 – Resultados obtidos no monitoramento da ETE “A”

		Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Sinvastatina	Clonazepam	Carbamazepina
ETE A	Coleta 1	Conc. afluyente (µg/L)	n.d.	n.d.	0,52 µg/L	n.d.	0,54 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,20 µg/L	n.d.	2,09 µg/L	n.d.	0,57 µg/L
		Remoção (%)	***	-	-401,94%	-	-105,64%
	Coleta 2	Conc. afluyente (µg/L)	n.d.	n.d.	1,59 µg/L	n.d.	0,79 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	positivo	n.d.	0,63 µg/L	n.d.	0,85 µg/L
		Remoção (%)	***	-	60,38%	-	-107,63%
	Coleta 3	Conc. afluyente (µg/L)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,37 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	n.d.	n.d.	positivo	n.d.	0,55 µg/L
		Remoção (%)	-	-	***	-	-147,13%
	Coleta 4	Conc. afluyente (µg/L)	n.d.	n.d.	5,78 µg/L	n.d.	0,54 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	positivo	n.d.	0,40 µg/L	n.d.	0,88 µg/L
		Remoção (%)	***	-	98,08%	-	-162,33%

Observações:

Positivo: detectado mas não quantificado por estar abaixo do limite de quantificação do método.

n.d.: não detectado.

***resultados indicam que houve liberação da substância durante a passagem do esgoto pela estação de tratamento, porém não existem valores numéricos para serem expressos uma vez que as substâncias em pauta foram identificadas somente no efluente, e em níveis extremamente baixos.

Fonte: Extraído de Guedes, 2015

Figura 9 - Resultados obtidos no monitoramento da ETE “B”

		Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Sinvastatina	Clonazepam	Carbamazepina
ETE B	Coleta 1	Conc. afluyente (µg/L)	83,62 µg/L	n.d.	2,23 µg/L	n.d.	0,53 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,26 µg/L	n.d.	0,20 µg/L	n.d.	0,41 µg/L
		Remoção (%)	99,68%	-	91,03%	-	22,64%
	Coleta 2	Conc. afluyente (µg/L)	0,80 µg/L	n.d.	1,13 µg/L	n.d.	0,36 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,33 µg/L	n.d.	0,20 µg/L	n.d.	0,42 µg/L
		Remoção (%)	58,75%	-	84,07%	-	-116,66%
	Coleta 3	Conc. afluyente (µg/L)	19,34 µg/L	n.d.	4,47 µg/L	n.d.	0,24 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,29 µg/L	n.d.	positivo	n.d.	0,32 µg/L
		Remoção (%)	98,50%	-	97,76%	-	-133,33%
	Coleta 4	Conc. afluyente (µg/L)	n.d.	n.d.	3,56 µg/L	n.d.	0,28 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,23 µg/L	n.d.	positivo	n.d.	0,44 µg/L
		Remoção (%)	***	-	98,31%	-	-157,14%

Observações:

Positivo: detectado mas não quantificado por estar abaixo do limite de quantificação do método.

n.d.: não detectado.

***resultados indicam que houve liberação da substância durante a passagem do esgoto pela estação de tratamento, porém não existem valores numéricos para serem expressos uma vez que a substância em pauta foi identificada somente no efluente.

Fonte: Extraído de Guedes, 2015

Figura 10 – Resultados obtidos no monitoramento da ETE “C”

		Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Sinvastatina	Clonazepam	Carbamazepina
ETEC	Coleta 1	Conc. afluentes (µg/L)	n.d.	n.d.	0,46 µg/L	n.d.	0,94 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	n.d.	n.d.	0,74 µg/L	n.d.	0,87 µg/L
		Remoção (%)	-	-	-160,87%	-	7,45%
	Coleta 2	Conc. afluentes (µg/L)	11,35 µg/L	n.d.	3,80 µg/L	n.d.	0,95 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,30 µg/L	n.d.	1,41 µg/L	n.d.	0,90 µg/L
		Remoção (%)	97,36%	-	62,89%	-	5,26%
	Coleta 3	Conc. afluentes (µg/L)	n.d.	n.d.	positivo	n.d.	0,37 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,28 µg/L	n.d.	n.d.	n.d.	0,40 µg/L
		Remoção (%)	***	-	100%	-	-108,11%
	Coleta 4	Conc. afluentes (µg/L)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,24 µg/L
		Conc. efluente (µg/L)	0,63 µg/L	n.d.	2,02 µg/L	n.d.	1,59 µg/L
		Remoção (%)	***	-	***	-	-128,23%

Observações:
 Positivo: detectado mas não quantificado por estar abaixo do limite de quantificação do método.
 n.d.: não detectado.
 ***resultados indicam que houve liberação da substância durante a passagem do esgoto pela estação de tratamento, porém não existem valores numéricos para serem expressos uma vez que as substâncias em pauta foram identificadas somente no efluente.

Fonte: Extraído de Guedes, 2015

Em relação à remoção desses compostos, vários trabalhos descrevem a eficiência quando se utiliza tratamento terciário, podendo ser citado: ozonização, carvão ativado, feixes de lâmpadas U.V., utilização de membranas. Em estudo descrito por Silva (2014), a utilização de radiação ionizante teria a capacidade de remover produtos farmacêuticos e outros contaminantes emergentes, das águas residuais.

No entanto, considerando que estes métodos representam um aumento significativo do custo do tratamento, a maioria das estações de tratamento não possuem essa tecnologia, sendo na maioria disponível o tratamento a nível secundário. Nesse contexto, devemos considerar a realidade da inexistência ou tratamento parcial em muitas localidades. Assim, os produtos farmacêuticos não são degradados completamente, permanecendo nas águas residuais tratadas que são posteriormente descarregadas em águas superficiais ou solos.

4.11 Propriedades Farmacológicas - Resposta terapêutica

A resposta terapêutica é definida como o efeito causado pela droga no organismo de quem a consumiu, sendo dividida em três fases: Fase Farmacêutica, Fase Farmacocinética e Fase Farmacodinâmica.

a) Fase farmacêutica

Também conhecida como biofarmacêutica, essa primeira fase da resposta terapêutica estuda desde a liberação da droga a partir da forma em que foi sintetizada (comprimido, cápsula, xarope, entre outros) até a absorção pelo nosso organismo, sendo dividida em duas etapas: Liberação e Dissolução.

A etapa de liberação pode ser complexa e até mesmo demorada, dependendo da forma de sintetização (xarope, cápsula, supositório, entre outras) e a sua via de administração. A liberação ocorre com a ajuda do meio biológico no qual o fármaco é administrado. Por exemplo, o nível de pH e os movimentos peristálticos presentes nas vias de entrada (boca e ânus), responsáveis, principalmente, pela quebra das drogas sólidas (comprimidos). Depois, libera-se o conteúdo ativo propriamente dito. Ou seja, nesse caso, a liberação é um processo um pouco mais demorado e complexo, pois exige a dispersão do medicamento em sua forma sólida, somente depois é que ele passa para o meio aquoso.

E seguida, a etapa dissolução ajuda a determinar o quão rápido e intenso o produto ativo vai ser absorvido pelo organismo. Chama-se de dissolução porque realiza uma mistura líquida.

b) Fase farmacocinética

Simplificadamente pode-se dizer que essa fase corresponde ao movimento que um medicamento faz no organismo. Ou seja, é o caminho percorrido pelo fármaco desde a sua via de administração até a sua posterior excreção. A etapa farmacocinética é composta por cinco fases: Absorção; Distribuição; Biotransformação; Biodisponibilidade e Excreção. No entanto, vale ressaltar que, a partir do momento que o medicamento é absorvido pelo organismo, todas as demais fases acontecem ao mesmo tempo sendo a divisão apresentada, meramente didática.

b.1) Etapas da Farmacocinética

- Absorção: É a passagem do fármaco do local onde foi administrado até a circulação sanguínea.

- Distribuição: Todo o caminho percorrido pelo fármaco depois que ele é absorvido e chega à corrente sanguínea.

- Biotransformação/Metabolismo

Nesse processo o fármaco sofre biotransformação, passando a ser um composto solúvel em água para facilitar a extração. Boa parte do metabolismo ocorre no fígado, onde pode ocorrer três cenários: a substância fica inativa (cenário mais comum); a excreção é facilitada, pois metabólitos mais polares são formados, tornando-se hidrossolúveis favorecendo a sua eliminação ou ocorre uma ativação de compostos inativos, o que altera o perfil farmacocinético, podendo levar a reações adversas ao medicamento.

Apesar de boa parte do processo metabólico de medicamentos ocorrer no fígado, também podem ocorrer, em uma frequência menor, em outros órgãos sendo os rins e pulmões os mais prováveis.

- Biodisponibilidade

Diz respeito a quão disponível a droga fica ao atingir a circulação sistêmica e chegar ao local de ação. Quando um medicamento é administrado intravenosamente ele faz efeito mais rápido pois a sua biodisponibilidade é de 100%. Quando o fármaco é administrado oralmente, por exemplo, a sua biodisponibilidade diminui, pois a absorção demora mais para acontecer e aumentam as chances de ela se metabolizar parcialmente. Por isso, a biodisponibilidade é uma das etapas mais importantes dentro da farmacocinética.

- Excreção

Etapa em que são excretados os metabólitos e, eventualmente, parte da droga inalterada que não foi absorvida ou metabolizada pelo organismo. Essa eliminação pode ocorrer por meio de diversos órgãos, sendo o mais comum os rins, através da urina. A excreção também acontece: no intestino (fezes); pulmões (substâncias voláteis); glândulas sudoríparas (através do suor); canal lacrimal; leite materno.

c) Fase farmacodinâmica

A farmacodinâmica trata do caminho da droga dentro do organismo e os efeitos que determinado medicamento causa em seu tecido alvo. Ou seja, quais são as consequências terapêuticas e, eventualmente tóxicas que o fármaco em questão gera no local em que se propõe agir. A farmacodinâmica também é dividida, didaticamente, em três fases: local de ação, mecanismo de ação e efeito terapêutico.

c.1) Etapas da farmacodinâmica

- Locais de ação: São, normalmente, os receptores, locais que ligam as substâncias endógenas, com as exógenas, produzidas pelos medicamentos. São nesses locais de ação que as substâncias interagem, proporcionando uma resposta farmacológica.
- Mecanismo de ação: Efeitos que ocorrem quando o fármaco entra em contato com o organismo, o produto ativo é liberado, gerando uma resposta terapêutica.
- Efeito terapêutico: Os benefícios que o fármaco causa em nosso organismo, por exemplo, o alívio de dores, relaxamento, cura de infecções, entre outros.

É importante destacar que um mesmo medicamento pode apresentar efeitos terapêuticos diferentes em outros indivíduos, isso porque fatores como gênero, idade, peso, uso de álcool e/ou tabaco, além de condições patológicas, como problemas hepáticos, cardíacos, anemias, entre outros, interferem no resultado final.

4.11.1 Dados de comercialização de remédios em todo o país, período 2017 à 2020

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou dezembro/2017, um relatório completo com os dados de comercialização de remédios em todo o país durante o ano de 2016. No total, foram vendidos 4 bilhões de medicamentos, com um faturamento total de 63 bilhões de reais, sendo esse o relatório mais atual publicado.

As drogas usadas no tratamento das doenças cardiovasculares ficaram em primeiro lugar no número de unidades vendidas, o que se justifica ao levar em conta o crescimento da obesidade no Brasil, que já atinge 18% da população adulta (há 10 anos, estava em 10%). Junto com o excesso de peso, surgem problemas como a hipertensão e o colesterol alto, fatores de risco para insuficiência cardíaca, infarto ou acidente vascular cerebral. Em segundo lugar, aparecem os remédios prescritos contra males que atingem o sistema nervoso central, como Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla e epilepsia. A Tabela 5 relaciona o ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas.

Tabela 5 - Ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas (2017).

Ranking	Princípio Ativo	Apresentações comercializadas
1	Cloreto de sódio	Maior do que 250 milhões
2	Losartana Potássica	Entre 150 e 250 milhões
3	Dipirona	Entre 100 e 150 milhões
4	Cloridrato de Metformina	Entre 100 e 150 milhões
5	Hidroclorotiazida	Entre 50 e 100 milhões
6	Paracetamol	Entre 50 e 100 milhões
7	Ibuprofeno	Entre 50 e 100 milhões
8	Levonorgestrel; etinilestradiol	Entre 50 e 100 milhões
9	Levotiroxina sódica	Entre 50 e 100 milhões
10	Nimesulida	Entre 50 e 100 milhões
11	Cloridrato de Nafazolina	Entre 50 e 100 milhões
12	Atenolol	Entre 50 e 100 milhões
13	Citrato de Sildenafil	Entre 50 e 100 milhões
14	Maleato de Enalapril	Entre 50 e 100 milhões
15	Paracetamol, diclofenaco sódico, carisoprodol, cafeína	Entre 25 e 50 milhões
16	Sinvastatina	Entre 25 e 50 milhões
17	Omeprazol	Entre 25 e 50 milhões
18	Albendazol	Entre 25 e 50 milhões
19	Besilato de Anlodipino	Entre 25 e 50 milhões
20	Clonazepam	Entre 25 e 50 milhões

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.

Nota: Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico. Dados processados em julho/2018 ⁷.

⁷ <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/@@search?SearchableText=Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico>.

A Tabela 6 apresenta um ranking com os princípios ativos e associações de princípios ativos com maiores quantidades de apresentações comercializadas, conforme Anuário Estatístico, publicado em 2021, os dados referem-se ao período 2019/2020.

Pode-se observar que o princípio ativo mais vendido foi o Cloreto de Sódio, que tem várias indicações: como descongestionante, como veículo para vários medicamentos injetáveis ou para limpeza de ferimentos, entre outras. Em segundo lugar vem a Losartana Potássica, medicamento indicado para quadros de hipertensão, para redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. É também um dos medicamentos mais prescritos e pertence ao rol de produtos oferecidos a custo zero pela Farmácia Popular do Ministério da Saúde.

Tabela 6 - Ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas (2019/2020).

Ranking	Princípio Ativo	Apresentações comercializadas
1	Cloreto de sódio	Entre 150 e 250 milhões
2	Losartana Potássica	Entre 150 e 250 milhões
3	Cloridrato de Metformina	Entre 100 e 150 milhões
4	Dipirona	Entre 100 e 150 milhões
5	Nimesulida	Entre 50 e 100 milhões
6	Hipromelose; Dextrana	Entre 50 e 100 milhões
7	Hidroclorotiazida	Entre 50 e 100 milhões
8	Ibuprofeno	Entre 50 e 100 milhões
9	Levotiroxina sódica	Entre 50 e 100 milhões
10	Cloridrato de Nafazolina	Entre 50 e 100 milhões
11	Paracetamol	Entre 50 e 100 milhões
12	Levonorgestrel; Etinilestradiol	Entre 50 e 100 milhões
13	Atenolol	Entre 50 e 100 milhões
14	Citrato de sildenafil	Entre 50 e 100 milhões
15	Colagenase; Cloranfenicol	Entre 50 e 100 milhões
16	Sinvastatina	Entre 50 e 100 milhões
17	Carmelose sódica	Entre 25 e 50 milhões
18	Maleato de Enalapril	Entre 25 e 50 milhões
19	Paracetamol; Maleato de Clorferinamina, Cloridrato de Fenilefrina	Entre 25 e 50 milhões
20	Paracetamol, diclofenaco sódico, carisoprodol, cafeína	Entre 25 e 50 milhões

Fonte: CMED/Anvisa⁸ – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas. Nota: Dados processados em julho/2020.

⁸ <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>

4.12 Processos de degradação dos contaminantes

Zagatto (2006) descreve que o desenvolvimento das atividades agrícolas e industriais tem conduzido à síntese de compostos, denominados xenobióticos, cujas configurações estruturais envolvem átomos ou grupos funcionais raramente ou nunca encontrados naturalmente, com o objetivo de obter propriedades únicas como a estabilidade térmica ou atividade biológica. Uma vez introduzidos no ambiente, esses compostos, podem se tornar poluentes caso determinem efeitos indesejáveis em consequência de sua toxicidade e concentração. Esta, por sua vez, depende de sua distribuição e transformação nos diferentes compartimentos ambientais.

Os principais processos de transporte e transformação ambiental são:

- a) Partição entre fases (adsorção ao sedimento ou dissolvido na água);
- b) Perdas para outros compartimentos ambientais por volatilização ou sedimentação;
- c) Fatores intrínsecos e extrínsecos: Reações químicas (hidrólise, oxidação, fotólise) ou degradação biótica (biodegradação); e
- d) Especiação (complexação, dissociação e polimerização), com formação de novas espécies químicas.

Segundo Oga (2014) xenobióticos é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo. Consistem em compostos químicos podendo ser plásticos, inseticidas, produtos de limpeza, pesticidas, fármacos, alimentos, poluentes ou compostos encontrados na própria natureza, como algumas categorias de vegetais e fungos.

Dependendo das condições de exposição, toda substância pode agir como toxicante, causando efeito nocivo ao ser vivo. Inclusive, todos os medicamentos possuem, em menor ou maior grau, propriedades tóxicas, provocando efeitos adversos, sendo a dose um dos fatores preponderantes que determinam a intoxicação.

Os eventos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao toxicante até o aparecimento de sinais e sintomas, para fins didáticos, podem ser desdobrados em quatro fases, sendo: Fase de exposição, Fase toxicocinética, Fase toxicodinâmica e Fase clínica.

O organismo conta com meios próprios de evitar o acúmulo desses agentes danosos, eliminando-os através do metabolismo. Porém, dada a crescente exposição a compostos químicos, principalmente de origem industrial, muitas vezes essa função biológica não é suficiente. Isso favorece danos às funções corporais e o consequente surgimento de patologias.

Essa dificuldade se torna ainda mais grave quando os compostos são lipofílicos, ou seja, são mais solúveis em lipídios, já que a bioacumulação se dá principalmente nos tecidos gordurosos, dificultando ainda mais sua excreção.

A degradação de uma substância em outra pode ser promovida por: processos físicos (como o calor ou a irradiação ultravioleta); reações químicas e por processos biológicos (por meio de enzimas existentes em animais, plantas e microrganismos). A biodegradação é o único processo que permite a degradação de um xenobiótico até CO_2 , H_2O , NO_3^- , e outros compostos inorgânicos, eliminando assim os produtos de transformação intermediária, muitas vezes tóxicos⁹.

No ambiente, as reações hidrolíticas podem ser biologicamente mediadas ou podem ocorrer via processos abióticos. Para as reações hidrolíticas bióticas, a velocidade da hidrólise é proporcional à biomassa bacteriana e/ou à concentração de enzimas específicas no meio. Para muitos compostos, tanto o processo de hidrólise biótico como o abiótico contribuem para seu desaparecimento no ambiente.

A não degradação de muitos xenobióticos acarreta seu acúmulo gradativo no ambiente com impacto a longo prazo, resultando na adaptação da biota com o estabelecimento de um novo equilíbrio no ambiente, principalmente em função dos grupos funcionais, a estrutura química mais do que a quantidade presente fator determinante para a degradação não biológica.

⁹ <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/150077/1/2008CL-55.pdf>

Desta forma, o termo degradação refere-se ao processo através do qual uma substância química, de estrutura complexa, é convertida em moléculas mais simples, englobando a degradação abiótica e a degradação biótica

4.12.1 Degradação abiótica

Esse tipo de degradação envolve transformações químicas como: fotólise, dissociação, oxidação/redução, hidrólise e reações de troca iônica.

São extremamente difundidos os fenômenos de transformações químicas onde reações são mediadas pela água, que funciona como meio de reação, como reagente ou ambos. A hidrólise e a oxidação são fenômenos comuns nesse tipo de degradação, porém são pouco relatadas as reações químicas de isomerização. Podem ocorrer também dismutações e reações com radicais livres (FAY, 2008).

Entende-se por dismutação o processo químico em que um elemento com um número de oxidação se transforma originando compostos em que o elemento tem dois ou mais números oxidação. Devido à sua composição, o solo representa um meio efetivo para a condução de tais reações, isto é, contém oxigênio, água, superfícies adsorventes reativas e os xenobióticos.

Entretanto, sendo o solo um meio químico e biológico complexo e 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 para a 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.

a) Compostos orgânicos

A degradação biótica dos compostos orgânicos pode envolver, preferencialmente, os seguintes processos: hidrólise, fotólise dissociação.

a.1 - Reações hidrolíticas

Corresponde ao processo de transformação em que a molécula orgânica – RX – reage com a água formando um novo composto através da incorporação de um ou mais grupos OH⁻.

Portanto, a hidrólise é uma reação que envolve a transformação química de um contaminante, pela reação com a água, a qual resulta na quebra de uma ligação e formação de uma nova ligação carbono-oxigênio, conforme representado na Equação 1.

As reações hidrolíticas não biológicas no solo são aceleradas devido às reações de catálise pela sorção.

onde: R = molécula orgânica; X=qualquer grupo funcional da mesma.

A velocidade das reações hidrolíticas depende de algumas variáveis ambientais como pH, presença de catalisadores, temperatura, força iônica, matéria orgânica e íons metálicos dissolvidos. Fármacos vulneráveis à quebra hidrolítica são, geralmente, derivados de ácidos carboxílicos.

A Tabela 7 apresenta algumas classes de compostos orgânicos e sua tendência à degradação por hidrólise (BURATINI, 2006).

Tabela 7 – Principais compostos químicos orgânicos e sua suscetibilidade à hidrólise abiótica

COMPOSTOS ORGÂNICOS	
Geralmente resistentes	Potencialmente suscetíveis
Alcanos, alquenos, alquinos	Haletos alquilados
Benzenos, bifenilas	Amidas
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Lactamas (amidas cíclicas)
Aromáticos halogenados	Aminas
Dieldrin, Aldrin e pesticidas correlatos	Carbamatos
Álcoois	Epóxidos
Fenóis	Nitrilas
Éteres	Ésteres de ácido fosfórico
Glicóis	Lactonas (ésteres cíclicos)
Aldeídos	Ésteres de ácido sulfúrico
Cetonas	
Ácidos Carboxílicos	

Fonte: Adaptado. BURATINI, 2006

A hidrólise é um processo significativo na determinação do destino de muitos contaminantes. Para a maioria dos compostos, pode ser a rota dominante para a sua transformação no ambiente, onde, frequentemente, é necessária hidrólise de determinados grupos funcionais antes do início da degradação microbiana.

A interação com substâncias húmicas solúveis pode alterar a transformação abiótica. A tendência dos ácidos húmicos de complexar cataliticamente cátions metálicos indica que as transformações abióticas, similares às que ocorrem na superfície dos sólidos, podem ser catalisadas pela associação metal-substâncias húmicas solúveis. É esperado que o pH influencie a hidrólise diretamente, uma vez que esta é geralmente pH dependente, ou indiretamente pela sorção do químico nas partículas do solo.

a.2 - Degradação fotoquímica

A fotólise é primariamente um fenômeno de superfície e extremamente significativa na vegetação, superfície do solo, água e atmosfera, o qual compreende a degradação de substâncias orgânicas em decorrência da luz solar. Dentro da faixa de comprimento de onda da luz ultravioleta emitida pelo sol (290 a 450 nm) existe energia suficiente para agir sobre os compostos químicos, provocando transformações. A radiação ultravioleta tem maior frequência

do que a luz visível e é, portanto, mais energética, podendo quebrar a ligação química das moléculas que a absorvem. Portanto, as reações fotoquímicas ocorrem mesmo na ausência de catalisadores em temperaturas mais baixas do que as freqüentemente requeridas. Dentre as reações fotoquímicas temos a hidrólise, desalogenação, oxidação, isomerização e polimerização.

De acordo com Fay, Silva e Melo (2008) essas reações têm um papel importantíssimo na determinação da natureza e destino final das espécies químicas no ambiente. Pelos dados da literatura, a fotólise é dependente do compartimento do ambiente onde está o contaminante durante a irradiação. Os produtos formados pelas transformações induzidas pela luz solar são chamados de fotoprodutos ou produtos da fotólise.

Freqüentemente os produtos de degradação são idênticos aos produzidos pelas reações químicas e biológicas. Entretanto a fotólise, em alguns casos, produz uma única estrutura. É importante salientar que a molécula não necessita absorver diretamente a energia radiante para que ocorra o processo fotoquímico. Se uma molécula (aceptora) está em contato com outra espécie (doadora) excitada pela luz, esta pode transferir a energia de excitação para a aceptora, que pode, então, sofrer a reação fotoquímica como se houvesse adquirido a energia luminosa diretamente. Esse processo é chamado de fotossensibilização.

Embora a identidade desses fotossensibilizadores seja geralmente desconhecida, as substâncias húmicas, minerais de argila e metais de transição provavelmente estão envolvidos na fotólise indireta. Particularmente no solo, o processo de fotólise indireta pode ser mais importante do que o processo direto, devido à absorção competitiva da luz pelos vários componentes do solo (FAY; SILVA; MELO, 2008)

Também os produtos microbianos podem promover reações fotoquímicas de dois modos: o primeiro é pela atuação dos produtos microbianos como fotossensibilizadores, isto é, que absorvem energia da luz e a transmitem à molécula do xenobiótico, e o outro modo é pela função dos produtos microbianos como doadores e aceptores de elétrons, ou grupos reagentes de compostos químicos, como, por exemplo, H^+ e OH^- , que são freqüentemente necessários para as reações fotoquímicas.

a.3 – Dissociação/Ionização

De acordo com Buratini (2006) esse tipo de degradação ocorre com uma série de compostos que podem atuar como ácidos ou bases. Desta forma, ácidos orgânicos (AH) ionizam-se para produzir ânions A^- , enquanto bases orgânicas dissociam-se e combinam-se com íons Hidrogênio (H^+) para produzir cátions B^+ . Esse processo de neutralidade afeta as demais propriedades e processos ambientais, como sorção, biocentrção e toxicidade.

Normalmente os ácidos orgânicos de interesse contêm o grupo carbonila ($-COOH$), álcool ou fenol e as bases orgânicas incluem, em grande parte, compostos nitrogenados (aminas, amidas, piridinas).

b) Compostos Inorgânicos

Segundo Buratini (2006) entre os mecanismos abióticos de degradação desses compostos, destacam-se: complexação, Oxidação-redução e polimerização.

b.1 – Complexação

É a combinação dos íons inorgânicos com agentes complexantes presentes no meio aquoso, resultando na perda de íons e em complexos com propriedades químicas distintas (solubilidade, fator de bioconcentração, toxicidade). As reações de complexação são afetadas por uma série de fatores tais como: pH, identidade e estado de oxidação do íon metálico, identidade do ligante, composição química, temperatura e força iônica da solução o que ocasiona uma ampla variação. A representação dessa combinação está demonstrada na Equação 2.

Em que:

M = íon metálico; L = ligante iônico; ML = complexo resultante

No ambiente aquático os metais complexam-se com ligantes aniônicos inorgânicos (OH^- , Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} e PO_4^{3-}) ou com compostos orgânicos naturais e sintéticos (ácidos húmicos, ácido

acético e ácido nitriloacético), os quais podem apresentar mais de um sítio de ligação, permitindo sua complexação com mais de um metal, originando os quelatos.

b.2 – *Oxidação-Redução*

Constituem as reações que envolvem a transferência de elétrons entre duas espécies (o agente oxidante e o agente redutor), alterando a especiação do elemento em questão e originando uma nova espécie com propriedades físico-químicas e toxicológicas distintas.

As reações “*redox*” não se limitam à interação com espécies com oxigênio, podendo envolver quaisquer pares de espécies capazes de tais reações.

b.3 – *Polimerização*

Ocorre quando moléculas inorgânicas da mesma espécie reagem entre si, formando moléculas maiores, polímeros, podendo formar-se espontaneamente no meio aquático ou ser sintetizadas. Dentre as espécies poliméricas destacam-se os polissulfatos (S_n^{2-}), polifosfatos ($PO_4 (PO_3)^-)_n$ e os poliboratos ($B_3O_3 (OH)_4$).

4.12.2 Degradação biótica (biodegradação)

A degradação dos compostos é realizada por microrganismos, podendo ser aeróbia ou anaeróbia. De maneira geral, os processos aeróbios são mais rápidos devido ao predomínio de microrganismos aeróbios com crescimento acelerado.

A degradação biótica não é dependente da atividade de um único e específico organismo mas devido a uma cadeia de microrganismos que atuam de forma sinérgica, utilizando diferentes vias metabólicas e processos enzimáticos (oxidação, hidroxilação, redução, hidrólise, descarboxilação, etc.)

Alguns fatores são determinantes para a eficácia e velocidade do processo de biodegradação, podendo ser citados os fatores relativos ao substrato, fatores relativos aos microrganismos e fatores relacionados ao meio.

- a) Fatores relativos ao substrato: Concentração do substrato e propriedades físico-químicas.

De acordo com Buratini (2006) alguns estudos indicam que a taxa de biodegradação de determinado composto presente em altas concentrações não se repete em concentrações muito baixas, o que explicaria a persistência de níveis residuais de algumas substâncias biodegradáveis.

As propriedades físico-químicas como volatilidade, solubilidade em água, tendência à sorção por sólidos pode influenciar a velocidade de degradação microbiana visto que, no caso de sorção os xenobióticos aderem ao sedimento e/ou sólidos em suspensão, como ácidos húmicos, em um processo de adsorção determinante devido a configuração da molécula complexada.

- b) Fatores relativos aos microrganismos

- Composição da população de microrganismos – presença e densidade dos microrganismos adequados;
- Interações intra e interespecíficas;
- Exposição prévia: os microrganismos podem desenvolver a habilidade de quebrar metabolicamente compostos xenobióticos.

- c) Fatores relacionados ao meio

- Temperatura, pH e oxigênio afetam o grau de atividade dos organismos degradadores.
- Presença de nutrientes (fósforo e nitrogênio), bem como a disponibilidade de elementos-traço necessários para suportar os processos biológicos, além de serem constituintes de enzimas.
- Ausência de substâncias tóxicas.
- Natureza e concentração do aceptor final de elétrons (geralmente O₂).

4.13 Acumulação dos contaminantes pela biota

Uma vez lançado no ambiente, um composto apresenta distribuição de acordo com os processos de partição entre suas fases, os quais são dependentes das propriedades físico-química, concentração, característica físico-química do ecossistema, podendo resultar em efeitos adversos à biota, sendo:

- a) Fase aquosa e a biota (microalgas, plantas superiores, invertebrados e peixes);
- b) Fase aquosa e o sedimento;
- c) Sedimento e a biota residente.

Os efeitos podem se manifestar desde organismos individuais até em níveis organizacionais mais elevados, demonstrado na Figura 11. Desta forma, algumas substâncias podem apresentar característica persistente tanto a degradação abiótica como biótica, podendo acumular atingindo níveis passíveis de causar efeitos deletérios.

De acordo com Buratini (2006) os efeitos conhecidos como *bioacumulação* podem não ser observados até que atinjam concentrações significativas e possam causar efeitos.

Figura 11 – Níveis organizacionais em que podem se manifestar os efeitos dos contaminantes (xenobióticos)

Fonte: Adaptado, Buratini (2006)

4.14 Efeitos em organismos aquáticos

A expressão da toxicidade de uma substância química depende das características da exposição e de seu comportamento no meio e/ou no organismo, relacionados aos mecanismos de transporte e de interação com sítios ou organismo-alvo, desta forma, a presença de determinado toxicante no meio ambiente não é condição essencial para a promoção, e a observação de um efeito nocivo.

Considerando a avaliação de risco da exposição a determinado toxicante, alguns parâmetros que determinam a disponibilidade química da substância (concentração disponível no ambiente para interagir com os sistemas biológicos) devem ser considerados. Dentre esses parâmetros encontram-se as propriedades físico-químicas, magnitude, duração e frequência da exposição, via de introdução e suscetibilidade dos sistemas biológicos.

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 aos organismos aquáticos a estas substâncias e seus metabólitos. Entretanto a magnitude, frequência e duração da exposição ainda não foram completamente exploradas.

O mesmo estudo discute que os ensaios ecotoxicológicos, desenvolvidos com sistemas teste, estabelecidos com microrganismos tradicionais e objetivando a determinação da mortalidade, deveriam ser realizados objetivando o efeito do fármaco em organismos vertebrados e invertebrados baseados na hipótese de semelhança no modo de ação.

Outro ponto a ser observado diz respeito à forma com que os estudos são realizados. A maioria dos estudos analisa a ecotoxicidade de um único composto farmacêutico, no entanto, é de referir que os fármacos estão normalmente presentes nos ecossistemas sob a forma de misturas complexas, podendo ocorrer diferentes interações como efeito antagônico, onde a toxicidade da mistura é inferior à soma da toxicidade dos componentes isolados ou ocorrer o efeito sinérgico, em que a toxicidade da mistura é superior à adição da toxicidade dos seus constituintes.

Os efeitos da toxicidade de algumas substâncias podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 - Efeitos tóxicos de fármacos em organismos aquáticos.

Composto	Uso terapêutico	Organismo teste	Toxicidade	Ensaio	Referência
Clorofibrato	Antilipêmico	Alga	DE10 = 5.4 mg/L DE50 = 12 mg/L	Inibidor de crescimento	Kopf (1995)
Diazepan	Psicofarmaco	<i>Daphnia magna</i>	DL50 = 13.9 mg/L DL50 = 4.3 mg/L	Reprodução	Lilius et al. (1995) Calleja et al. (1993)
Etinilestradiol	Hormônio	Alga	DE10 = 0.054 mg/L DE50 = 0.84 mg/L	Reprodução	Kopf (1995)
Ibuprofen	Analgésico	<i>Trichphyton rubrum</i>	MIC = 5- 10 ~g/ml	MIC pH 5	Sanyal et al. (1993)
Metronidazol	Antibiótico	<i>Chlorella sp.</i>	DE10 = 2.03 mg/L (72 horas)	Resistência	Leffet et al. (1993)
Ivermectin	Vermífugo	<i>Daphnia magna</i>	DL50 = 0.025 ppb NOEC = 0.01 ppb (48 horas)	Reprodução	Halley et al. (1989)
Estrogênio	hormônio	Alfafa	0.02-2nmol/L 200-2000nmol/L.	Crescimento	Shore et al. (1992)

Fonte: HALLING-SORENSEN et al. (1998).

DE10 – Dose efetiva do efeito observado em 10% dos organismos teste

DE50 – Dose efetiva do efeito observado em 50% dos organismos teste

DL50 – Dose letal do efeito observado em 50% dos organismos teste

MIC – Concentração inibitória mínima

NOEC – efeito não observado

4.15 Efeitos dos contaminantes emergentes na saúde humana

Os fármacos possuem propriedades intrínsecas bioativas, fato que a exposição prolongada destes e/ou dos produtos resultantes das reações metabólicas, mesmo em baixas concentrações, pode conduzir a efeitos adversos para os seres humanos e para os ecossistemas, tais como desregulação endócrina, reações de resistência a medicamentos, genotoxicidade, carcinogenicidade, e efeitos na reprodução e no desenvolvimento de fetos. Em geral, os ecossistemas estão em maior risco do que os seres humanos devido a estarem expostos a

concentrações mais elevadas, devido à constante reposição e baixa degradação, em alguns casos.

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. Assim, podemos destacar o uso de antibióticos, que é uma grande preocupação dos especialistas devido a este ocasionarem o desenvolvimento de resistência em populações bacterianas.

Sanderson et al. (2004) comentam que o aumento do uso e tipos de antibióticos, durante as últimas cinco décadas, resultou em uma seleção genética de bactérias resistentes, com efeito, a longo prazo, e provavelmente irreversível. Jorgensen e Halling-Sorensen (2000) constataram em seus estudos que o desenvolvimento de resistência é favorecido devido a exposição a baixas concentrações, continuamente.

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

Alguns aditivos utilizados em medicamentos como parafinas, corantes, estabilizadores, e surfactantes, são reportados na literatura como produtos extremamente tóxicos ($EC_{50} < 0.1 \text{ mg/L}^{-1}$), assim, produtos formulados deveriam reduzir o uso destes aditivos sem comprometer a eficácia do produto. Atividades de farmacodinâmica unindo a ecotoxicologia de fármacos são ciências que podem apresentar resultados mais conclusivos do risco dos fármacos e suas formulações aos problemas ambientais (SANDERSON et al., 2004).

Novos fármacos possuem especificidades maiores ao receptor alvo, sendo maiores as chances de prever o potencial de efeitos aos organismos não alvos e seus modos estreitos de ação (DAUGHTON, 2003). Os impactos de substâncias químicas inclusive os fármacos, pode incluir qualquer nível de hierarquia biológica; células, organismos, populações e ecossistemas. Efeitos sutis podem incluir seleção genética, rompimento endócrino, genotoxicidade e

subsequentemente alterar o comportamento metabólico e funções da espécie no ecossistema (JORGENSEN; HALLING-SORENSEN, 2000).

Como os indivíduos e ecossistemas são caracterizados através da história (DNA), eco-organização, sucessão e evolução, podem ser parâmetros de difícil análise destas mudanças sutis em ecossistemas devido ao seu complicado inter-relacionamento (SANDERSON et al., 2004). A habilidade para distinguir a relação entre normal ou saudável e, 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.

O poder de recuperação de um ecossistema pode devolver a este um estado fixo dinâmico (regime), depois de uma perturbação, mas o estado para o qual este é revertido pode ser diferente quando uma mudança descontínua é efetuada (DAUGHTON, 2003). 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, 2003; CLASSIC, 2002), porém, a análise estatística e interpretação dos resultados devem informar a precisão do teste, e o tempo de recuperação do ambiente. Recuperação neste contexto significa retorno para um estado natural não perturbado (SANDERSON, 2003).

4.15.1 Toxicologia baseada em evidências

A toxicologia baseada em evidências surgiu dos princípios da medicina baseada em evidências, que é uma abordagem para otimizar a tomada de decisões, enfatizando o uso de evidências de pesquisas bem projetadas e conduzidas, e ensaios clínicos existentes. De modo semelhante, a toxicologia baseada em evidências é uma abordagem onde o processo oferece certas evidências científicas disponíveis, a fim de coletar dados referentes aos produtos químicos e métodos toxicológicos.

A mudança de paradigma na toxicologia atual para a toxicologia baseada em evidências tende afastar-se do teste clássico em animais para a nova toxicologia *in vitro*, *in silico* e a toxicologia mecanística.

Essa mudança torna-se ainda mais evidente, considerando-se 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 avançando muito e muito rápido e, a toxicologia precisa de uma adaptação de 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 toxicologia. Várias publicações a respeito do tema podem ser consultadas, elaboradas principalmente por Thomas Hartung e sua equipe, que naquela época estava no Centro de Validação de Métodos Alternativos da Comissão Europeia (ECVAM).

Em continuidade, em 2011 na reunião anual da Sociedade de Toxicologia (SOT), a mais importante e maior reunião em toxicologia em todo o mundo, a colaboração em toxicologia baseada em evidências dos EUA foi formalmente criada e, em 2012, ocorreu a criação de um ramo europeu.

A partir da criação o Centro Alternativo aos Testes em Animais -CAAT (Center for Alternatives to Animal Testingncats – Universidade Johns Hopkins), tem fornecido o secretariado para todas as atividades na Europa e nos EUA.

A primeira conferência Toxicologia Baseada em Evidências-EBT (do inglês Evidence Based Toxicology) foi organizada pela EPA em 2014. Atualmente, agências como a EPA e o Programa Nacional de Toxicologia, bem como a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA) adotaram o EBT e colaborar neste quadro. Informações e atividades

recentes podem ser obtidas no site ebtox.org, órgão afiliado a Johns Hopkins, Bloomberg School of Public Health ¹⁰.

A Agência de Proteção Ambiental dos EUA solicitou ao Conselho Nacional de Pesquisa que elaborasse um documento, visão e estratégia, como superar as limitações das abordagens atuais e como fazer avançar a toxicologia. Este relatório foi publicado em 2007, abordando os seguintes tópicos:

- proporcionar uma cobertura mais ampla de produtos químicos e misturas químicas;
- reduzir o custo e o tempo para testes;
- reduzir o uso de animais; e
- projetar e substituir as experiências com animais por novos métodos de design *in vitro* e *in silico*, que são mais relevantes para o homem com base em tecnologias modernas, alto rendimento e alto contato, visando acelerar os testes e torná-lo mais preditivo para a saúde humana.

Todos os conhecimentos e dados atuais coletados da toxicologia regulatória são analisados sistematicamente usando revisão sistemática e bioengenharia. Desta forma a toxicologia baseada em evidências começa a tornar-se uma toxicologia de sistemas, que é a integração da toxicologia clássica com a análise quantitativa de grandes redes de mudanças moleculares e funcionais, que ocorrem nos diferentes níveis de organização biológica.

4.15.2 Tox 21 (Toxicologia no século 21)¹¹

O programa de Toxicologia no Século 21 (Tox21) é uma colaboração federal entre o Programa Nacional de Toxicologia do Instituto Nacional de Ciências de Saúde Ambiental (NCATS); a Agência de Proteção Ambiental; e a FDA (Food and Drug Administration). Os pesquisadores da Tox21 têm como objetivo desenvolver melhores métodos de avaliação de toxicidade para testar de forma rápida e eficiente se certos compostos químicos têm o potencial de interromper processos no corpo humano que podem levar a efeitos negativos para a saúde.

¹⁰ <https://www.ebtox.org/>

¹¹ <https://ncats.nih.gov/tox21>

Usando o sistema de triagem robótica de alto rendimento do centro, os cientistas do NCATS estão testando uma coleção de 10.000 produtos químicos ambientais e drogas aprovadas (chamadas de biblioteca Tox21 10K) quanto ao seu potencial de interromper vias biológicas que podem resultar em toxicidade. A equipe prioriza compostos promissores identificados na triagem primária para uma investigação mais aprofundada.

Os parceiros federais da Tox21 incluem a Agência de Proteção Ambiental (EPA), a Food and Drug Administration (FDA) e o NIH, com liderança do NCATS e do National Toxicology Program (NTP) no National Institute of Environmental Health Sciences. Essas agências trabalham juntas para promover os testes toxicológicos *in vitro*.

O NTP e o Centro Nacional de Toxicologia Computacional do Escritório de Pesquisa e Desenvolvimento da EPA co-fundam o Tox21. Cada parceiro traz experiência chave, incluindo: Toxicologia Animal (NTP), Toxicologia computacional (EPA), Dados de toxicidade humana (FDA), Ensaios baseados em células *in vitro*, triagem quantitativa de alto rendimento e informática (NCATS).

O programa Tox21 inclui três fases de pesquisa, estruturadas com orientação de dois relatórios, visando desenvolver abordagens mais eficientes e menos demoradas para prever como os produtos químicos podem afetar a saúde humana, tendo por objetivo final que as agências EPA e FDA apliquem os conhecimentos obtidos com a pesquisa do Tox21 aos produtos que essas agências regulamentam reduzindo a dependência atual de testes em animais para avaliações toxicológicas.

- Toxicologia no Século 21: O Papel do Programa Nacional de Toxicologia e Testes de Toxicidade no Século 21: Uma Visão e uma Estratégia (link is external) (PDF - 418KB)
- Programa Federal Tox21 dos Estados Unidos da América: Um Plano Estratégico e Operacional para Liderança Contínua.

- Fase I

A primeira fase concluída do Tox21 envolveu o teste de 2.800 compostos em mais de 50 ensaios usando o sistema de triagem robótica de alto rendimento agora no NCATS. Os dados resultantes

estão disponíveis em bancos de dados públicos, como o PubChem da National Library of Medicine, o ToxCast e Aggregated Computation Toxicology Resource da EPA e o NTP's Chemical Effects in Biological Systems.

- Fase II

A segunda fase do Tox21 envolve o teste de uma coleção de mais de 10.000 compostos (biblioteca Tox21 10K). O foco inicial era a criação de ensaios para testar os efeitos dos compostos nos receptores nucleares, vias de resposta ao estresse, dano ao DNA (citotoxicidade e viabilidade em tempo real), vias de desenvolvimento, sinalização do receptor acoplado à proteína G e outras.

Os parceiros do consórcio continuam a desenvolver uma variedade de ensaios secundários e terciários de acompanhamento para definir e caracterizar as atividades identificadas nas telas iniciais de alto rendimento. Todos os resultados dos testes são disponibilizados publicamente através dos bancos de dados de toxicidade química do NIH e EPA. Além disso, o NCATS criou um navegador de dados Tox21 gratuito que fornece aos pesquisadores informações adicionais sobre os produtos químicos.

- Fase III

Os líderes da Tox21 começaram a se concentrar no desenvolvimento de uma terceira fase do programa, conforme descrito no novo plano estratégico e operacional. Esta fase envolverá:

- Uso de células mais fisiologicamente relevantes (ou seja, células-tronco primárias e tecnologias de imagem de alto conteúdo) em ensaios de triagem;
- Aumentar o número de vias moleculares testadas medindo a expressão gênica;
- Expandir a biblioteca de compostos para incluir novos medicamentos aprovados para uso clínico nos últimos anos;
- Incorporar perfis de expressão gênica de alto rendimento, incluindo modelagem de concentração-resposta;
- Investigar organismos modelo não mamíferos, incluindo *Zebra fischeri* e *Caenorhabditis elegans*;

- Usar conjuntos de dados Tox21 para construir modelos que preveem os efeitos de compostos específicos na saúde humana e usando o poder do *crowdsourcing* para obter a ajuda da comunidade científica maior para criar esses modelos; e
- Acomodação de uma nova direção estratégica por meio da formação de projetos de parceiros cruzados.

Para atingir essas metas, os objetivos do programa Tox21 são:

- Identificar os produtos químicos ambientais que levam a respostas biológicas e determinar seus mecanismos de ação nos sistemas biológicos.
- Priorizar compostos específicos para uma avaliação toxicológica mais ampla.
- Desenvolver modelos que prevejam os efeitos negativos dos produtos químicos à saúde em humanos, incluindo doenças.
- Anotar todas as vias bioquímicas humanas e projetar ensaios (testes) que possam medir as respostas dessas vias aos produtos químicos.

Para abordar de forma mais ampla os desafios em evolução em toxicologia, os parceiros Tox21 desenvolveram um novo plano estratégico e operacional que expande o foco das atividades de pesquisa do programa. Essas novas áreas de foco são:

- Desenvolvimento de sistemas de teste alternativos que sejam preditivos de toxicidade humana e resposta à dose.
- Abordagem das principais limitações técnicas dos atuais sistemas de teste *in vitro*.
- Organizar e caracterizar estudos de toxicidade *in vivo* legados.
- Estabelecer confiança científica em sistemas de teste *in vitro* e baterias de ensaio integradas.
- Refinar e implantar métodos *in vitro* para caracterizar a farmacocinética e as disposições *in vitro*.

Para acomodar a nova direção estratégica e a expansão em foco da colaboração Tox21, um grupo funcional central denominado projeto de parceiro cruzado foi criado. Projetos de parceiros cruzados são atividades de pesquisa definidas que se enquadram em uma das cinco áreas de enfoque e devem ter o apoio de dois ou mais parceiros Tox21. Os projetos têm prazo de três anos e são revisados anualmente pela liderança da Tox21, possibilitando um processo

mais formal de planejamento e execução das pesquisas. Os temas científicos Tox21 e o esforço de triagem atual inclui dois temas:

a) Geração de modelos celulares adequados para a triagem primária e secundária

Os especialistas da Tox21 estão desenvolvendo uma gama de modelos de células de hepatócitos (fígado), neurônios, endoteliais (vasculares), queratinócitos (pele) e cardiomiócitos (coração) - incluindo modelos de "doença em um prato", métodos de cultura 3-D e modelos de co-cultura multicelular, a maioria derivada de células-tronco pluripotentes induzíveis - para caracterizar ainda mais os resultados da triagem primária de 10.000 compostos (biblioteca Tox21 10K).

b) Desenvolvimento de capacidades de expressão gênica de alto rendimento

Os cientistas do Tox21 desenvolveram capacidades de expressão gênica de alto rendimento, incluindo RNAseq e RNAseq de célula única, para servir tanto aos colaboradores do Tox21 quanto aos projetos do NCATS. A equipe de análise de dados implementou um pipeline para permitir o processamento de dados e análises estatísticas e de sistemas, que incluem a determinação do ponto de partida da resposta da concentração e a análise do caminho usando o BioPlanet.

Os projetos Tox21 são possibilitados por novas tecnologias e novas descobertas em análise de expressão gênica, cultura de células-tronco de tecido humano e informações de vias integradas.

Os atuais projetos de parceiros cruzados são subdivididos em: BioPlanet, Ensaios, Leituras fenotípicas e Toxicidade Neuronal.

a) BioPlanet

Por meio deste projeto, os pesquisadores do Tox21 estão trabalhando para anotar caminhos por fonte, espécie, função / processo biológico, relevância da doença / toxicidade e disponibilidade de ensaios de sondagem usando dados dos bancos de dados PubChem e ToxCast. O banco de dados BioPlanet atualmente hospeda aproximadamente 1.700 caminhos humanos exclusivos que foram cuidadosamente selecionados. Um navegador da web público permite fácil

visualização e análise de caminhos. O desenvolvimento contínuo deste recurso incluirá dados de atividade de compostos, dados de sequência, dados de expressão de genes / proteínas e dados de vias de espécies não humanas, além de organizar ensaios de acordo com vias / doenças / pontos finais de toxicidade. Esta plataforma integrada irá facilitar a análise sistemática e modelagem de respostas de toxicidade.

b) Ensaaios

Os pesquisadores da Tox21 trabalham em uma variedade de ensaios, tais como: Leituras fenotípicas, Mecanismos toxicológicos específicos da via, Mecanismos toxicológicos específicos do alvo, Ensaaios de receptor nuclear, entre outros.

c) Toxicidade Neuronal

Os pesquisadores da Tox21 estão desenvolvendo modelos e métodos celulares para avaliar as toxicidades neurodegenerativas e do neurodesenvolvimento. Modelos neuronais derivados de células-tronco, LUHMES imortalizados e cultivados em 3-D estão incluídos. Os métodos de triagem incluem medições de crescimento de neurita e triagem “Toxmatrix” de interação química tóxica.

4.16 Programa Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR-EPA)

O Programa Structure-Activity Relationship Model (ECOSAR-EPA) foi desenvolvido dentro das restrições regulatórias da Lei de Controle de Substâncias Tóxicas (TSCA-Toxic Substances Control Act), atualmente utilizado pelo Escritório de Prevenção da Poluição e Tóxicos (OPPT-Office of Pollution Prevention and Toxics), trata de uma versão computadorizada dos procedimentos de análise de ecotoxicidade.

As relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR's) são utilizadas pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) desde 1981 para prever a toxicidade aquática de novos produtos químicos industriais na ausência de dados de teste. As relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR's) apresentados neste programa foram desenvolvidas por classificação / subclassificação de produtos químicos com base na semelhança de estrutura e similaridade nos níveis de efeitos medidos dos dados de toxicidade aquática.

Quando disponíveis, os modos de ação foram integrados no esquema de classificação para fundamentar as tendências observadas nos dados disponíveis. Embora a toxicidade aguda e crônica de produtos químicos para peixes (água fresca e salgada), invertebrados aquáticos (*Daphnia* de água doce e *mysids* de água salgada) e algas (algas verdes de água doce e algas de água salgada) tenha sido o foco do desenvolvimento QSAR, modelos adicionais, para certas classes químicas, foram desenvolvidos para outros organismos (por exemplo, minhocas, ouriços marinhos e *Lemna gibba*).

Atualmente, 709 QSAR's foram desenvolvidos para mais de 111 classes químicas orgânicas, juntamente com QSAR's adicionais para surfactantes, polímeros e corantes. O programa ECOSAR é orientado por menus e contém várias funções de ajuda para auxiliar o usuário.

Os modelos matemáticos podem contribuir para prever o destino e a preferência ambiental de poluentes e podem sugerir quais poluentes, e em quais compartimentos, devem ser sistematicamente observados.

O destino e o comportamento dos compostos no ambiente e nas ETEs são influenciados por suas propriedades físico-químicas, as quais regem a partição na água, solo ou biota. Compostos com baixa solubilidade e alto coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), geralmente estão presentes em tecidos gordurosos da biota, o que pode promover a bioacumulação na cadeia alimentar.

O K_{ow} também pode determinar a sorção efetiva e a afinidade dessas substâncias pela matéria orgânica. São verificados dois mecanismos de sorção: a absorção, que trata de interações hidrofóbicas caracterizadas pelo valor de K_{ow} ; e a adsorção que está relacionada com interações eletrostática, e a tendência da substância de se dissociar no meio aquoso, a qual é caracterizada pela sua constante de dissociação, pK_a .

De acordo com essas propriedades, os contaminantes podem ser divididos em três grandes grupos:

- a. os lipofílicos, com alto valor de K_{ow} ;
- b. os básicos ou não-iônicos; e
- c. os compostos ácidos, que apresentam hidrofiliabilidade e são iônicos.

Zagatto (2006) descreve que estas duas variáveis, Coeficiente de partição octanol-água (K_{ow}) e Fator de bioconcentração (FBC) são fundamentais para a determinação do potencial de bioacumulação de uma molécula, onde assume-se que, compostos com valores de $K_{ow} < 3,0$ ($FBC < 100$) não apresentam tendência substancial de bioconcentração, já os que possuem K_{ow} entre 3 e 6 ($FBC > 100$) são classificados como altamente acumulativos.

A toxicidade de agentes químicos no meio hídrico é avaliada por meio de ensaios ecotoxicológicos com organismos representativos da coluna d'água ou dos sedimentos de ambientes de água doce, estuária ou marinha.

O conhecimento da toxicidade desses agentes a diferentes organismos aquáticos possibilita, além do estabelecimento de limites permissíveis de várias substâncias químicas para a proteção da vida aquática, avaliar o impacto momentâneo que esses poluentes podem causar à biota dos corpos hídricos.

4.17 Metodologias analíticas para identificar e quantificar fármacos em matrizes ambientais

As baixas concentrações ambientais de fármacos associadas a matrizes complexas exigem investimentos sobre o trabalho analítico, para o estudo eficiente desses compostos (HAO; YANG, 2007; JORGENSEN; HALLING-SORENSEN, 2000). Atualmente, a base das metodologias analíticas para determinar a presença de compostos farmacêuticos e seus respectivos metabólitos em amostras ambientais tem sido desenvolvida para as águas superficiais, efluentes, sedimentos e lodos de estações de tratamento, dando ênfase aos processos de extração com maior adaptação às propriedades dos analitos e robustez operacional. (LAJEUNESSE et al, 2008; SCHULTZT; FURLONG, 2008)

4.17.1 Preparo de amostras para análises de compostos orgânicos

Na realização de qualquer análise, o preparo de amostras é a etapa crucial para análise de diferentes substâncias, inseridas nas diversas matrizes, Esse preparo pode ser simples, como a concentração ou diluição de uma amostra aquosa ou mais trabalhoso, no caso de matrizes

complexas, envolvendo uma série de procedimentos. Os princípios básicos envolvidos nesse procedimento, baseiam-se nas propriedades físicas e químicas dos solventes e das substâncias a serem analisadas, sendo importantes para o preparo da amostra.

Dentre essas propriedades algumas são fundamentais para compreensão dos métodos de extração, sendo: pressão de vapor, solubilidade, peso molecular, hidrofobicidade, dissociação e propriedades termodinâmicas. Essas propriedades essenciais determinam, por exemplo, o transporte de substâncias no meio ambiente por ar, água e solo, e o transporte entre fases imiscíveis durante uma extração analítica. (FIGUEIREDO; BORGES; C.QUEIROZ, 2015).

4.17.2 Quimiometria - Planejamento de experimentos aplicado ao preparo de amostras

A quimiometria por meio da otimização de experimentos tem sido frequentemente utilizada como ferramenta auxiliar de otimização.

De acordo com Oliveira et al. (2015) otimização significa o procedimento pelo qual se busca um resultado ótimo, não necessariamente o maior valor possível. Isso é frequentemente feito de duas formas: tentativa e erro ou univariada. Considerando o resultado, ele pode estar associado ao rendimento de reação, magnitude de um sinal analítico, tempo gasto, custos, dentre outros.

Em relação à tentativa e erro, trata-se de um método em que diferentes condições experimentais são testadas, sem necessariamente uma lógica ou critério, até que um experimento tenha êxito. Já a otimização univariada cada parâmetro (fator ou variável) do sistema é investigado separadamente enquanto os outros fatores, já avaliados ou não, são mantidos constantes. As duas formas de otimização podem levar à obtenção de um “resultado ótimo”, que pode ser diferente em outra combinação de condições ou níveis.

4.17.3 Técnicas de extração em fase sólida

A extração em fase sólida (SPE) foi introduzida em 1976 e, hoje, consiste na técnica mais popular de preparo de amostras, possuindo um vasto campo de aplicação como análise de

alimentos, fármacos, amostras provenientes do meio ambiente e nas áreas de bioquímica e química orgânica. Essa técnica apresenta como principais vantagens: menor consumo de solvente, altas porcentagens de recuperação e capacidade de aumentar seletivamente a concentração dos compostos de interesse (JARDIM, 2015).

Em 1990, foi introduzida a microextração em fase sólida (*solid phase microextraction, SPME*), que utiliza volumes reduzidos de sorventes, o que resulta em aceleração e simplificação dos procedimentos experimentais, minimizando a geração de resíduos. Nessa técnica não ocorre a transferência exaustiva dos analitos para o meio extrator, as massas extraídas são função da sua concentração na amostra, dependendo das concentrações de distribuição envolvidas.

4.17.4 QuEChERS

O método QuEChERS (*quick, easy, cheap, effective, rugged, safe*) é empregado com frequência no preparo de amostras para a determinação de resíduos de agrotóxicos, medicamentos veterinários e outros compostos orgânicos em alimentos e outras matrizes complexas.

Prestes et al (2009) comenta que para o desenvolvimento de um método de extração multiresíduos, a seleção do solvente é um dos pontos fundamentais, onde deve-se considerar aspectos como: habilidade de extração com diferentes polaridades, seletividade durante a extração, partição e *clean-up*, compatibilidade com diferentes técnicas cromatográficas, baixo custo, segurança, e observar a legislação ambiental.

O método original emprega uma extração inicial com acetonitrila, em alguns casos com ajuste de pH para melhorar a extração ou a estabilidade dos analitos, seguida de partição do solvente orgânico, obtida pela adição de sais, e uma etapa de limpeza do extrato utilizando extração em fase sólida dispersiva, geralmente com os sorventes amina primária, secundária (PSA), C18 ou carbono grafitizado (GCB). Esse método tem como vantagens ser rápido, fácil, econômico, efetivo, robusto e seguro. Na Figura 12 estão representadas as principais etapas do método QuEChERS.

Figura 12 - Principais etapas do método QuEChERS (*quick, easy, cheap, effective, rugged, safe*)

Fonte: Adaptado, ZANELLA et al., 2015.

Prestes et al. (2009) apresenta informações sobre o método de preparo de amostras denominado QuEChERS (*quick, easy, cheap, effective, rugged, safe*), as modificações do procedimento original descritas na literatura e as aplicações deste método empregando métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. O fluxograma representativo do método QuEChERS original pode ser visualizado na Figura 13.

Figura 13 - Fluxograma representativo do método QuEChERS original

Fonte: ZANELLA et al., 2015

4.18 Técnicas cromatográficas

As técnicas cromatográficas de separação possuem um vasto campo de aplicações dentro da química analítica e da ciência ambiental, sendo utilizadas como uma ferramenta eficiente e precisa para os mais variados estudos envolvendo os poluentes emergentes.

A seleção de qual técnica cromatográfica melhor se adapta é feita com base nas propriedades do poluente de interesse, observando: volatilidade e semi-volatilidade, polaridade, hidrossolubilidade e lipossolubilidade, conforme a Figura 14.

Figura 14 - Aplicação da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-CLAE (High Performance Liquid Chromatography-HPLC) e da Cromatografia Gasosa (CG) para determinação de poluentes orgânicos emergentes.

Fonte: Costa Junior, I. L et al., 2014.

A detecção utilizando espectrômetro de massas e ionização por impacto de elétrons tornou-se a mais empregada, devido aos excelentes limites de detecção e às possibilidades de utilização de softwares de tratamento de dados, com bibliotecas contendo milhares de espectros de massas para confirmação das estruturas dos compostos analisados (RADJENOVIC et al, 2009; BUCHBERGER, 2007)

Segundo trabalho reportado por Bila e Dezotti (2003) para a determinação de fármacos, diferentes métodos analíticos são reportados na literatura, os quais são principalmente válidos

para matrizes biológicas como sangue, tecido e urina, sendo que algumas modificações nestes métodos podem ser suficientes para amostras ambientais. No entanto, a análise de fármacos residuais em efluentes de ETE, em águas de rios, lodo, solos e água potável requer ainda o desenvolvimento de métodos mais sensíveis para a detecção de concentrações na faixa de $\mu\text{g/L}$ e ng/L .

Nos últimos anos, muitos métodos para a análise de fármacos em amostras de águas foram publicados, tais como para antipênicos, β -bloqueadores e anti-inflamatórios e alguns na determinação de antibióticos, estrogênios e drogas psiquiátricas. Ternes (2001), em seu estudo, fez uma revisão de todos os métodos analíticos utilizados na determinação de vários fármacos residuais, em diferentes matrizes aquosas, a níveis de ng/L . A Tabela 9 apresenta as diferentes técnicas utilizadas na detecção de fármacos em amostras de ambientes aquáticos.

Tabela 9 - Métodos utilizados na determinação de fármacos em ambientes aquáticos: Método e Substâncias Referência.

MÉTODO	REFERÊNCIA
CLAE/EM(a)	Ácido salicílico, anti-inflamatórios e antipênicos, Ácido clofibrato, antibióticos, anticonvulsivantes
CLAE/EM/EM(b)	Antibióticos, Analgésicos, β -bloqueadores, antipênicos, Anti-inflamatórios, drogas psiquiátricas e antidiabéticas
CG/EM(c)	Analgésicos, antipênicos e metabólitos, anti-inflamatórios, Antipiréticos, anticonvulsivantes, Drogas psiquiátricas, Estrogênios
CG-EM/EM(d)	Anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, ácido salicílico, ácido clofibrato, antipênicos, β -bloqueadores, drogas psiquiátricas, estrogênios.

aCLAE/EM – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas;

bCLAE/EM/EM – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a dois espectrômetros de massas em série;

cCG/EM - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas;

dCG-EM/EM - cromatografia gasosa acoplada a dois espectrômetros de massas em série

Fonte: Adaptado, Ternes (2001)

4.19 Legislação em relação aos contaminantes emergentes

A Lei nº 9.433/1997 estabelece como um de seus objetivos assegurar, à atual e às futuras gerações, a necessária disponibilidade de água, em padrões de qualidade adequados aos respectivos usos. Esta lei também estabelece o enquadramento como um dos instrumentos da Política Nacional de Recursos Hídricos. Até a edição da Lei nº 9433 em 1997 o enquadramento

pertencia exclusivamente ao Sistema Nacional de Meio Ambiente. Atualmente ele pertence tanto ao Sistema Nacional de Meio Ambiente (SISNAMA), quanto ao Sistema Nacional de Recursos Hídricos (SINGREH). O artigo 10 da Lei nº 9.433 determina que “as classes de corpos de água serão estabelecidas pela legislação ambiental”.

No ano de 2005, o Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA) publicou a Resolução nº 357, que dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, alterada pela Resolução CONAMA 430/2011.

A Portaria 2914, publicada em 12/12/2011 (revogada pela Portaria de Consolidação nº 5 de 28/09/2017 do Ministério da Saúde) lista várias substâncias que devem sofrer controle, rotineiramente, no entanto, não existem informações acumuladas sobre o impacto dos micropoluentes emergentes no ambiente que suscitem a imposição de um controle rotineiro. (REVISTA DO FARMACÊUTICO, 2014).

A ANVISA, durante a elaboração da RDC nº 44/2009, que dispõe sobre as boas práticas em farmácias e drogarias, vem discutindo o descarte de medicamentos desde 2008. A mesma agência também apoia o Grupo de Trabalho Temático (GTT) de medicamentos, coordenado pelo Ministério Público da Saúde, constituído por representantes do poder público, setor empresarial, cadeia farmacêutica, entidades de classe e sociedade civil, que aborda temas como:

- a) possíveis medidas de redução e não geração de resíduos de medicamentos;
- b) o fracionamento e ações direcionadas ao uso racional de medicamentos;
- c) análise, estudos e propostas para o correto descarte seguro de medicamentos.

O GTT possui, representações regionais, chamadas Grupo de Trabalho Estaduais (GTE), do qual o Conselho Regional de Farmácia, do estado de São Paulo (CRF-SP) tem participado, juntamente com outras entidades estaduais, tendo elaborado uma campanha para coleta, tratamento e disposição final ambientalmente adequada de medicamentos domiciliares, denominado “Descarte Seguro” (DESEG).

Diante da problemática envolvida no descarte e tratamento dos fármacos no ambiente, o Ministério do Meio Ambiente reúne propostas para a implantação de um sistema nacional de

logística reversa de medicamentos, unificado e de abrangência nacional. A proposta deve permitir que os medicamentos hoje descartados por falta de uso ou com prazo de validade vencido, tenham a destinação correta. O que se busca é a divisão de responsabilidades pela geração de resíduos e o envolvimento de todos os participantes da cadeia de medicamentos, inclusive com divisão dos custos (REVISTA DO FARMACÊUTICO, 2014).

Recentemente o Decreto Federal 10.388/2020 normatiza a destinação de medicamentos vencidos ou em desuso. O Conselho Federal de Farmácia, disponibiliza uma cartilha⁶ onde esclarece os tópicos do referido Decreto Federal. A Figura 15, ilustra a referida cartilha. Atualmente encontra-se em processo de revisão sob responsabilidade de um Grupo ABNT – NBR 16.457/2016 - Normatização logística reversa.

Figura 15 – Cartilha disponibilizada pelo Conselho Federal de Farmácia, sobre logística reversa e descarte de medicamentos.

Fonte: : Conselho Federal de Farmácia¹², 2021.

Tendo em vista a necessidade de aprofundar as pesquisas no campo de micropoluentes da água, o Governo Federal publicou em 10/07/2012 – Diário Oficial da União, a moção 61 do Conselho Nacional de Recursos Hídricos¹³, recomendando a promoção de ações de ciência e tecnologia para melhoria de técnicas de monitoramento e de tratamento de água de abastecimento e de

¹²

<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5858&titulo=Decreto+normatiza+destina%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+vencidos+ou+em+desuso>

¹³ <https://cnrh.mdr.gov.br/inserir-documentos-nos-artigos/mocoes/1629-mocao-cnrrh-61-acoes-ct-trat-e-monitoramento-agua-micropoluentes/file>

efluentes, visando a remoção de micropoluentes emergentes e eliminação de micro-organismos patogênicos emergentes.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado em duas fases e compreendeu os seguintes procedimentos:

Fase I – Esta fase compreendeu a pesquisa e revisão baseada na literatura, para a escolha dos analitos (fármacos) e, a utilização do modelo matemático QSAR (ECOSAR-EPA)¹⁴ para avaliação das propriedades físico-químicas e ecotoxicidade dos mesmos.

Fase II - Nesta fase foram obtidos dados secundários relacionados à operação da ETE e produzidos dados primários relacionados à etapa experimental, referentes ao processo de compostagem e fase analítica de identificação e quantificação dos analitos. Os dados foram obtidos em parceria com a Companhia de Saneamento do Estado de São Paulo (SABESP), Faculdade de Ciências Agrárias (FCA-UNESP) e Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia (NUPAM-UNESP), localizados no município de Botucatu-SP. Esta fase compreendeu a realização de visitas técnicas ao sistema de tratamento de esgotos para coleta de amostras e acompanhamento do processo de compostagem.

5.1 Descrição da Fase I do estudo – Definição dos fármacos e suas propriedades

5.1.1 Escolha dos analitos (fármacos)

Os fármacos analisados nesta pesquisa são: Atenolol, Carbamazepina, Clonazepan, Fluoxetina, Ibuprofeno, Sinvastatina e Paracetamol. Sua escolha foi estabelecida levando-se em consideração os compostos mais consumidos no Brasil no período de 2016/2017, de acordo com Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico e, a partir do trabalho desenvolvido por Guedes (2016), que avaliou a presença de fármacos na fase líquida de processos de tratamento de esgotos, vislumbrou-se a possibilidade de dar continuidade a esses estudos, em relação ao comportamento dos analitos na fase sólida do processo de tratamento. Essa escolha também se baseou nos trabalhos do grupo de pesquisa Meio Ambiente e Saúde Pública do CNPq que tem estudado o tema referente a presença de fármacos no ambiente.

¹⁴ <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>

5.1.2 Avaliação das propriedades físico químicas e ecotoxicidade com base no modelo QSAR's (ECOSAR-EPA)

Para as substâncias previamente selecionadas, utilizando o modelo QSAR's, foram obtidas as seguintes informações: Princípio Ativo (Identificação pelo número CAS); Massa Molar (g/mol); Log Kow; pKa; Solubilidade em água (mg/L); Pressão de vapor (25 °C e mmHg). As Figuras 16, 17 e 18 apresentam algumas telas do referido programa.

Figura 16 – EPA United States Environmental Protection Agency/ECOTOX

Fonte: <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>

Figura 17 - ECOTOX Database Reference Guide.

Fonte: EPA, 2017

Figura 18 - Exemplo de dados disponibilizados pelo sistema ECOTOX, que inclui dados de toxicidade, derivados da literatura revisada.

The screenshot displays the ECOTOX system interface. The top section is titled 'Organic Module' and includes a 'Chemical Input' form with fields for 'CAS Number' (50-00-0, 000050-00-0, 50000) and 'SMILES' (O=C). Below this, the 'Simvastatin' tab is active, showing the chemical name, CAS number (79902639), and a chemical structure. The 'Organic Module Result' tab is selected, displaying a table of toxicity data for various organisms and endpoints.

Organism	Duration	End Point	Concentration (mg/L)	Max Log Kow	Flags
Fish	96h	LC50	0.765	5.0	
Daphnid	48h	LC50	1.13	5.0	
Green Algae	96h	EC50	0.290	6.4	
Fish		ChV	0.029	8.0	
Daphnid		ChV	0.308	8.0	
Green Algae		ChV	0.209	8.0	
Fish (SW)	96h	LC50	0.957	5.0	
Physid	96h	LC50	0.195	5.0	
Fish (SW)		ChV	0.244	8.0	
Physid (SW)		ChV	0.021	8.0	
Earthworm	14d	LC50	510	6.0	

Fonte: EPA, 2017.

5.2 Tendência de sorção na fase sólida

Para avaliação da tendência de sorção à fase sólida foi realizada uma revisão de escopo, utilizando bases de dados, conforme demonstrado na Tabela 10, tendo como palavras chave: poluentes orgânicos emergentes, sorção fase sólida, lodo de esgoto. Os critérios utilizados para seleção dos artigos na busca inicial foram: publicação no período 2010-2021; tipo de artigo (meta-análise, review, revisões sistêmicas).

A partir dessa busca inicial foi realizado um processo de exclusão dos artigos que não correspondiam ao tema específico, ou em duplicidade, tendo sido obtidos apenas 04 artigos, após o critério utilizado. As “telas” referentes à respectiva revisão podem ser visualizadas na Figura 19.

Tabela 10 – Bases de dados utilizadas para revisão de escopo.

Fonte	Nome	Área de Conhecimento
MEDLINE (via PubMed)*	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online	Ciências da Saúde
SciELO*	Scientific Eletronic Library Online	Multidisciplinar, Brasil e países colaboradores
Scopus**	-	Multidisciplinar
Web of Science**	Institute for Scientific Information (ISI) Web of Knowledge	Multidisciplinar
PBI-USP	Portal de Busca Integrada-USP	Multidisciplinar

*acesso aberto e gratuito, ** acesso gratuito por assinatura institucional via Periódicos Capes

Figura 19 – Bases de dados e critérios utilizados para seleção dos artigos na busca inicial no período de 2010-2021.

The screenshot shows the PBI (Portal de Busca Integrada) website. The search bar contains the text "sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto". The results page shows three results for the search. The first result is "Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto" by Simone Bittencourt, Miguel Mansur Aíse, Beatriz Monte Serrat, and Júlio César Rodrigues de Azevedo, published in Engenharia Sanitária e Ambiental, 61 March 2016, Vol.21(1), pp.43-53. The second result is "Caracterização microbiológica, química e presença de poluentes orgânicos em amostras de lodo de esgoto de São Paulo" by Nascimento, Alina Lacenda, published in Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, 2016-04-04. The third result is "Parabens Removal from Domestic Sewage by Free-Floating Aquatic Macrophytes" by Anjos, M., Isaque, W., Albertin, L., Matsumoto, T., Henares, M., published in Waste and Biomass Valorization, 2019, Vol.10(8), pp.2221-2228.

The screenshot shows the SciELO website. The search bar contains the text "sorption of emerging organic pollutants on wastewater sludge". The results page shows one result for the search. The result is "Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto" by Bittencourt, Simone; Aíse, Miguel Mansur; Serrat, Beatriz Monte; Azevedo, Júlio César Rodrigues de. published in Engenharia Sanitária e Ambiental, 2016, Volume 21, N. 1, Pages 43 - 53. The page also shows filters for "Collection" (All, Brazil) and "Order by" (Publication - Newest first).

The screenshot shows a search results page with filters and article details. The filters section includes "ARTICLE TYPE" with options: Books and Documents, Clinical Trial, Journal Article, Lecture, Legislation, Meta-Analysis (checked), Newspaper Article, Randomized Controlled Trial, Review (checked), and Systematic Review (checked). The "PUBLICATION DATE" section includes options: 1 year, 5 years, 10 years (selected), and Custom Range. The article details section shows the title "Review of Organic Wastewater Compound Concentrations and Removal in Onsite Wastewater Treatment Systems" by Schaidler LA, Rodgers KM, Rudel RA. The article is published in Environ Sci Technol, 2017 Jul 5;51(13):7304-7317. The article is a review and is available as a free article.

Fonte: Extraído base dados, Autor (2020)

5.3 Descrição da Fase II do estudo – Amostragem dos esgotos e fases do lodo

A fase II teve a finalidade de avaliar a presença dos fármacos no afluente e lodo gerado pela ETE e, posteriormente, a presença desses compostos durante o processo de compostagem, tendo sido desenvolvida em três etapas:

- Etapa I - Caracterização do afluente da ETE em estudo;
- Etapa II – Caracterização do lodo bruto e desaguado, seguido pelo acompanhamento dos parâmetros qualitativos e quantitativos da leira de compostagem; e
- Etapa III – Identificação, quantificação e avaliação dos fármacos em estudo, no biossólido gerado durante compostagem.

5.4 Descrição da área de estudo

O presente estudo foi desenvolvido na Estação de Tratamento de Esgotos (ETE) Lageado, localizada em Botucatu, um município da região oeste do estado de São Paulo situado a 24° 51' 37" Sul e 54° 19' 58" Oeste. Sua população estimada em 2020 foi de 148.180 habitantes sendo sua área de unidade territorial de 758,227 km² (IBGE, 2019). A Figura 20, ilustra as referidas informações.

Figura 20– Dados IBGE, 2019

Fonte: Extraído, IBGE, 2019 ⁽¹⁵⁾

¹⁵ <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/panorama>

O município de Botucatu-SP, pertence à Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos Médio Tietê - UGRHI 10, apresentada na Figura 21.

Figura 21 - Localização da área de estudo: unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos da Bacia - UGRHI 10⁽¹⁶⁾

Fonte: Observatório do Comitê de Bacias do Rio Sorocaba e Médio Tietê.

O sistema de esgotos sanitários municipal é composto por 35.380 ligações que atendem 83,56% da população urbana. O esgoto coletado é destinado para a Estação de Tratamento de Esgotos Lageado, com capacidade total de 300L/s, apresentada na Figura 22.

Figura 22 - Vista aérea e localização da ETE, Botucatu-SP.

Fonte: Google Earth, 2021.

¹⁶ <http://www.capacidades.gov.br/blog/detalhar/id/59/post/220/param/ativos> . Consultado em 02/02/2021.

5.5 Características da ETE geradora dos lodos

A ETE utiliza o processo de tratamento em nível secundário, composto por Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente por tratamento (RAFA), operando com tempo de detenção hidráulica médio de 6,7 horas, e atende uma população de cerca de 119.994 habitantes (SABESP, 2008). Foi inaugurada em 2003, operando com uma vazão média de 300 L/s.

A estrutura de tratamento desta ETE possui as seguintes etapas: tratamento preliminar (gradeamento e caixa de areia), tanque de equalização de vazão (TE), Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente por tratamento (RAFA), tanque de aeração (TA) e decantadores secundários e desinfecção do efluente final, que é liberado em um corpo hídrico classificado pelo Decreto Estadual 10.755/1977, como Classe II (SABESP, 2008).

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.

A estabilização é feita por biosecagem, em duas estufas com 87 m de comprimento, tendo como resultado um produto com características de condicionante à base de lodo de esgotos, devidamente estabilizado, com eliminação de patógenos dentro de um pleno atendimento às exigências do Ministério da Agricultura e Pecuária -MAPA, de tal modo que a operadora obteve o registro de produto junto ao MAPA.

Parte do composto produzido está sendo destinado, atualmente, para pesquisas quanto ao potencial agronômico, cujos estudos estão sendo conduzidos pela FCA/UNESP.

A vista superior da ETE pode ser visualizada na Figura 23.

Figura 23 – Vista Superior ETE.

Fonte: Adaptado de Google Earth, 2021.

Nº 01 Gradeamento e medidor ultrassônico de vazão;

Nº 02 Desarenadores;

Nº 03 Tanque de Equalização (TE);

Nº 04 Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente (RAFA);

Nº 05 Tanque de Aeração (TA);

Nº 06 Decantadores Secundários;

Nº 07 Elevatória de recirculação de lodo de fundo dos decantadores;

Nº 08 Elevatória para recirculação dos resíduos sobrenadantes dos decantadores e líquido desaguado nas centrífugas

Nº 09 Caixa de saída com medidor ultrassônico de vazão;

Nº 10 Tanque de contato;

Nº 11 Casa de centrífuga;

Nº 12 Área de secagem e compostagem do lodo;

Nº 13 Galpão para armazenamento do lodo seco;

Nº 14 Leito de secagem para resíduos classe IIA;

Nº 15 Reservatório de água potável

A Figura 24 apresenta a vista superior do sistema de biossecagem do lodo da ETE, localizado no Campi Lageado, UNESP, Botucatu-SP.

Figura 24 – Vista superior do sistema de biossecagem.

Fonte: Google Earth, 2017.

5.6 Amostragem (quimiometria)

Para a realização das análises, a amostragem e periodicidade foi realizada conforme descrito abaixo:

- a) Coleta composta dos esgotos afluentes (24horas);
- b) Amostragem de extrato proveniente do lodo bruto, coletado no afluente do adensador;
- c) Amostragem de extrato proveniente de lodo centrifugado/ desaguado; e
- d) 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 bio sólido compostado.

A Figura 25, representa as etapas experimentais (I e II) e a Tabela 11 os parâmetros avaliados, nas respectivas etapas.

Figura 25 - Etapas experimentais I e II da pesquisa

Fonte: Autor, 2020.

Tabela 11 - Parâmetros a serem avaliados nas etapas I e II.

MATRIZ	PARÂMETROS	Tipo de amostragem/periodicidade	Total de amostras
Afluente ETE	DBO; DQO; pH; temperatura; sólidos totais, sólidos fixos; sólidos voláteis; sólidos sedimentáveis e sólidos suspensos.	Coleta composta (24h)	4
Lodo Bruto	Teor de umidade.	Coleta simples	4
Lodo desidratado	Teor de umidade e temperatura	Coleta simples	4
Compostagem (lodo + agente estruturante)	Matéria orgânica; relação C/N; periodicidade de revolvimento; temperatura; pH e teor de umidade; nutrientes (N, P, K, Ca, S e Mg); sais solúveis; odor e estabilidade.	Coleta simples em 6 períodos distintos: - Início do processo; 15 dias; 30 dias; 45 dias; 60 dias e 75 dias	24
Total de amostras			36

Fonte. Autor, 2019.

5.7 Amostragem do Afluente ETE Lageado

A coleta composta de esgotos afluente (esgoto bruto) foi realizada segundo normas da ABNT NBR 9898, 1987 (ABNT, 1987) seguindo os mesmos locais de coleta adotados pela operação da ETE, obtidas no período de 06 a 07 maio de 2019.

O processo de amostragem compreendeu o período de 24 horas, em 4 coletas, iniciando 06/05/2019 às 16:00h, posteriormente 24:00h e concluída no dia 07/05/2019 com coletas às 8:00h e 16:00h. Todas as coletas foram provenientes de quatro pontos, podendo ser observados nas Figuras 26 e 27.

Ao final do processo, foram obtidos 16 litros no total, sendo dividida para as análises de caracterização da ETE, realizadas no Laboratório da Sabesp, não foi necessário a utilização de técnicas de preservação, visto que as amostras foram encaminhadas no mesmo dia, após a finalização da coleta, e Laboratório NUPAM/UNESP tendo sido devidamente identificadas e devidamente preservadas para posterior análise.

Figura 26 – Detalhamento do processo para cada amostragem

Fonte: Autor, 2020.

Figura 27 – Processo de amostragem para coleta composta – 24 horas.

(A) e (B): Pontos de amostragem; (C): Homogeneização amostras (volume total 4 litros); (D) Identificação amostra; (E) e (F): Divisão da amostra para os respectivos laboratórios.

Fonte: Autor. ETE Lageado, 2019

5.8 Preparo e conservação das amostras para caracterização do afluente à ETE

As avaliações foram realizadas em escala real, na ETE em estudo. Foram coletadas amostras compostas de esgotos afluente (esgoto bruto), segundo normas da ABNT NBR 10007/2004. Após coletadas, as amostras foram identificadas e armazenadas em recipientes com tampa, acondicionadas em caixa de isopor e transportadas para o Laboratório da Sabesp, localizado Rua Adolfo Pardini, 555 – Jardim Paraíso, Botucatu-SP, para realização das análises de caracterização.

5.8.1 Caracterização do Afluente ETE Lageado

Os ensaios realizados para a produção de dados primários referentes a caracterização do afluente, proveniente da coleta composta e efluente foram realizados no Laboratório da Sabesp, localizado Rua Adolfo Pardini, 555 – Jardim Paraíso, Botucatu-SP, metodologia Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 23^a Edição, 2017. Os métodos utilizados e os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 12.

Tabela 12 - Dados primários referentes a caracterização do afluente.

Análises	Metodologia	Afluente	Efluente
Temperatura (°C)	Seção 2250 B	20,1	23,7
pH	Seção 4500-H A, B	7,12	7,71
DBO mg/L	Seção 5210 D	180	40
DQO mg/L	Seção 5210 D páginas 5-20 e 5-21	764	160
Sólidos Totais mg/L (ST)	Seção 2540 F	850	NA
Sólidos Totais Fixos mg/L (STF)	Seção 2540 F	354	NA
Sólidos Totais Voláteis mg/L (STV)	Seção 2540 F	496	NA
Sólidos Suspensos Totais mg/L (SST)	Seção 2540 F	490	NA
Sólidos Suspensos Fixos mg/L (STF)	Seção 2540 F	115	NA
Sólidos Suspensos Voláteis mg/L (STV)	Seção 2540 F	375	NA
Sólidos Sedimentáveis (SS)	Seção 2540 F	25	3
Nitrogênio Amoniacal mg/L	Seção 4500-NH ₃ A e D	116,82	119,24
Fósforo Total mg/L	Seção 4500-P C	16,8	3,2

NA = não avaliado

Fonte: Laboratório Sabesp, 2019

5.9 Preparo e conservação das amostras de lodo gerado da ETE

O procedimento de amostragem referente ao lodo gerado, coleta simples, foi realizada respeitando o tempo de detenção hidráulica, considerando a data e horário da amostra composta. A amostragem foi realizada segundo NBR 10.007/2004 (ABNT, 2004), tendo sido coletadas

amostras do lodo bruto e o lodo desidratado, coletado após processo de desaguamento (centrifugação). Os locais de amostragem podem ser visualizados na Figura 28.

Figura 28 – Locais de amostragem referente ao lodo gerado ETE.

Lodo bruto (A); Processo de desaguamento (centrifugação) (B); Lodo desidratado (C e D)

Fonte: Autor. ETE Lageado, 2019.

Após coletadas, as amostras foram identificadas, armazenadas em recipientes com tampa, acondicionadas em caixa de isopor e transportadas para o laboratório, localizado na Universidade Estadual Paulista – UNESP, campi Lageado, na cidade de Botucatu-SP - Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia – NUPAM, onde permaneceram conservadas -20°C até momento da análise analítica, Figura 29.

Figura 29 - Amostras identificadas e armazenadas, -20°C

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

5.9.1 Caracterização do teor de umidade do lodo bruto, lodo desidratado e material estruturante

A umidade é um dos parâmetros físicos mais monitorados nos processos de compostagem, sendo de extrema importância para a vida e eficiência da atividade microbiana, devendo ser mantida, no interior da leira, em torno 60%. De acordo com Souza et al. (2020) os microrganismos assimilam os nutrientes na forma dissolvida.

Cooper et al. (2010) discute que os limites ideais para a umidade do composto, nos quais os microrganismos decompositores desempenham suas funções, são acima de 40% e abaixo de 60%. A umidade em excesso pode dificultar a circulação de ar dentro da leira e a diminuição excessiva da umidade ocasiona a redução da atividade microbiana.

O parâmetro avaliado para o lodo bruto, lodo desidratado e agente estruturante refere-se à determinação do teor de umidade, gerando dados primários dos referidos parâmetros.

O ensaio foi realizado no Laboratório da ETE Lageado, Analisador de Umidade por infravermelho-GEHAKA, modelo IV-2000, Figura 30. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 13. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Figura 30 - Analisador de Umidade por infravermelho-GEHAKA, modelo IV-200

Fonte: Laboratório ETE Lageado, 2019.

Tabela 13 – Caracterização do teor de umidade, obtidos para caracterização do lodo gerado na ETE Lageado e material estruturante.

Amostras	Teor umidade (percentual)
Lodo Bruto	94,6 %
Lodo desidratado	69,6 %
Material estruturante (poda de árvore)	17,9 %

Fonte: Autor. Laboratório ETE Lageado, 2019

5.10 Processo de compostagem

Os dados referentes ao projeto, instalação e aspectos operacionais do processo de compostagem, estão descritos na Tabela 14 e visualizado nas Figuras 31 e 32.

Tabela 14 – Dados operacionais do processo de compostagem.

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

Fonte: Autor, 2019

A leira foi composta por lodo desidratado proveniente da ETE Lageado e poda de árvore, utilizado como agente estruturante, na proporção de 1:1. As podas de árvore são provenientes do serviço de podas da Prefeitura Municipal de Botucatu e foram adquiridas mediante contato com o responsável pelo serviço. O processo utilizado foi de leiras revolvidas, instalada em galpão coberto.

Figura 31 - Instalação do sistema compostagem (A, B, C e D)

(A) Lodo seco; (B) Material para instalação da leira: lodo desidratado e agente estruturante; (C) Montagem da leira; (D) Revolvimento.

Fonte: Autor, 2019.

Figura 32 – Dimensões da leira de compostagem.

Fonte: Autor. Botucatu-SP (UNESP, 2019)

5.10.1 Determinação dos parâmetros de acompanhamento e monitoramento da leira de compostagem

Essa etapa foi realizada no Laboratório de Solos na Faculdade de Ciências Agronômicas-FCA, localizado na Universidade Estadual Paulista – UNESP, campus Lageado, na cidade de Botucatu-SP. As amostras foram analisadas sem necessidade de conservação, visto que foram coletadas e realizadas no mesmo dia.

O controle da temperatura foi realizado diariamente, considerando a profundidade em três pontos (fundo, meio e topo) assim como considerando-se o comprimento, no início, meio e final da leira de compostagem, desta forma tem-se a média dos 9 pontos amostrados/dia.

As metodologias utilizadas para determinação dos parâmetros de acompanhamento e monitoramento da leira de compostagem foram realizadas de acordo com o Manual de Métodos Analíticos Oficiais para Fertilizantes e Corretivos, Brasília, DF, 2017, Capítulo III – Análise dos fertilizantes orgânicos e organominerais destinados à aplicação via solo, descritos na Tabela 15 e, Manual Laboratório Nacional de Referência Vegetal – Análise de Corretivos, Fertilizantes e Inoculantes – Métodos Oficiais, (LANARV,1988) o qual foi utilizado para determinação da Matéria Orgânica (cap.II – Fertilizantes Orgânicos e organominerais, Método 3.3 – pg.78).

Tabela 15- Metodologias utilizadas nas para determinação dos parâmetros de acompanhamento e monitoramento da leira de compostagem, (MAPA, 2017 – Capítulo III).

Parâmetro	Metodologia
Preparo da amostra para análise – Fertilizantes sólidos	A.1 – pg.137
Determinação da umidade a 65°C (U ₆₅)	D.1 – pg.140
Determinação pH	D.2 – pg.140
Nitrogênio Total	E 1.1 – pg.141
Fósforo Total	E 2.3.2 – pg.145
Potássio solúvel em água	E 6 - pg.149
Cálcio e Magnésio	E 7.2.1.3 - pg. 154
Enxofre	E 8.2.1.1 - pg.157
Boro	E 9.2.2.1 – pg.158
Micronutrientes (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn)	Espectrometria de absorção atômica – pg. 160

Fonte: Manual de Métodos Analíticos oficiais para fertilizantes e corretivos (2017). FCA, Unesp, 2019

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

A Etapa III compreende a fase analítica dos ensaios quantitativos de identificação dos fármacos em estudo, foi realizado no Núcleo de Pesquisas Avançadas em Matologia – NUPAM, localizado na Universidade Estadual Paulista – UNESP, campus Lajeado, na cidade de Botucatu-SP. O referido instituto forneceu a estrutura física do laboratório para o trabalho, bem como o uso dos equipamentos necessários para a realização desta etapa. As amostras coletadas foram devidamente identificadas e conservadas, onde permaneceram congeladas -20°C até posterior preparo e análise quantitativa.

O preparo visa realizar procedimentos de limpeza (*clean-up*) de amostras muito complexas (sujas) deixando os analitos a um nível de concentração adequado para sua determinação e quantificação.

Considerando a escassez de literatura sobre o procedimento para extração de fármacos na matriz do atual estudo, houve a necessidade da realização de vários testes, em diferentes condições, para a escolha do procedimento mais adequado à determinação e posterior quantificação dos fármacos na referida matriz. Todos os procedimentos foram realizados em triplicata, exceto a metodologia de extrações em gradiente, realizada em quadruplicata.

O desenvolvimento dos ensaios de extração, foi baseado Extração em Matriz de Fase Sólida (MSPD)- Extração I e modelo QuEChERS (Extrações II à V), conforme Zanella et al. (2015), utilizado principalmente para detecção de resíduos de pesticidas em alimentos, tendo sido realizado de acordo com otimização univariada.

O referido modelo foi adaptado, visando a extração dos fármacos em estudo considerando a complexidade da matriz e baixas concentrações dos analitos.

A Figura 33, representa o fluxograma representativo adaptado do método QuEChERS original.

Figura 33 - Fluxograma representativo adaptado do método QuEChERS original.

Fonte: Autor (2019)

Inicialmente as amostras foram descongeladas e peneiradas em peneira nº6 (Mesh), abertura em mm = 3,36mm, visando obter material homogêneo. Conforme mostra a Figura 26, foi pesado o correspondente da amostra, utilizando balança analítica- METTLER TOLEDO, modelo AC245 , transferidas para tubo Falcon 50ml, adicionados os solventes, de acordo com o procedimento de extração ao qual estava sujeito, denominados procedimentos de Extração II à V. Visando a otimização das extrações, todas as amostras tiveram o mesmo protocolo, tendo sido submetidas a agitação em Bead Ruptor Elite por 1 min, seguida de centrifugação 7000rpm por 5 min, Centrífuga Hettich-Zentrifugen, modelo ROTANTA 460R.

Os extratos obtidos, em todos os processos de extração (I à V), foram filtrados em filtro Millex® HV, marca Millipore, PVDF 0,45µm, diâmetro13mm, transferidos para vial, marca Analítica, volume 1,5ml, tipo rosca 9mm, AMBAR, com tarja, 11,6*32mm devidamente identificados para quantificação analítica, utilizando UFLC™ e espectrômetro MS-MS.

Os procedimentos realizados em cada processo de extração, estão descritos no item 5.11.1 nos respectivos subitens. Os materiais e equipamentos utilizados nas etapas de extração (Extração I à V) podem ser visualizados na Figura 34.

Figura 34 – Materiais e equipamentos utilizados nos ensaios de extração.

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

5.11.1 Metodologia de preparo das amostras – Processo de extração.

A amostra 6 (17/07/2019), que corresponde a última amostra do sistema de compostagem, foi utilizada para todos os testes de extração devido a segurança quanto a presença de patógenos.

5.11.1.1 Pré-testes de extração

a) Extração I - Extração em Matriz de Fase Sólida (MSPD)

A metodologia MSPD – Dispersão da Matriz em Fase Sólida, do inglês *Matrix Solid Phase Dispersion*, com a utilização de suportes sólidos alternativos na etapa de extração, diminuindo, assim, o custo de materiais bem como a redução da quantidade de resíduos que são gerados

dentro do laboratório, pois o método faz uso de pouca massa de amostra e de suporte sólido e baixo volume de solvente, quando em comparação a outros métodos relatados na literatura para determinação de compostos orgânicos no lodo. Na Figura 35 são representadas as etapas da MSPD original desenvolvida por Barker (2000) e colaboradores.

Figura 35 - Esquema representativo das etapas de MSPD original

Fonte: Adaptado de Barker, 2000.

A metodologia utilizada para a obtenção dos extratos, foi realizada conforme descrito por Caldas, et al. (2013a), assistida por vórtex, demonstrada na Figura 36.

Figura 36 - Esquema representativo das etapas de MSPD, de acordo com Caldas, et al (2013a)

Fonte: Caldas, et. al., 2013a.

Para a realização da Extração I, foram realizados dois procedimentos denominados A e B. A Tabela 16 e Figura 37 mostram o planejamento experimental e o ensaio realizado referente a EXTRAÇÃO I.

Tabela 16 - Planejamento experimental – EXTRAÇÃO I – MSPD

<i>PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL - 31/10/2019 NUPAM- UNESP</i>
<i>EXTRAÇÃO I (AMOSTRA 17/07/2019) - EXTRAÇÃO EM MATRIZ DE FASE SÓLIDA (MSPD)</i>
CONDIÇÕES OPERACIONAIS: 1g amostra seca (17/07/2019) congelada à -20 °C + 9,0 g pérolas de porcelana + 2,0 g material coluna C18
PROCEDIMENTOS PARA EXTRAÇÃO
PROCEDIMENTO A - extração com 20 ml solução CaCl_2 5 mM + 5ml acetonitrila : metanol (9:1)
PROCEDIMENTO B - extração com 20 ml solução CaCl_2 5 mM + 5ml metanol : água (50:50)

Figura 37 – Extração MSPD

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

b) Extração II – Metodologia baseada no modelo QuEChERS (adaptado)

Foram realizados 3 procedimentos de extração, denominados A, B e C, utilizando diferentes solventes com 5 extrações sucessivas. Cada extração foi submetida a agitação seguida de centrifugação. Todas as amostras foram feitas em triplicata.

Os detalhes da metodologia estão apresentados na Tabela 17 e Figura 38, e foram realizados conforme o Fluxograma representativo adaptado do método QuEChERS original.

Tabela 17 - Planejamento experimental – Extração II

<i>PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL - 01/11/2019 NUPAM- UNESP</i>
EXTRAÇÃO II (AMOSTRA 17/07/2019)
CONDIÇÕES OPERACIONAIS:
1) 3g amostra seca (17/07/2019) + 9,0 g pérolas de porcelana + 10 ml solução CaCl_2 5mM + solvente
SOLVENTE A - extração com 5 ml solução MeOH:H ₂ O Milli Q (60:40)
SOLVENTE B - extração com 5 ml solução MeOH:H ₂ O Milli Q (80:20)
SOLVENTE C - extração com 5 ml solução MeOH:H ₂ O Milli Q (20:80)

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Figura 38 – EXTRAÇÃO II

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

c) Extrações III e IV - Metodologia baseada no modelo QuEChERS (adaptado)

Essa metodologia, foi realizada utilizando os extratos previamente obtidos na Extração II, e na sequência foram realizados 2 procedimentos de extração complementares, utilizando duas formulações de solventes diferentes, denominadas A e B. A Extração III corresponde à utilização do solvente A e a extração IV com o solvente B. Cada extração foi submetida a agitação seguida de centrifugação. Todas as amostras foram feitas em triplicata. A Tabela 18 apresenta os procedimentos utilizados.

Tabela 18 - Planejamento experimental – Extrações III e IV

<i>PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL - 01/11/2019 NUPAM- UNESP</i>
<i>EXTRAÇÃO III e IV (AMOSTRA 17/07/2019)</i>
<i>CONDIÇÕES OPERACIONAIS:</i> <i>3g amostra seca (17/07/2019) + 9,0 g pérolas de porcelana</i>
<i>SOLVENTES:</i> <i>SOLVENTE A - extração com 5 ml solução CaCl_2 5 mM + 5ml água Milli Q</i> <i>SOLVENTE B - extração com 5 ml solução CaCl_2 5 mM + 5ml Metanol P.A</i>

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Ao término desse procedimento, pôde-se avaliar os resultados obtidos após as três extrações sucessivas.

d) Extração V – Metodologia baseada no modelo QuEChERS (adaptado)

Inicialmente as amostras foram fortificadas com um mix dos padrões, fármacos a serem avaliados, na concentração de 50 ppb/cada ($\mu\text{g/L}$) e posterior avaliação do ensaio de recuperação para o processo de extração utilizado, visando avaliar a eficiência do processo.

Para realização desse ensaio, foi utilizada uma metodologia de extração considerando um gradiente de solventes, buscando a extração dos compostos de acordo com seu coeficiente de solubilidade, baseado na afinidade dos mesmos com os solventes utilizados. Cada extração foi realizada conforme metodologia QuEChERS adaptada, em quadruplicata. Os resultados foram avaliados considerando as extrações separadamente e, em seguida a amostra gerada pelo conjunto das extrações avolumadas.

O detalhamento do processo de extração e a realização do ensaio, podem ser observados na Tabela 19 e Figura 39.

Tabela 19 - Planejamento experimental – EXTRAÇÃO V**PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL - 26/11/2019 NUPAM- UNESP****CONDIÇÕES OPERACIONAIS:**

3g amostra seca (17/07/2019) + 9,0 g pérolas de porcelana

GRADIENTE DE SOLVENTES

1. extração com 80% solução CaCl_2 5 mM + 20% Metanol P.A.
2. extração com 80% solução CaCl_2 5 mM + 20% Metanol P.A.
3. extração com 50% solução CaCl_2 5 mM + 50% Metanol P.A.
4. extração com 50% solução CaCl_2 5 mM + 50% Metanol P.A.
5. extração com 20% solução CaCl_2 5 mM + 80% Metanol P.A.
6. extração com 20% solução CaCl_2 5 mM + 80% Metanol P.A.

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Figura 39 – EXTRAÇÃO V

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

5.11.2 Extração VI - Metodologia de extração baseada na saturação dos compostos em água

Considerando que os procedimentos de extração realizados anteriormente não retratam as condições naturais a que o biossólido estará exposto, em caso da sua disposição na agricultura, um novo procedimento de extração foi realizado, buscando condições normalmente encontradas no ambiente, considerando a eventual exposição desse biossólido.

O procedimento experimental para extração dos fármacos no lodo seco e biossólido compostado foi baseado no princípio de saturação dos compostos em água baseado em Macedo et al. (2020).

A identificação das amostras para o preparo da extração e posterior determinação analítica dos analitos (fármacos) podem ser visualizados na Tabela 20.

Tabela 20 - Constituição e identificação das amostras

<i>AMOSTRAS</i>
<i>AMOSTRA (ETE) : ENTRADA ETE</i>
<i>AMOSTRA (LB) : LODO BRUTO</i>
<i>AMOSTRA (LD) : LODO DESIDRATADO</i>
<i>AMOSTRA 1 : COMPOSTAGEM (TEMPO ZERO) - 08/05/2017</i>
<i>AMOSTRA 2: COMPOSTAGEM - 22/05/2019</i>
<i>AMOSTRA 3: COMPOSTAGEM - 05/06/2019</i>
<i>AMOSTRA 4: COMPOSTAGEM - 19/06/2019</i>
<i>AMOSTRA 5: COMPOSTAGEM - 03/07/2019</i>
<i>AMOSTRA 6: COMPOSTAGEM - 17/07/2019</i>

Fonte: Autor, 2019.

Para a realização do processo de extração das amostras referentes ao lodo desidratado e provenientes do sistema de compostagem, inicialmente as amostras foram descongeladas e peneiradas em peneira nº6 (Mesh), abertura 3,36mm, para retirada de material grosseiro e homogeneização .

As amostras referentes ao efluente e lodo bruto foram extraídas utilizando 10ml de cada e submetidas a centrifugação por 5min a 5000 rpm, e utilizada uma alíquota 2 ml de cada amostra, não tendo sido submetidas ao processo de extração.

A Figura 40 ilustra o preparo das amostras para processo de pesagem e posterior extração dos analitos.

Figura 40 - Preparo das amostras para processo de pesagem e posterior extração dos analitos

(A) Conjunto das amostras (afluente, lodo bruto, lodo desidratado e amostras processo compostagem 01 à 06); (B) Amostra 1(08/05/2019); C.1: Amostra 2 e C.2: Amostra 2 peneirada (22/05/2019); D.1: Amostra 3 e D.2: Amostra 3 peneirada (05/06/2019); E.1: Amostra 4 e E.2: Amostra 4 peneirada (19/06/2019); F.1: Amostra 5 e F.2: Amostra 5 peneirada (03/07/2019); G.1: Amostra 6 e G.2: Amostra 6 peneirada (17/07/2019); H – Procedimento de pesagem das amostras.

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Foi pesado, aproximadamente, 4,0g da amostra sólida, transferidas para tubo de ensaio, adicionado 2,0 ml água MilliQ e devidamente fechadas. Elas foram armazenadas por 24 h, à temperatura ambiente, ao abrigo da luz para obtenção do lixiviado. Passado o período de 24 horas, as amostras foram centrifugadas em Centrífuga Hettich-Zentrifugen, modelo ROTANTA 460R por 5 minutos, 5000 rpm para obtenção do extrato. Em seguida, os extratos obtidos foram filtrados, em filtro 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 UFLC™ e espectrômetro MS-MS. O preparo das amostras para a etapa de extração dos analitos (Extração VI) pode ser visualizado na Tabela 21 e Figura 41.

Tabela 21 – Massas utilizadas no preparo das amostras para extração (VI) e determinação analítica dos analitos presentes no lodo desidratado e durante o processo de compostagem.

Massa em gramas							
AMOSTRAS/REPETIÇÕES	LODO DESIDRATADO	A1	A2	A3	A4	A5	A6
1	4,151	4,145	4,010	4,072	4,057	4,075	4,139
2	4,111	4,079	4,097	4,097	4,011	4,008	4,051
3	4,152	4,238	4,024	4,086	4,034	4,042	4,046
4	4,029	4,109	4,029	4,042	4,006	4,031	4,067
5	4,059	4,237	4,086	4,01	4,045	4,001	4,049
MÉDIA MASSA(g)	4,109	4,159	4,043	4,063	4,035	4,039	4,082

Fonte: Autor. NUPAM (2019).

Figura 41 - Preparo das amostras para extração dos analitos (Extração VI) - Metodologia de extração baseada em condições ambientais.

(a) Amostras líquidas, correspondentes ao Efluente (E) e Lodo bruto (LB); (b) e (c) Extratos (lodo desidratado e processo compostagem)

Fonte: Autor. NUPAM (2019).

Os extratos obtidos foram filtrados em filtro 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 UFLC™ e espectrômetro MS-MS, conforme Figura 42.

Figura 42 – Preparação dos extratos obtidos para quantificação analítica

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

5.12 Métodos cromatográficos

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 e melhores condições dos parâmetros para detecção de cada composto.

Os fármacos foram analisados e quantificados separadamente e em seguida, em conjunto (MIX) onde se estabeleceu as melhores condições cromatográficas para a separação e quantificação.

5.12.1 Condições experimentais – Método cromatográfico

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 Synergy™ 2.5 µm 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 22.

Tabela 22 - Condições cromatográficas para determinação dos fármacos

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

Fonte: Autor (NUPAM-UNESP)

As condições do espectrômetro de massas, utilizada na identificação e quantificação dos fármacos, foram adaptadas de vários trabalhos de literatura, utilizando o detector de massas tipo tandem, em MRM (Multiple Reaction Monitoring), permitindo a quantificação de todos os fármacos com a ionização em eletrospray em modo positivo.

5.12.2 Materiais e equipamentos para identificação e quantificação dos analitos

Para identificação e quantificação dos fármacos foi utilizado um sistema composto de cromatógrafo líquido de ultra performance UPLC™, Shimadzu, com as seguintes unidades: INJETOR: SIL-20AC HT; Controlador: CBM 20A; Degaseificador : DGU 20A^{3R}; 2 Bombas LC-20AD; Forno da coluna: CTO-20AC. Acoplado ao sistema cromatográfico, foi utilizado Espectrômetro de massas, modelo - AB SCIEX, TRIPLE QUAD™ 4500.

A Figura 43 (A) e (B) ilustram os sistemas utilizados, respectivamente.

Figura 43 - UPLCTM (A) e Espectrômetro de Massa (B)

Fonte: Autor, 2019 (NUPAM-UNESP)

5.12.2.1 Insumos para identificação e quantificação dos analitos

Os reagentes e insumos utilizados no desenvolvimento da metodologia analítica estão listados a seguir:

- Metanol P.A, marca Merck
- Ácido fórmico P.A. J.T.Baker
- Água ultra purificada: Elga-Purilab ultra
- Balões volumétricos de vidro incolor, Pyrex
- Micropipetas automáticas: Eppendorf

5.12.2.2 Reagentes e soluções para avaliação cromatográfica

A fase móvel foi preparada com solução aquosa/orgânica de água e metanol (1:1, v/v), com aditivos de ácido fórmico 1% (Ácido fórmico P.A. J.T.Baker) para o método de ionização no

modo positivo, visando a protonação das moléculas orgânicas. As espécies observadas são, portanto, denominadas espécies protonadas simbolizadas por $[M+H]^+$.

5.12.2.3 Soluções Padrão Analítico

Os padrões analíticos dos fármacos utilizados no presente estudo foram adquiridos na Sigma-Eldrich (Paracetamol, Atenolol, Sinvastatina e Ibuprofeno) os demais (Carbamazepina, Clonazepam e Fluoxetina) obtidos por meio de doação de fabricantes dos medicamentos. Para o preparo foram utilizados os seguintes materiais: balança analítica Mettler Toledo, modelo AG245, Pipeta automática Eppendorf, volume variável, balão volumétrico 10ml, marca: Pyrex.

As soluções padrão, estoque, dos fármacos em estudo foram preparadas nas concentrações de 100ppm ($\mu\text{g/ml}$) em metanol, na proporção 50:50(MeOH:H₂O). Em sequência, foram preparadas as soluções padrão intermediárias, por diluição 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 100 $\mu\text{g/ml}$ (ppm) à 25 ng/ml (ppb).

As soluções preparadas no mix foram utilizadas para o desenvolvimento das faixas lineares de trabalho e condições cromatográficas. As Figuras 44 e 45 representam o preparo das referidas soluções, descritas acima.

Figura 44 – Preparo da Solução Padrão (estoque) dos fármacos em estudo, concentração 100 $\mu\text{g/ml}$ (100ppm) - 50:50(MeOH:H₂O).

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

Figura 45 - Soluções padrão intermediárias (preparadas por diluição sucessivas da solução estoque)

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

5.13 Controle de qualidade nas determinações analíticas

A fim de assegurar a qualidade dos resultados com maior confiabilidade possível, alguns critérios foram aplicados durante a realização das análises. Vale ressaltar que todos os materiais e vidrarias utilizados nesta etapa foram destinados exclusivamente para a determinação dos ensaios, assegurando assim, ainda maior confiabilidade nas determinações, no que diz respeito a contaminação por parte de outros compostos.

O método otimizado neste trabalho, mesmo não sendo uma metodologia visando a validação, foi realizado seguindo os critérios analíticos, sugeridos pelo INMETRO (2011) e pela ANVISA (2003), tendo sido determinados: limite de detecção (LOD, do inglês Limit of Detection); limite de quantificação (LOQ, do inglês Limit of Quantification); curvas analíticas e linearidade.

a) Limite de Detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ)

O LOD (Limite de Detecção) representa a menor concentração do composto que pode ser detectada, porém não necessariamente quantificada (RIBANI et al., 2004). Já o LOQ (Limite de Quantificação) representa a menor concentração do composto que pode ser quantificada, levando em consideração um determinado procedimento experimental.

Para cada composto foi estimado o LOD e LOQ, expresso em valores de concentração, a partir da relação sinal/ruído (s/r) calculada pelo software do equipamento, sendo estabelecido um $s/n \geq 3$ para o LOD e $s/n \geq 10$ para o LOQ.

b) Curvas analíticas e linearidade

A linearidade corresponde à capacidade do método em fornecer resultados que sejam diretamente proporcionais à concentração dos analitos em estudo, dentro de uma determinada faixa de resposta (RIBANI et al., 2004).

A fim de se avaliar a linearidade das respostas instrumentais para os compostos em estudo, foram construídas curvas analíticas através de padronização externa no solvente. Esta é uma relação matemática entre o sinal e a concentração dos compostos de interesse. Sendo assim, podendo calcular o coeficiente de correlação (r), que é um parâmetro que permite estimar a qualidade da curva obtida, pois quanto mais próximo de 1,0 o valor obtido na curva, menor é a dispersão do conjunto de pontos experimentais, como também a incerteza dos coeficientes de regressão estimados.

Para avaliação do coeficiente de correlação de cada composto em estudo, cada nível de concentração foi injetado em quintuplicata no cromatógrafo UPLCTM - Shimatzu, e com o auxílio do Software foi possível analisar a linearidade observando os dados de coeficiente de correlação linear (r).

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Escolha dos analitos (Fármacos)

Dê acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi divulgado em dezembro/2017, um relatório completo com os dados de comercialização de remédios em todo o país durante o ano de 2016. Para atualização dos dados foi avaliado o relatório atual, o qual corresponde aos dados referentes aos anos 2019/2020 podendo ser visualizados conforme apresentado nas Tabelas 5 e 6, páginas 59 e 60.

Para o presente estudo foram selecionados os seguintes fármacos: Atenolol, Carbamazepina, Paracetamol, Clonazepam, Ibuprofeno, Sinvastatina e Fluoxetina, em continuidade aos estudos realizados por Guedes (2015), subitem 4.10, páginas 54 e 55. As respectivas fórmulas estruturais podem ser visualizadas na Figura 46.

Figura 46 - Fórmulas estruturais dos fármacos selecionados para o estudo.

6.2 Caracterização dos fármacos selecionados

Os fármacos selecionados foram avaliados com base nas propriedades farmacológicas, propriedades físico-químicas e ecotoxicidade.

Com o objetivo de apresentar dados sobre as propriedades farmacológicas e aspectos relacionados à farmacocinética dos fármacos em estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica acerca do tema, em diversas bases de dados científicas e material específico sobre farmacologia.

Para a avaliação das propriedades físico-química e ecotoxicidade foi utilizado o modelo QSAR¹⁷ (OECD). Esses modelos geralmente são gerados a partir de três componentes: (i) conjunto de dados de atividade relacionada a grupo de substâncias, geralmente obtido experimentalmente; (ii) conjunto de dados de propriedades relacionadas à estrutura ou critérios estruturais de um mesmo grupo de compostos químicos, e (iii) medida da relação entre as duas anteriores, obtida por tratamento estatístico.

A Tabela 23 apresenta a compilação dos resultados obtidos para os fármacos avaliados, de acordo com a indicação terapêutica e dados obtidos pelo modelo QSAR.

Tabela 23 - Princípios ativos (fármacos) selecionados para o estudo, indicação terapêutica e propriedades físico-químicas.

Princípio Ativo CAS	CAS	Indicação terapêutica	Massa Molar (g/mol)	Log Kow	pka	Solubilidade em água (ppm)	Pressão de vapor (25 °C e mmHg)
Ibuprofeno	15687-27-1	Analgésico /Anti- inflamatório	206,29	3,79	5,2	21	4,74 x10 ⁻⁵
Clonazepan	1622-61-3	Anticonvulsivante	315,7	2,53	1,5	100	7,31x10 ⁻¹¹
Sinvastatina	79902-63-9	Doenças cardiovasculares	418,58	4,68	12,2	0,03	4,23 x10 ⁻¹²
Paracetamol	103-90-2	Analgésico /Anti- inflamatório	151,15	0,46	9,4	14.000	6,29 x10 ⁻⁵
Atenolol	29122-68-7	Doenças cardiovasculares	266,34	0,16	9,6	13.300	n.r.
Carbamazepina	298-46-4	Antiepilético	236,27	2,30	13,9	112	1,84 x10 ⁻⁷
Fluoxetina	54910-89-3	Antidepressivo	309,33	3,82	9,8	60,28	2,52 x10 ⁻⁵

n.r = não reportado

Fonte: Autor, 2019.

¹⁷ <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm>

As propriedades farmacológicas, dados obtidos pelo programa QSAR, os prováveis compartimentos e a respectiva extensão de sua distribuição, dos fármacos em estudo estão apresentados a seguir.

6.2.1 Ibuprofeno – Propriedades farmacológicas^{18, 19}, físico-químicas e ecotoxicológica

O ibuprofeno, ácido 2- (4-isobutilfenil) propiônico, pertence à classe dos antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) e foi descoberto pelo Dr. Stewart Adams em 1961. Foi comercializado pela primeira vez em 1969 no Reino Unido e em 1974 no Estados Unidos, sendo um dos medicamentos mais comumente usados no mundo, não sendo necessária prescrição médica na maioria dos países.

As formulações de dosagem típicas incluem cápsula oral, suspensão oral, comprimido oral, comprimido para mastigar, solução intravenosa, gel tópico e kit de combinação. A recomendação com a administração oral geralmente é consumir o medicamento com alimentos ou leite em adultos e crianças (GOODMAN & GILMAN, 2003).

6.2.1.1 Características Farmacológicas

O ibuprofeno é comumente utilizado como analgésico, antipirético e antiinflamatório em condições como osteoartrite, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e condições músculo-esqueléticas com dor aguda.

O principal mecanismo do ibuprofeno, um antiinflamatório não esteroide (AINE), é por meio da inibição dos precursores da prostaglandina.

¹⁸ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Ibuprofen. 2018 Apr 16. PMID: 31643184.

¹⁹ ERSHAD M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity. 2021 Feb 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls , Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30252334.

6.2.1.2 *Farmacocinética*

a) Absorção

O ibuprofeno é rapidamente absorvido após a administração oral e as concentrações plasmáticas máximas são observadas depois de 15-30 minutos. A meia-vida do fármaco no plasma é de cerca 2 horas.

b) Distribuição

É um fármaco que apresenta uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas e à albumina em concentrações terapêuticas, superior a 99%. O ibuprofeno penetra lentamente nos espaços sinoviais, onde pode permanecer em concentrações mais elevadas à medida que os níveis plasmáticos declinam. A sua elevada ligação às proteínas plasmáticas permite que o fármaco, quando administrado por via oral, seja absorvido, praticamente, na sua totalidade no trato intestinal e com uma biodisponibilidade próxima de 100% . Em animais de laboratório, o ibuprofeno e seus metabólitos atravessam facilmente a placenta. (GOODMAN & GILMAN, 2003)

c) Metabolismo

O ibuprofeno sofre metabolização oxidativa hepática por ação da isoenzima CYP2C9. Foram identificados quatro metabólitos de Fase I²⁰ na urina: o 1-hidroxi-ibuprofeno, o 2-hidroxiibuprofeno, o 3-hidroxi-ibuprofeno e o carboxi-ibuprofeno. Uma outra via metabólica, em menor quantidade é a conjugação com o ácido glucurónico.

d) Eliminação

Após a administração, cerca de 90% da dose terapêutica é excretada com a urina e fezes, na forma de uma mistura do composto original livre inalterado e metabólitos. Todos os metabólitos identificados são farmacologicamente inativos (Almeida, 2009). Assim sendo, do ibuprofeno

²⁰ As reações de Fase I tem por objetivo exibir ou inserir grupos funcionais que produzem mais metabólitos polares e hidrossolúveis, que são menos ativos. As reações de oxidação são as mais comuns, ocorrendo também reações de redução e hidrólise.

ingerido apenas cerca de 15% é excretado na forma inalterada, sendo 43% metabolizado em carboxi-ibuprofeno e 26% em 2-hidroxiibuprofeno. Apesar de o carboxi-ibuprofeno ser o mais excretado, este é mais facilmente biodegradado, e por isso, o 2-hidroxi-ibuprofeno é o mais persistente no ambiente.

6.2.1.3 Efeitos adversos

O sangramento gastrointestinal é um efeito adverso bem conhecido do uso de ibuprofeno e pode causar gastrite, ulceração, hemorragia ou perfuração.

A função renal diminuída também é uma preocupação com o uso de ibuprofeno, com um estudo de vigilância recente mostrando AINEs com propriedades nefrotóxicas, mesmo em pacientes sem déficit na função renal.

6.2.1.4 Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 47 e Tabelas 24 e 25 (extraídas e adaptadas modelo QSAR).

Figura 47 - Fórmula estrutural Ibuprofeno

(Nomenclatura IUPAC: Ácido 2(p-isobutilfenil) propiónico.

Tabela 24 - Caracterização e propriedades físico-químicas do Ibuprofeno

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	15687-27-1
<i>Fórmula molecular</i>	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
<i>Massa Molar</i>	206,29 g/mol
<i>log Kow</i>	3,79
<i>pKa</i>	5,2
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	21 mg/L
<i>Pressão de vapor (25°C)</i>	4,74x10 ⁻⁵ mmHg

Tabela 25 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Ibuprofeno (Orgânicos neutros)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe *</i>	96 h	CL50	41,56	5
<i>Daphnia *</i>	48h	CL50	27,85	5
<i>Algas verdes*</i>	96h	CE50	41,13	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	4,94	8
<i>Daphnia</i>		CENO	4,31	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	15,57	8
<i>Peixe (s.w) *</i>	96 h	CL50	52,89	5
<i>Mysid</i>	96 h	CL50	11,67	5
<i>Peixe (s.w)</i>		CENO	17,16	8
<i>Mysid</i>		CENO	0,59	8
<i>Minhoca *</i>	14 dias	CL50	2.337,37	6

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

*Em relação ao fármaco avaliado, os mesmos podem não ser solúveis o suficiente para medir os níveis de efeitos previstos. Se os níveis de efeito excederem 10 vezes a solubilidade em água, normalmente nenhum efeito dessa saturação será reportado.

6.2.2 Clonazepam – Propriedades farmacológicas, físico-químicas e ecotoxicológica

Os benzodiazepínicos são uma grande classe de medicamentos que têm vários usos clínicos, incluindo terapia de ansiedade, insônia, espasmo muscular, abstinência de álcool e convulsões. Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos resultam de sua interação com o sistema nervoso central, sendo seus efeitos sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e atividade anticonvulsivante. Em altas doses, quando administrados por via intravenosa, os benzodiazepínicos também podem causar vasodilatação coronariana e bloqueio neuromuscular. Acredita-se que os efeitos dos benzodiazepínicos no Sistema Nervoso Central (SNC) sejam mediados pela ativação dos receptores GABA A (Ácido gama-aminobutírico) e modulação de sua inibição da neurotransmissão.

Os benzodiazepínicos em uso atualmente, com sua marca inicial e ano de aprovação, incluem alprazolam (Xanax, 1981), clordiazepóxido (Librium, 1960), clonazepam (Klonopin, 1997), clorazepato (Tranxene, 1972), diazepam (Valium, 1963), estazolam (ProSom, 1990), flurazepam (Dalmane, 1970), lorazepam (Ativan, 1977), midazolam (Versed, 1985), oxazepam (Serax, 1965), quazepam (Doral, 1985), temazepam (Restoril, 1981), triazolam (Halcion, 1982) e, mais recentemente, clobazam (2011). Todos os benzodiazepínicos compartilham atividade e efeitos clínicos semelhantes, mas a variabilidade na dosagem, farmacocinética, rapidez de captação e meia-vida os tornam mais adequados para uma ou outra dessas indicações (BASIT, 2021).

6.2.2.1 *Características farmacológicas*^{21, 22}

O clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. É um benzodiazepínico de alta potência e ação prolongada, se comporta como um agonista do receptor GABA-A. Ele também tem atividade serotoninérgica, aumentando a síntese de serotonina. É aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de convulsões e transtornos do pânico.

Suas principais indicações são para tratamento agudo da epilepsia e tratamento agudo do estado de mal epilético não convulsivo (crises parciais complexas ou crises de ausência). Também é muito eficaz no controle das convulsões motoras menores da infância, particularmente ausências do pequeno mal, síndrome de Lennox-Gastaut²³ e espasmo infantil.

²¹ http://www.furp.sp.gov.br/arquivos/produtos/bulas/profissional/81/CLONAZEPAM_BPROF_01062017.pdf

²² <https://www.bulas.med.br/p/detalhamento-das-bulas/1124569/farmacocinetica+rivotril.htm>

²³ A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é a mais comum das encefalopatias epiléticas intratáveis da infância, corresponde a 5% das epilepsias infantis, e caracteriza-se por retardo mental progressivo em 80% dos casos, crises de múltiplos tipos, predominando as crises tônicas em 94% das crianças, ausências atípicas em 80%, crises atônicas em 43% e estado de mal epilético em 60% associadas, em todos os pacientes.

6.2.2.2 *Farmacocinética*

a) Absorção

O clonazepam tem rápida absorção após administração oral. A concentração plasmática máxima é atingida dentro de uma a quatro horas após a administração e é aproximadamente 85% ligada às proteínas plasmáticas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. O clonazepam é altamente metabolizado pelo citocromo P-450 do fígado, em particular pelo CYP3A, de forma dose-dependente. A biodisponibilidade absoluta é 90%.

b) Distribuição

O clonazepam distribui-se rapidamente a vários órgãos e tecidos corporais, com captação preferencial pelas estruturas cerebrais. A meia-vida de distribuição é aproximadamente 0,5 – 1 hora. A ligação às proteínas plasmáticas de clonazepam é entre 82% e 86%. O clonazepam atravessa a barreira placentária, podendo-se presumir que passe ao leite materno.

c) Metabolismo

O clonazepam é eliminado por biotransformação, com a eliminação subsequente de metabólitos na urina e bile. A biotransformação ocorre, principalmente, pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino. O principal metabólito é o 7-amino-clonazepam, que tem apresentado apenas discreta atividade anticonvulsivante. Foram também identificados quatro outros metabólitos que estão presentes em proporção muito pequena: o produto pode ser acetilado para formar 7-acetamido-clonazepam ou glucuronizado. O 7-acetamido-clonazepam e o 7-amino-clonazepam podem ser adicionalmente oxidados e conjugados. Os citocromos P-450 da família 3A desempenham importante papel no metabolismo de clonazepam, particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos. Os metabólitos estão presentes na urina sob a forma livre e como componentes conjugados (glucuronídeo e sulfato).

d) Eliminação

A meia-vida de eliminação da fase terminal está entre 20 e 60 horas. Dentro de 4 a 10 dias, 50-70% de uma dose oral de clonazepam são excretados pela urina e 10-30% nas fezes, quase exclusivamente sob forma de metabólitos livres ou conjugados. Menos de 2% de clonazepam inalterado aparece na urina. Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose independente. Em voluntários participantes de estudos com dose múltipla, as concentrações plasmáticas de clonazepam são proporcionais à dose.

6.2.2.3 *Efeitos adversos*

a) Efeitos colaterais comuns

Mais comumente, o uso de clonazepam está associado a letargia, fadiga, sedação, sonolência e comprometimento motor (comprometimento da coordenação, comprometimento do equilíbrio, tontura).

b) Efeitos colaterais ocasionais

Efeitos adversos ocasionais incluem alterações de personalidade, distúrbios comportamentais, ataxia, aumento da frequência de convulsões, trombocitopenia e disforia.

c) Gravidez

O clonazepam é um medicamento de classe D (evidência positiva de risco fetal, mas os benefícios podem superar os riscos), e ligações com algumas malformações faciais e cardíacas do feto humano. No entanto, os dados são ambíguos. O uso de clonazepam no final da gravidez pode levar à síndrome do bebê mole ou sintomas graves de abstinência no recém-nascido, que podem incluir hipotonia, cianose, crises de apnéia e respostas metabólicas prejudicadas ao estresse pelo frio. O clonazepam só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios clínicos forem superiores aos riscos clínicos para o feto.

d) Lactação

O clonazepam é excretado no leite materno, embora não em quantidade significativa. Mas para o recém-nascido prematuro ou aqueles expostos durante a gravidez, pode causar problemas porque a via pela qual ele sofre metabolismo é geralmente prejudicada em recém-nascidos. Portanto, esses neonatos devem ser monitorados para o desenvolvimento de sintomas e, idealmente, as pacientes devem ser orientadas a não usar clonazepam se estiverem amamentando.

6.2.2.4 *Contra-indicações*²⁴

- Glaucoma de ângulo estreito

O clonazepam, sendo um medicamento BZD, é geralmente contra-indicado no glaucoma agudo de ângulo fechado. Teoricamente, esses agentes podem induzir o relaxamento da íris e ter uma atividade anticolinérgica leve, que pode precipitar um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado.

- Doença Hepática Significativa

O fígado metaboliza extensivamente o clonazepam. No caso de doença hepática, diminui a oxidação dos benzodiazepínicos, o que leva ao acúmulo da droga e resulta em sedação excessiva e depressão respiratória.

- Descontinuação abrupta e tolerância

A retirada abrupta de clonazepam deve ser evitada, em particular em pacientes em terapia de alta dose de longo prazo para um distúrbio convulsivo ou outras condições. Como pode resultar

²⁴ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Benzodiazepines. 2017 Jan 24. PMID

em estado de mal epiléptico e sintomas de abstinência. Os sintomas de abstinência incluem ansiedade, irritabilidade, insônia, tremores, dor de cabeça, depressão, sudorese, confusão, alucinações e convulsões. O uso de longo prazo também leva ao desenvolvimento de tolerância, especialmente às suas propriedades anticonvulsivantes, que podem precipitar uma convulsão.

- Compromisso Respiratório

Pacientes com função respiratória comprometida, como casos de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), apnéia obstrutiva do sono, etc., devem tomar clonazepam com extrema cautela. Aumenta significativamente o risco de depressão respiratória. Também causa hipersalivação, podendo agravar as condições em que os pacientes têm dificuldade em lidar com as secreções.

- Desempenho cognitivo e motor prejudicado

Devido ao seu efeito potencial de depressão do SNC, o clonazepam pode prejudicar o julgamento, o pensamento e as habilidades motoras. Os pacientes devem ser advertidos contra o uso de maquinaria pesada, direção ou qualquer outra atividade que requeira habilidades motoras mais elevadas. Deve ser prescrito com cuidado em pacientes com distúrbios neuromusculares, como parkinsonismo, miastenia gravis, pois pode agravar sua condição e em idosos, pois aumenta muito o risco de quedas devido ao mau controle motor.

- Comportamento Suicida

O clonazepam está associado a um risco aumentado de comportamento e pensamento suicida. Portanto, os pacientes e seus cuidadores devem ser alertados para procurar quaisquer sintomas de agravamento da depressão, mudanças de humor ou comportamento, ou ideação suicida.

- Uso de álcool

Os pacientes devem ser fortemente advertidos contra o uso de clonazepam e álcool concomitantemente, uma vez que ambos são depressores do SNC e seu efeito cumulativo pode resultar em sedação, depressão respiratória grave, pressão arterial baixa e morte.

As consequências graves com o uso de clonazepam sozinho são raras, mas a toxicidade aumenta significativamente se outros depressores do SNC, como opióides, etanol, barbitúricos, etc., forem co-administrados.

6.2.2.5 Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 48 e Tabelas 26 e 27 (adaptadas modelo QSAR).

Figura 48 - Fórmula estrutural Clonazepam

(Nomenclatura IUPAC: 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one)

Tabela 26 - Caracterização e propriedades físico-químicas do Clonazepam

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	1622-61-3
<i>Fórmula molecular</i>	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃
<i>Massa Molar</i>	315,7 g/mol
<i>log K_{ow}</i>	2,53
<i>pKa1</i>	1,5
<i>pKa2</i>	10,5
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	100 mg/L
<i>Pressão de vapor (25°C)</i>	7,31x10 ⁻¹¹ mmHg

Tabela 27 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Clonazepan

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Algas verdes</i>	96h	CENO	4,04	8
<i>Peixe (s.w)</i>	96 h	CL50	34,96	5
<i>Mysid (s.w)</i>	96 h	CL50	2,61	5
<i>Peixe (s.w)</i>		CENO	0,18	8
<i>Minhoca*</i>	14 dias	CL50	755,87	6

CE50 - Concentração efetiva média

CL50 - Concentração letal média

CENO – Concentração de efeito não observado.

*Em relação ao fármaco avaliado, os mesmos podem não ser solúveis o suficiente para medir os níveis de efeitos previstos. Se os níveis de efeito excederem 10 vezes a solubilidade em água, normalmente nenhum efeito dessa saturação será reportado.

6.2.3 Sinvastatina – Propriedades farmacológicas^{25, 26}, físico-químicas e ecotoxicológica

A sinvastatina é um inibidor oral da enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) indicado como adjuvante da dieta. É um derivado semissintético da lovastatina, a primeira estatina aprovada pelo FDA. A sinvastatina ajuda a diminuir a produção de colesterol (estatina) e a reduzir as complicações associadas à dislipidemia. Altas concentrações de colesterol LDL podem levar a danos nas artérias, podendo levar a complicações cardíacas e

A sinvastatina está disponível em formas genéricas e sob o nome comercial de Zocor em comprimidos de 5, 10, 20, 40 e 80 mg, também disponível como uma combinação fixa com a ezetimiba sob a marca Vytorin. Até 5% dos pacientes que tomam sinvastatina cronicamente podem apresentar pequenas elevações na ALT (Alanina aminotransferase), enzima encontrada no sangue que é elevada com lesão hepática. Este é o indicador mais sensível de lesão hepática.

A latência normal para o início dos sintomas da doença hepática varia de uma semana a até 3 anos, mas a maioria dos casos tem uma latência de 1 a 6 meses. O padrão de lesão é variável, padrões hepatocelulares, colestáticos ou mistos já foram descritos. Porém, em vista do amplo

²⁵ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Simvastatin. 2017 Aug 5. PMID: 31644029.

²⁶ <https://www.bulas.med.br/p/detalhamento-das-bulas/1218034/farmacocinetica+sinvastatina.htm>

uso da sinvastatina, a lesão hepática clinicamente aparente é extremamente rara e estima-se que ocorra em 1 por 100.000 pacientes-ano de exposição.

A causa da lesão hepática pela sinvastatina é desconhecida. A sinvastatina é metabolizada até certo ponto no fígado (via CYP 3A4) e é excretada na bile. As elevações leves e autolimitadas de ALT são provavelmente devido a um intermediário tóxico do metabolismo da droga e a reversão dessas elevações devido à adaptação. Os medicamentos que inibem a atividade do citocromo P450 (como a ciclosporina, cetoconazol, diltiazem, ciprofloxacina ou amiodarona) podem causar aumentos nos níveis de sinvastatina e potencializar sua toxicidade hepática ou muscular. A lesão hepática peculiar e clinicamente aparente associada à sinvastatina pode ser devida à falha de adaptação.

6.2.3.1 Características Farmacológicas

A biossíntese desta molécula consiste em uma via de múltiplas etapas. A etapa de limitação de velocidade nesta via envolve a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase. Usando acetil-CoA como substrato, o ácido mevalônico é formado e as reações subsequentes levam à formação de colesterol. A sinvastatina atua na etapa limitadora da velocidade e atua como um inibidor da HMG-CoA redutase, levando, conseqüentemente, à diminuição das concentrações de colesterol.

As estatinas também possuem propriedades adicionais, além de sua capacidade de reduzir as concentrações de colesterol. Isso inclui a inibição da agregação plaquetária, redução da inflamação no local da placa aterosclerótica e melhora da função endotelial. Essas propriedades são comumente aproveitadas ao se prescrever terapia com estatinas para indivíduos com níveis normais de colesterol.

Estudos mostram que o início precoce da terapia com estatinas reduziu a incidência de eventos cardiovasculares, levando à redução da mortalidade (TALREJA, 2021)

6.2.3.2 Farmacocinética

a) Absorção

Após a ingestão oral, a Sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada ao seu correspondente β -hidroxiácido, metabólito inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. O pico de concentração plasmática da Sinvastatina e de seus metabólitos é atingido cerca de 1,3 a 2,4 horas após a administração.

b) Distribuição

Em estudos com animais, após doses orais, a Sinvastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado, onde atingiu concentrações substancialmente mais altas do que em outros tecidos não-alvo. A Sinvastatina é extensivamente extraída na primeira passagem pelo fígado, que é seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga na bile. Como consequência da alta taxa de extração hepática de Sinvastatina (cerca de 60%), a disponibilidade da droga na circulação é geralmente baixa.

A exposição sistêmica do homem à forma ativa da Sinvastatina é inferior a 5% da dose oral. Destes, 95% estão ligados às proteínas plasmáticas, assim como seu metabólito β -hidroxiácido. Estudos em animais não têm demonstrado a capacidade da Sinvastatina atravessar as barreiras hemato-encefálica e placentária.

c) Metabolismo

O principal metabólito ativo da Sinvastatina presente no plasma humano é o β -hidroxiácido e seus derivados 6'-hidroxi, 6'-hidrometil e 6'-exometileno.

d) Eliminação

Após a ingestão oral, as principais vias de eliminação são urina, fezes e bile.

6.2.3.3 *Efeitos adversos*

Os efeitos adversos comuns incluem dor de cabeça, mialgia, dor abdominal, constipação e infecções respiratórias superiores. Causas mais raras, porém, mais graves, incluem efeitos cardiovasculares, como fibrilação atrial, anormalidades hepáticas, incluindo hepatite colestática, elevação maior que 3 vezes nas transaminases, icterícia e insuficiência hepática potencial. Os efeitos musculoesqueléticos adversos incluem um aumento maior que três vezes nos níveis de creatina fosfoquinase (CPK), rabdomiólise e síndrome compartimental na parte inferior das pernas.

São necessários ajustes de dose com a sinvastatina quando administrada concomitantemente com certa farmacoterapia. Os ajustes na força da sinvastatina reduzem as toxicidades potenciais associadas às estatinas, incluindo fadiga e miopatia.

As concentrações do fármaco e, conseqüentemente, a incidência e gravidade dos efeitos adversos, aumentam significativamente quando coadministrados com inibidores do CYP3A4. Os medicamentos administrados concomitantemente com a sinvastatina devem ser avaliados quanto a potenciais interações medicamentosas para minimizar o risco de efeitos adversos.

Inibidores potentes do CYP3A4 (claritromicina, inibidores da protease do HIV, ciclosporina)

Sinvastatina é contra-indicada:

- Verapamil, Diltiazem, Dronedarona - dose máxima é sinvastatina 10 mg
- Amiodarona, Amlodipina, Ranolazina - dose máxima é sinvastatina 20 mg

6.2.3.4 *Contra-indicações*

Os pacientes contra-indicados à farmacoterapia com sinvastatina incluem aqueles que têm doença hepática ativa, incluindo aqueles que apresentam elevação das enzimas hepáticas, gravidez e mulheres que podem engravidar ou amamentar. O uso concomitante com certos medicamentos (inibidores do CYP3A4) também é uma contra-indicação com a sinvastatina, e os perfis dos medicamentos devem ser revisados cuidadosamente antes do início.

6.2.3.5 Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 49 e Tabelas 28 e 29 (adaptado modelo QSAR).

Figura 49 - Fórmula estrutural Sinvastatina

(Nomenclatura IUPAC:) [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl] 2,2-dimethylbutanoate

Tabela 28 - Caracterização e propriedades físico-químicas do Sinvastatina

<i>Propriedades</i>	
Número CAS	79902-63-9
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₈ O ₅
Massa Molar	418,58 g/mol
log Kow	4,68
pKa	12,2
Solubilidade em água (25°C)	0,03 mg/L
Pressão de vapor (25°C)	4,23x10 ⁻¹² mmHg

Tabela 29 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Sinvastatina (Ésteres)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração</i> (mg/L)	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i> *	96 h	CL50	0,76	5
<i>Daphnia</i> *	48h	CL50	1,13	5
<i>Algas verdes</i> *	96h	CE50	0,29	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	0,03	8
<i>Daphnia</i> *		CENO	0,31	8
<i>Algas verdes</i> *		CENO	0,21	8
<i>Peixe (s.w)</i> *	96 h	CL50	0,96	5

Tabela 30 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Sinvastatina (Ésteres) - (continuação)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração</i> (mg/L)	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Mysid</i> *	96 h	CL50	0,2	5
<i>Peixe (s.w)</i>		CENO	0,24	8
<i>Mysid (s.w)</i> *		CENO	0,02	8
<i>Minhoca</i> *	14 dias	CL50	510,21	6

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

*Em relação ao fármaco avaliado, os mesmos podem não ser solúveis o suficiente para medir os níveis de efeitos previstos. Se os níveis de efeito excederem 10 vezes a solubilidade em água, normalmente nenhum efeito dessa saturação será reportado.

6.2.4 Paracetamol (Acetaminofen) – Propriedades farmacológicas^{27, 28}, físico-químicas e ecotoxicológica

Os opioides são uma grande classe de medicamentos relacionados em estrutura aos alcalóides naturais das plantas encontrados no ópio, derivados da resina da papoula do ópio, *Papaver somniferum*. Os alcalóides naturais também são chamados de opiáceos e incluem morfina e codeína. Derivados sintéticos incluem heroína, fentanil, hidromorfona, metadona, buprenorfina e outros.

Os opioides têm uma variedade de efeitos clínicos, mas são predominantemente conhecidos e usados por seus profundos efeitos analgésicos altamente potentes e eficazes, mas a maioria tem alto potencial para dependência e abuso. Outros efeitos frequentemente associados à analgesia com opiáceos incluem euforia, mudanças de humor, sonolência e turvação mental. No entanto, a característica distintiva da analgesia induzida pelos opioides é a perda de consciência. A dor é frequentemente descrita como menos intensa, mas ainda está presente, embora seja mais bem tolerada. Assim, os opioides não diminuem nem tratam a causa do estímulo doloroso, mas diminuem sua percepção.

²⁷ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Opioids. 2020 Nov 24. PMID: 31643200.

²⁸ <https://www.bulas.med.br/p/detalhamento-das-bulas/1187419/farmacocinetica+paracetamol.htm>

6.2.4.1 *Características Farmacológicas*

Os opióides agem por engajamento de receptores específicos da superfície celular; os receptores opiáceos, que são designados μ [mu], κ [kappa] e δ [delta]. Esses receptores são encontrados predominantemente no sistema nervoso central, cérebro e coluna vertebral, mas também estão presentes em células mononucleares vasculares, cardíacas, pulmonares, intestinais e até mesmo periféricas. O envolvimento dos receptores opiáceos gera uma série de sinais intracelulares, incluindo inibição da adenilato ciclase, diminuição da abertura dos canais de cálcio, aumento das correntes de potássio e ativação da proteína quinase C (PKC). O principal efeito dessas vias é a redução da excitabilidade celular e da neurotransmissão. Os ligantes naturais para os receptores opióides são os chamados peptídeos opióides endógenos, como as encefalinas, endorfinas e endomorfina.

Os opioides podem ser classificados em subclasses com base em sua estrutura química como alcalóides do ópio (opiáceos: codeína, morfina), derivados semissintéticos dos alcalóides naturais (hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, buprenorfina) e várias classes de opioides sintéticos, como os anilopiperidinas (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil), derivados de difenilpropilamina (propoxifeno, dextropropoxifeno, metadona, difenoxilato, loperamida) e outros (pentazocina, butorfanol, nalbufina, levorfona, nádralmamol, nalbufina, levorfona e nádralmamol, nalbofenol e námamolmolmol-monol, nalbuphine, nmadolphone e traxalmidol).

Uma classificação informal, com base em seu uso principal, como anestesia (fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil), dor intensa (morfina, hidromorfona, levorfanol, meperidina), dor aguda ou crônica moderada a grave (fentanil transdérmico ou transbucal, codeína, oxicodona, hidrocodona, levorfanol, metadona), diarreia (loperamida, difenoxilato) e tosse (codeína, hidrocodona). Finalmente, os opióides podem ser categorizados com base em sua ação como agonistas completos, agonistas parciais ou agonistas / antagonistas mistos e antagonistas de receptores opióides.

Os antagonistas dos receptores opióides são usados para reverter os efeitos dos opióides e são inestimáveis no tratamento da sobredosagem de opióides (naloxona, naltrexona, nalmefeno).

Em doses fisiológicas de alívio da dor, os opióides não foram implicados em causar lesão hepática clinicamente aparente, insuficiência hepática aguda, hepatite crônica ou síndrome do desaparecimento do ducto biliar. No entanto, overdoses de opioides mais potentes foram associadas a casos de lesão hepática aguda, geralmente com um início precipitado e padrão de toxicidade aguda com elevações marcantes nos níveis séricos de aminotransferase e início precoce de sinais de insuficiência hepática. Esta síndrome foi mais bem caracterizada após overdose ou abuso de buprenorfina, mas provavelmente ocorre com outras pessoas. É possível que os opioides implicados não sejam diretamente tóxicos para o fígado, mas causem lesão hepática isquêmica devido à insuficiência respiratória, colapso cardiovascular, choque e anóxia que podem ocorrer com sobredosagem grave de opióides. A síndrome clínica assemelha-se à necrose hepática aguda e à insuficiência hepática, mas é rapidamente reversível e raramente é a principal causa de morte por sobredosagem.

6.2.4.2 *Farmacocinética*

a) Absorção

Após a administração oral, a absorção do paracetamol no trato gastrointestinal é rápida e praticamente total. A administração de paracetamol conjuntamente com alimentos retarda a absorção do fármaco.

b) Distribuição

O paracetamol atravessa a barreira hematoencefálica e placentária, é encontrado no leite materno em concentrações de 10-15 µg/ml, após uma a duas horas da ingestão de uma dose de 650 mg de paracetamol.

A ligação a proteínas não é significativa em concentrações plasmáticas abaixo de 60mcg/ml e pode apresentar níveis moderados (20-50%) em concentrações tóxicas.

c) Metabolismo

O paracetamol é metabolizado principalmente no fígado (90-95%), por conjugação com ácido glucurônico, ácido sulfúrico e cisteína.

A meia-vida sérica da fase terminal em humanos é de 1 a 4 horas, não é alterada em casos de insuficiência renal mas pode ser prolongada na superdosagem aguda. A meia-vida sérica é ligeiramente mais longa em neonatos, em hepatopatas e no idoso. A meia-vida do paracetamol no leite materno é de 1,35 a 3,5 horas.

d) Eliminação

Cerca de 90% de uma dose terapêutica são excretados na urina em 24 horas. Do material excretado, 1 a 4% é o paracetamol inalterado, 20-30% são metabólitos conjugados com sulfato e 40-60% metabólitos conjugados com ácido glucurônico.

6.2.4.3 *Efeitos adversos*

A maioria dos opioides tem efeitos e efeitos colaterais semelhantes, embora as diferenças farmacocinéticas, a distribuição nos tecidos e a especificidade do tipo de receptor provavelmente sejam responsáveis pela variação nos efeitos dos vários derivados sintéticos e semissintéticos da morfina. A morfina é considerada o protótipo do opiáceo, contra o qual outros agentes são avaliados por seus efeitos analgésicos, bem como pelos efeitos colaterais adversos.

Uma forma especial de lesão hepática associada ao uso de opióides ocorre com suas combinações fixas de drogas com paracetamol. Essas combinações são comumente usadas para dor moderada a moderadamente intensa e podem levar ao abuso. Se tomadas com muita frequência, as doses de paracetamol podem atingir níveis tóxicos, principalmente com o uso excessivo por vários dias devido à desnutrição, abuso de álcool ou doenças intercorrentes. Esses outros estresses podem reduzir os níveis de glutatona hepática e predispor à hepatotoxicidade do paracetamol. Devido ao seu potencial de hepatotoxicidade, as combinações de opióides nas

quais a dose de paracetamol é superior a 325 mg por comprimido ou cápsula foram descontinuadas.

Outros efeitos dos opióides incluem depressão respiratória, diminuição da motilidade gastrointestinal, sedação, náuseas, vômitos, prisão de ventre e distensão intestinal, também apresentam efeitos cardiovasculares diretos, diminuindo a pressão arterial, causando vasodilatação e diminuindo o trabalho cardíaco.

6.2.4.4 Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 50 e Tabelas 31 à 34 (adaptado modelo QSAR).

Figura 50 - Fórmula estrutural Paracetamol.

(Nomenclatura IUPAC: N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide, N-(4-hydroxyphenyl) acetamide)

Tabela 31 - Caracterização e propriedades físico-químicas do Paracetamol (Acetaminofen)

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	103-90-2
<i>Fórmula molecular</i>	C ₈ H ₉ NO ₂
<i>Massa Molar</i>	151,15 g/mol
<i>log Kow</i>	0,49
<i>pKa</i>	9,38
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	14000 mg/L
<i>Pressão de vapor (25°C)</i>	6,29x10 ⁻⁵ mmHg

Tabela 32 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Paracetamol (Fenol)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	319,6	7
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	63,33	7
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	26,35	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	26,53	8
<i>Daphnia</i>		CENO	5,12	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	37,03	8
<i>Peixe (s.w)</i>	96 h	CL50	530,19	7
<i>Mysid (s.w)</i>	96 h	CL50	101,43	7
<i>Algas verdes (s.w)</i>		CL50	8792,14	6,4
<i>Lemna gibba</i>	7 dias	CL50	597,96	6,4

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

Tabela 33 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Paracetamol (Amida)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	948,02	5
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	1198,33	5
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	61,21	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	5,79	8
<i>Daphnia</i>		CENO	104,93	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	18,19	8
<i>Peixe (s.w)</i>	96 h	CL50	678,32	5
<i>Mysid (s.w)</i>	96 h	CL50	24,84	5
<i>Mysid (s.w)</i>		CENO	13,07	8
<i>Minhoca</i>	14 dias	CL50	831,53	6

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

Tabela 34 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Paracetamol (Fenolamina)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	15,47	7
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	0,87	7
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	2,22	6,4
<i>Peixe *</i>		CENO	0,12	8
<i>Daphnia</i>		CENO	0,19	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	0,35	8

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

* O valor da toxicidade foi estimado através da aplicação de ensaio de toxicidade aguda e crônica, utilizando métodos delineados no documento de Metodologia ECOSAR.

6.2.5 Atenolol – Propriedades farmacológicas²⁹, físico-químicas e ecotoxicológica

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (beta-bloqueadores) são uma família de agentes amplamente utilizados para tratar hipertensão, angina de peito e arritmias cardíacas. Os beta-bloqueadores também são usados para a profilaxia da enxaqueca, para tratar a ansiedade, para prevenir o tremor essencial e para bloquear os efeitos colaterais do hipertireoidismo. Beta-bloqueadores não específicos também são recomendados para o tratamento da hipertensão portal em pacientes com cirrose.

Os beta-bloqueadores atuam competindo com os agonistas β -adrenérgicos (como a epinefrina e a norepinefrina) pelos locais dos receptores beta. Os beta-bloqueadores são frequentemente classificados como “seletivos” ou “não seletivos” com base no fato de eles bloquearem os receptores β -1 que estão predominantemente presentes no músculo cardíaco e os receptores β -2 encontrados nos músculos brônquicos e lisos.

Os bloqueadores seletivos de β -1 são preferidos para o tratamento de doenças cardíacas, enquanto os betabloqueadores não seletivos são preferidos como terapia para prevenir hemorragia por varizes recorrentes em pacientes com cirrose e hipertensão portal. Beta-bloqueadores não seletivos (nome comercial comum e o ano de sua aprovação para uso nos Estados Unidos) incluem propranolol (Inderal, 1967), nadolol (CorGard, 1979), pindolol (Visken, 1982), labetalol (Normodyne, Trandate, 1984), penbutolol (Levatol, 1987), sotalol (Betapace, 1992), carvedilol (Coreg, 1995) e timolol (Biocarden, 1995). Os bloqueadores seletivos de beta-1 incluem metoprolol (Lopressor, Toprol, 1978), atenolol (Temormin, 1981), acebutolol (Sectral, 1984), betaxolol (Kerlone, 1985), esmolol (Brevibloc, 1986), bisoprolol (Zebeta, 1992) e nebivolol (Bystolic, 2008). Os beta-bloqueadores são alguns dos medicamentos usados com mais frequência na medicina e geralmente são bem tolerados.

²⁹ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Beta Adrenergic Blocking Agents. 2018 Jun 3. PMID: 31643457.

6.2.5.1 *Características Farmacológicas*

O atenolol é muito hidrofílico e estudos indicam que sua absorção no cérebro ocorre em grau limitado (GOODMAN & GILMAN, 2003).

6.2.5.2 *Farmacocinética*

a) Absorção e Distribuição

O atenolol sofre absorção incompleta (cerca 50%), porém a maior parte da dose absorvida atinge a circulação sistêmica.

b) Metabolismo

Não há metabolismo hepático significativo de atenolol e mais de 90% da quantidade absorvida alcançam a circulação sistêmica inalterados. A meia-vida plasmática é de mais ou menos 6 horas, mas pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação.

c) Eliminação

O fármaco é excretado em grande parte de modo inalterado na urina e a meia-vida de eliminação é de cerca 5-8 horas. O atenolol acumula-se em pacientes com insuficiência renal, devendo-se proceder um ajuste da dose.

6.2.5.3 *Efeitos adversos*

Os efeitos colaterais comuns são aqueles causados pelo bloqueio beta-adrenérgico e incluem bradicardia, fadiga, tontura, depressão, perda de memória, insônia, impotência, membros frios e, menos comumente, hipotensão grave, insuficiência cardíaca e broncoespasmo agudo. Os beta-bloqueadores foram associados a um aumento mínimo da taxa de elevações das

aminotransferases séricas e raramente foram associados a lesão hepática clinicamente aparente. Foram publicados relatos de casos isolados de hepatotoxicidade idiossincrática devido a betabloqueadores, mas houve poucas séries de casos. Os relatos de casos publicados fornecem um padrão geral de lesão com um tempo típico de início de 2 a 24 semanas e um padrão hepatocelular de elevações das enzimas séricas. A maioria dos casos foi leve e autolimitada, mas casos fatais foram relatados.

A mudança de um beta-bloqueador para outro nem sempre resultou na recorrência de lesão hepática, embora haja apenas raros relatos de tais desafios cruzados.

6.2.5.4 *Contra-indicações*

O atenolol é contra-indicado para pacientes com insuficiência renal, cuja depuração da creatinina seja inferior a 35ml/min.

6.2.5.5 *Propriedades físico-químicas e ecotoxicológica (QSAR)*

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 51 e Tabelas 35 a 38 (adaptado modelo QSAR).

Figura 51 - Fórmula estrutural Atenolol

(Nomenclatura IUPAC: 2-[4-[2-hidroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]acetamide

Tabela 35 - Caracterização e propriedades físico-químicas do Atenolol

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	29122-68-7
<i>Fórmula molecular</i>	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃
<i>Massa Molar</i>	266,34 g/mol
<i>log Kow</i>	- 0,03
<i>pKa</i>	9,6
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	13300 mg/L

Tabela 36 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Atenolol

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração</i> (mg/L)	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Algas verdes</i>	96h	CENO	38,04	8

CENO – Concentração de efeito não observado.

Tabela 37 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Atenolol (Aminas alifáticas)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração</i> (mg/L)	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	1096,37	5
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	103,26	5
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	135,78	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	130,87	8
<i>Daphnia</i>		CENO	6,75	8

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

Tabela 38 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Atenolol (Amida)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração</i> (mg/L)	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	2835,01	5
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	3746,76	5
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	164,42	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	15,22	8
<i>Daphnia</i>		CENO	294,39	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	42,89	8
<i>Peixe (s.w)</i>	96 h	CL50	1934,86	5
<i>Mysid (s.w)</i>	96 h	CL50	64,58	5
<i>Mysid (s.w)</i>		CENO	44,19	8
<i>Minhoca</i>	14 dias	CL50	1632,59	6

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

6.2.6 Carbamazepina – Propriedades farmacológicas³⁰, físico-químicas e ecotoxicológica

Os medicamentos anticonvulsivantes incluem muitos agentes que foram incriminados por causar doença hepática idiossincrática induzida por drogas. De fato, vários anticonvulsivantes comumente usados (fenitoína, valproato, carbamazepina) são consistentemente classificados entre as principais causas de lesão hepática clinicamente aparente por drogas e são freqüentemente listados nas causas de insuficiência hepática aguda induzida por drogas. Devido à importância da farmacoterapia da epilepsia, a hepatotoxicidade potencial desses agentes foi considerada aceitável. No entanto, as tentativas de desenvolver agentes mais seguros de eficácia equivalente ou superior continuam (MAAN, 2021)

Os principais anticonvulsivantes incluem derivados da hidantoína, barbitúricos, benzodiazepínicos, succinimidas, ácido valpróico, precursores e análogos do ácido gama-aminobutírico (GABA), inibidores dos receptores DMDA e uma infinidade de diversos agentes recentemente introduzidos.

A carbamazepina tem sido utilizada desde os anos 1960 para o tratamento da neuralgia do trigêmeo. Atualmente é considerada o fármaco de escolha para o tratamento de convulsões generalizadas, sendo amplamente utilizada. É indicada pelo FDA para epilepsia, neuralgia do trigêmeo e episódios agudos maníacos e mistos no transtorno bipolar, indicações para epilepsia são especificamente para convulsões parciais com sintomatologia complexa (psicomotora, lobo temporal), convulsões tônicas generalizadas (grande mal) e padrões de convulsão mistos, não sendo indicada para crises de ausência.

A carbamazepina é usada *off-label*³¹ para esquizofrenia refratária, tratamento da síndrome das pernas inquietas e a diminuição da agitação e da agressão em pacientes com demência, tratamento da dor neuropática e da fibromialgia, terapia de manutenção para transtorno bipolar. Em pacientes com síndrome de abstinência alcoólica moderada a grave, a carbamazepina demonstrou ter eficácia clínica no tratamento. No entanto, essa indicação não tem aprovação

³⁰ https://bula.medicinanet.com.br/bula/detalhes/4957/caracteristicas_farmacologicas_tegretol.htm

³¹ O medicamento chamado *off-label* é aquele cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula.

do FDA e não demonstrou prevenir convulsões de abstinência do álcool em comparação com os benzodiazepínicos.

A carbamazepina apresenta-se disponível em comprimidos convencionais (100 mg, 200 mg), comprimidos de liberação prolongada (100 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg), suspensões e soluções. Os comprimidos de liberação prolongada não podem ser esmagados ou mastigados. Tegretol e Tegretol XR devem ser tomados com alimentos, enquanto as cápsulas de Carbatrol podem ser abertas e aspergidas sobre os alimentos.

6.2.6.1 Características Farmacológicas

A carbamazepina é uma modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem (VGSC), causando inibição dos potenciais de ação e diminuição da transmissão sináptica, o que manteria o canal de sódio em estado inativado, levando a menos canais se abrirem inibindo a geração de potenciais de ação. A carbamazepina também se liga a outros canais iônicos dependentes de voltagem, como os canais de cálcio.

6.2.6.2 Farmacocinética

As características farmacocinéticas da carbamazepina são complexas. São influenciadas pela sua solubilidade aquosa limitada e pela capacidade de muitos fármacos anticonvulsivantes, de aumentar sua conversão em metabólitos ativos pelas enzimas oxidativas hepáticas (GOODMAN & GILMAN, 2003)

a) Absorção

A carbamazepina é absorvida de modo lento após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas geralmente são observadas 4-8 horas após a ingestão oral, mas podem ser retardadas em até 24 horas, especialmente após a administração de uma dose alta.

b) Distribuição

O fármaco se distribui rapidamente para todos os tecidos. A ligação com as proteínas plasmáticas ocorre em extensão de cerca 75%, e as concentrações no LCR (líquido cefalorraquidiano) parecem corresponder à concentração de fármaco livre no plasma.

c) Metabolismo

A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronido como os principais metabólitos. O citocromo P4503A4 foi identificado como a principal isoforma responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido a partir da carbamazepina. O epóxido hidroxilase microsomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O metabólito secundário relacionado a esta via é o 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparecem na urina como produto final da via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoidroxilados, bem como ao N-glicuronido da carbamazepina produzido pelo UGT2B7.

d) Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% é excretada na urina e 28%, nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose é recuperada como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo.

A meia-vida média de eliminação da carbamazepina inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas (sistema de autoindução da monooxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

A meia-vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas, após dose única oral do próprio epóxido.

6.2.6.3 Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina incluem tontura, sonolência, ataxia, náusea e vômito. Embora mais raro na ocorrência, isso vem com uma caixa preta de advertência para várias reações dermatológicas graves.

6.2.6.4 Contra-indicações

A carbamazepina é contra-indicada em pacientes com depressão da medula óssea e hipersensibilidade a esse medicamento ou a compostos tricíclicos como a amitriptilina. Antes da administração, os inibidores da monoamina oxidase (MAO) devem ser descontinuados por no mínimo 14 dias. O uso de carbamazepina e nefazodona juntos pode resultar em concentração plasmática insuficiente de nefazodona, sendo contra-indicada.

6.2.6.5 Uso racional de medicamentos

Em pacientes de ascendência chinesa Han, estudos indicaram uma forte associação entre o gene HLA-B * 1502 e a síndrome de Steven Johnson / necrólise epidérmica tóxica (SJS / TEN³²). Os estudos não mostraram risco aumentado com este gene e SJS / TEN em pacientes iranianos. Pacientes com ascendência chinesa Han devem ser submetidos a testes de Gene HLA-B * 1502. Outro alelo importante a ser considerado com este medicamento é o HLA * 3101. Este alelo está presente na ascendência japonesa, coreana e europeia. Até 90% dos pacientes que tomam carbamazepina que apresentam esta reação, apresentam-na nos primeiros meses de tratamento.

A carbamazepina tem outro alerta sobre agranulocitose e anemia aplástica. Outros efeitos colaterais graves incluem depressão do sistema nervoso central, hepatotoxicidade, confusão,

³² <https://www.mdsaude.com/dermatologia/sindrome-de-stevens-johnson/>

toxicidade renal, ideação suicida e hiponatremia. A hiponatremia é leve, transitória e reversível.

Devido à atividade anticolinérgica leve, a carbamazepina pode aumentar o risco de delirium na população idosa. Esse efeito também pode levar à retenção urinária, aumento da pressão intraocular e constipação.

A carbamazepina pode exacerbar pacientes com insuficiência cardíaca ou mesmo levar à disfunção cardíaca em pacientes saudáveis devido à sua tendência a causar homocisteinemia. A homocisteína é comumente conhecida por aumentar o risco de doenças cardiovasculares. Pacientes com problemas de condução cardíaca têm maior risco de sofrer bloqueio atrioventricular (AV). O uso desse medicamento em pacientes com ECG anormal deve ser evitado para evitar um potencial bloqueio cardíaco AV de segundo e terceiro graus.

Classificado como medicamento teratogênico, classificado como medicamento da categoria D³³ na gravidez. Embora as contra-indicações à carbamazepina não incluam a gravidez, os médicos só devem usá-la se os benefícios superarem o risco aumentado de malformação congênita. Essas malformações incluem espinha bífida, defecção craniofacial, malformação cutânea cardiovascular, hipospádia e atrasos no desenvolvimento.

O nível plasmático é reduzido durante a gravidez, provavelmente relacionado ao aumento do metabolismo.

A carbamazepina pode atravessar a placenta, e esse medicamento pode ser transferido através do leite materno em bebês que amamentam, levando a um desenho para decidir se deve interromper a amamentação ou descontinuar o medicamento na mãe.

6.2.6.6 *Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)*

³³ Categoria D: medicamentos para os quais a experiência de uso durante a gravidez mostrou associação com o aparecimento de má-formações, mas que a relação risco-benefício pode ser avaliada.

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 52 e Tabelas 39 e 40 (adaptado modelo QSAR).

Figura 52 - Fórmula estrutural Carbamazepina

(Nomenclatura IUPAC: 5H-Dibenzo, azepina-5-carboxamida)

Tabela 39 - Caracterização e propriedades físico-químicas da Carbamazepina

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	298-46-4
<i>Fórmula molecular</i>	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O
<i>Massa Molar</i>	236,27 g/mol
<i>log Kow</i>	2,3
<i>pKa</i>	13,9
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	112 mg/L
<i>Pressão de vapor (25°C)</i>	1,84x10 ⁻⁷ mmHg

Tabela 40 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Carbamazepina (Uréias substituídas)

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	40,92	5
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	14,07	5
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	0,26	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	1,05	8
<i>Daphnia</i>		CENO	1,17	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	0,1	8
<i>Peixe (s.w)</i>	96 h	CL50	15,8	5
<i>Mysid</i>	96 h	CL50	5,76	5
<i>Peixe (s.w)</i>		CENO	0,77	8
<i>Mysid (s.w)</i>		CENO	0,58	8-

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

6.2.7 Fluoxetina – Propriedades farmacológicas^{34, 35}, físico-químicas e ecotoxicológica

A fluoxetina é um antidepressivo que foi um dos primeiros da classe de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) introduzidos no uso clínico. Ao bloquear a recaptação de serotonina nas fendas sinápticas do SNC, os ISRSs aumentam os níveis de serotonina no cérebro, o que está associado ao seu efeito antidepressivo.

A fluoxetina foi aprovada para uso nos Estados Unidos em 1987 e se tornou um dos medicamentos antidepressivos mais amplamente usados, com mais de 20 milhões de prescrições sendo escritas anualmente. As indicações atuais incluem transtornos depressivos maiores, transtornos de pânico e obsessivo-compulsivo, bulimia nervosa e doença bipolar em combinação com outros agentes.

A fluoxetina está disponível em comprimidos e cápsulas de 10, 20 e 40 mg e em solução oral de 20 mg / 5 mL, em várias formas genéricas e sob as marcas de Prozac® e Sarafem. Também estão disponíveis combinações fixas de fluoxetina com olanzapina (Symbyax e formas genéricas). Foi desenvolvida uma formulação de ação prolongada de 90 mg de fluoxetina para uma dosagem semanal (Prozac semanal).

6.2.7.1 Características Farmacológicas

O cloridrato de fluoxetina aumenta os níveis de serotonina no cérebro, resultando em melhora dos sintomas da depressão, associada ou não à ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual. A resposta terapêutica deste medicamento é observada algumas semanas após o início do tratamento.

³⁴ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Fluoxetine. 2018 Feb 2. PMID: 31643342.

³⁵ <http://www.polbr.med.br/ano05/artigo1205b.php>

6.2.7.2 *Farmacocinética*

a) Absorção

A fluoxetina é bem absorvida por via oral. As concentrações máximas no plasma ocorrem depois de aproximadamente 6 a 8 horas de uma dose inicial. A presença de alimento causa um leve atraso na velocidade de absorção, mas não afeta seu grau. Portanto, a fluoxetina pode ser administrada com ou sem alimento.

b) Distribuição

Cerca de 94,5% da fluoxetina liga-se as proteínas séricas, incluindo a albumina e a al-glicoproteína.

c) Metabolismo

É metabolizada no fígado, sendo em parte metabolizada em norfluoxetina (desmetilfluoxetina), metabólito ativo. A meia-vida no soro da fluoxetina é de 2 a 3 dias, e a da norfluoxetina, 7 a 9 dias. Como o fígado é o principal local de metabolização da fluoxetina, seu comprometimento pode afetar a eliminação da droga.

d) Eliminação

A norfluoxetina e vários outros metabólitos não identificados são excretados pela urina (65 %) e nas fezes (15 %) por mais de 30 dias.

6.2.7.3 *Efeitos adversos*

As manifestações mais freqüentes sobre o sistema nervoso são: cefaléia em 20 % dos pacientes; tonturas em 18%; ansiedade em 10 a 15%; insônia em 14% dos pacientes e supressão do sono REM, podendo ser controlada com diazepam, mas este pode ter sua meia-vida prolongada.

Os efeitos colaterais gastrointestinais incluem náuseas, que ocorrem em 25% dos pacientes, tendendo a ocorrer no início do tratamento e podendo desaparecer com a continuidade do mesmo; vômitos em 2%; diarreia, dor abdominal; alterações no paladar e flatulência.

Perda de peso ponderal, freqüente, que parece estar mais relacionado com a redução da ingestão por diminuição do apetite que com efeitos colaterais gastrointestinais. Alguns pacientes recuperam o peso durante o tratamento ou não perdem peso durante o mesmo.

6.2.7.4 Contra-indicações

A fluoxetina deve ser usada com cautela em hepatopatas. Os portadores de cirrose hepática podem ter uma meia-vida média que pode chegar a 7 dias. A eliminação também está retardada, com duração de 12 dias.

Embora nos estudos com dose única em pacientes portadores de insuficiência renal, mesmo em diálise crônica, a farmacocinética não foi alterada. Ainda assim, é recomendada a redução da dose em pacientes portadores de comprometimento da função renal.

Os efeitos da idade sobre o metabolismo da fluoxetina ainda não foram pesquisados totalmente, mas há a possibilidade de existência de alterações farmacocinéticas em idosos, principalmente quando apresentam doença sistêmica ou estiverem em uso de outras drogas concomitantemente.

6.2.7.5 Interações medicamentosas

Dentre as possíveis interações podem ser citadas:

- Potencialização da depressão sobre o sistema nervoso central provocada pelo álcool e outros depressores;
- Aumento da meia-vida do diazepam e do alprazolam;
- Aumento da concentração plasmática do haloperidol em cerca de 20%;
- Aumento de 2 a 3 vezes no nível plasmático de antidepressivos tricíclicos. Portanto, em caso

de associação, a dose do antidepressivo tricíclico deveria ser reduzida, como por exemplo 50 mg de nortriptilina, antes de associar a fluoxetina;

- Relatado aumento e diminuição dos níveis séricos de lítio;
- Aumento dos efeitos colaterais extrapiramidais, especialmente acatisia e tremores das drogas antipsicóticas e dos tremores provocados pelo lítio.

A associação com triptofano provoca inquietude, mioclonias, agitação e desconforto gastrointestinal. Portanto, cuidado com alimentos ricos em triptofano. Cuidado quando estiverem associadas drogas que se ligam a proteínas plasmáticas como warfarina e digoxina, que podem ser deslocadas e aumentar a fração livre circulante .

Em diabéticos a fluoxetina pode provocar hipoglicemia e, quando interrompida, hiperglicemia. Há, portanto, necessidade de ajuste nos pacientes em uso de insulina ou hipoglicemiantes orais.

Hiponatremia em pacientes idosos ou que estavam em uso de diuréticos ou outros depletors de volume, que desaparece com a interrupção da fluoxetina. Há a possibilidade deste efeito ser explicado pela síndrome de excreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). Relato de prolongamento das convulsões em pacientes submetidos a eletroconvulsoterapia.

6.2.7.6 Propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas (QSAR)

A fórmula estrutural e os dados referentes as propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas podem ser visualizadas na Figura 53 e Tabelas 41 e 42 (adaptado modelo QSAR).

Figura 53 - Fórmula estrutural Fluoxetina.

(Nomenclatura IUPAC: *N*-methyl-3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propan-1-amine)

Tabela 41 - Caracterização e propriedades físico-químicas da Fluoxetina

<i>Propriedades</i>	
<i>Número CAS</i>	54910-89-3
<i>Fórmula molecular</i>	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO
<i>Massa Molar</i>	309,33 g/mol
<i>log Kow</i>	3,82
<i>pKa</i>	9,8
<i>Solubilidade em água (25°C)</i>	60,28 mg/L
<i>Pressão de vapor (25°C)</i>	2,52x10 ⁻⁵ mmHg

Tabela 42 - Dados sobre ecotoxicidade do composto Fluoxetina

<i>Organismo</i>	<i>Duração</i>	<i>Ponto final</i>	<i>Concentração (mg/L)</i>	<i>Max. Log Kow</i>
<i>Peixe</i>	96 h	CL50	1,08	5
<i>Daphnia</i>	48h	CL50	0,18	5
<i>Algas verdes</i>	96h	CE50	0,08	6,4
<i>Peixe</i>		CENO	0,02	8
<i>Daphnia</i>		CENO	0,02	8
<i>Algas verdes</i>		CENO	0,03	8

CE50 - Concentração efetiva média; CL50 - Concentração letal média; CENO – Concentração de efeito não observado.

6.3 Avaliação das propriedades físico-químicas obtida pelo modelo QSAR (ECOSAR)

Considerando as propriedades físico-químicas, os resultados indicam a tendência de adsorção ao lodo sendo que essa propriedade também depende de interações hidrofóbicas e eletrostáticas do fármaco com partículas e microrganismos.

Segundo os dados obtidos pelo programa QSAR's e de acordo com Zagatto (2006) o coeficiente de partição octanol/água para os fármacos Ibuprofeno, Sinvastanina e Fluoxetina, os quais apresentam log Kow 3,97; 4,68 e 3,82, respectivamente, podem ser classificados como potencialmente acumulativos. Já os demais compostos apresentam log Kow inferior a 3, não apresentando potencial substancial de bioacumulação, os dados obtidos para os respectivos fármacos são: atenolol (log kow=0,03); carbamazepina (log kow=2,3); paracetamol (log kow=0,49) ; e clorazepam (log kow=2,53).

Os demais parâmetros físico-químicos tais como: temperatura, pH, salinidade, existência de substâncias húmicas ou material particulado, influenciam significativamente na solubilidade e destino desses compostos, facilitando ou dificultando sua degradação no meio natural.

6.4 Avaliação da tendência de sorção à fase sólida

O termo sorção refere-se ao fenômeno de transferência de massa na qual moléculas passam de uma fase fluida (líquida ou gasosa) e tornam-se associadas a uma fase sólida ou líquida. A transferência de massa na sorção de compostos presentes no meio aquoso pode ser estimada pelo coeficiente de distribuição ou partição sólido-líquido (K_d), definido como a relação entre as concentrações de uma substância nas fases líquida e sólida em condições de equilíbrio.

A concentração na fase sólida, ou massa do composto (i) na fase sólida é dada por Kg de sólidos Equação 3. (AQUINO 2013).

Equação 3
$$C_{i,s} = K_d \cdot SS \cdot C_{i,L}$$

Onde:

$C_{i,s}$ é a concentração do composto i na fase sólida ($ng.L^{-1}$ a $\mu g.L^{-1}$)

K_d é o coeficiente de distribuição sólido-líquido ($L.Kg^{-1}$)

SS é a concentração de sólidos suspensos no esgoto, podendo ser ainda a produção de lodo por litro de esgoto tratado ($Kg.L^{-1}$)

$C_{i,L}$ é a concentração do composto i dissolvido na fase líquida ($ng.L^{-1}$ a $\mu g.L^{-1}$)

Aquino (2013) discute que fármacos que apresentam $\log Kow < 2,5$ são caracterizados por alta hidrofilicidade (interação apresentada por estruturas polares e a água) e baixa tendência de absorção na biomassa e nas frações lipídicas dos sólidos suspensos, enquadrando-se nessa classificação os fármacos: Atenolol, Paracetamol e Carbamazepina.

Para aqueles que apresentam o log Kow entre 2,5 - 4,0, espera-se uma tendência moderada de absorção nessas matrizes, encontram-se nesse grupo: Clonazepan, Ibuprofeno e Fluoxetina. Por sua vez, os fármacos com log Kow > 4,0 são altamente hidrofóbicos, e têm grande potencial de serem encontrados sorvidos nos sólidos presentes nos sistemas de tratamento de esgotos, valor observado para a Sinvastatina.

6.5 Avaliação da ecotoxicidade obtida pelo modelo QSAR (ECOSAR)

Com a necessidade de otimizar o processo de avaliação toxicológica, devido ao grande número de substâncias comercializadas, sem prévia avaliação da toxicidade, e, também devido ao aumento da produção de novas substâncias, estudos QSAR tornaram-se uma essencial ferramenta para a avaliação da toxicidade, usada por muitas agências regulatórias no campo da Toxicologia Preventiva, reduzindo-se tempo, custo e experimentação animal em avaliações toxicológicas (OECD, 2010).

6.5.1 Determinação e quantificação analítica do biossólido compostado (FCA-UNESP)

Durante o período de acompanhamento do processo de compostagem, com duração de 75 dias, foram realizadas 6 campanhas de amostragem, a cada 15 dias, nas quais foram determinadas as propriedades físico-químicas e composição dos nutrientes disponíveis.

As análises qualitativas e quantitativas foram realizadas, em parceria com o laboratório de solos da Faculdade de Ciências Agrárias (UNESP), Campi Lageado, na cidade de Botucatu-SP.

O processo de controle da temperatura e amostragem podem ser visualizados na Figura 54. Os dados obtidos no acompanhamento das propriedades físico-químicas e nutrientes referentes ao processo de compostagem, estão demonstrados na Tabela 43.

Figura 54 – Amostragens realizadas durante o acompanhamento do processo de compostagem

(A) e (B) – Controle de temperatura; (C) (D) Amostragem; (E) Separação e identificação das amostras.

Fonte: Autor. ETE Lageado, 2019

Tabela 43 - Acompanhamento das propriedades físico-químicas e nutrientes referentes ao processo de compostagem.

AMOSTRA(S)		N	P ₂ O ₅	K ₂ O	Ca	Mg	S	Umidade	M.O.	C.O.	Na	B	Cu	Fe	Mn	Zn	Rel. C/N	pH
Campanha	Data	----- * % (ao natural) -----								seca	-----* mg/kg (ao natural)-----							ao natural
Amostra 1	08/05/2019	0,76	0,54	0,07	0,33	0,05	0,27	72,93	18,95	38,89	436,65	28,33	22,73	5786,87	43,85	107,36	14,66/1	7,46
Amostra 2	22/05/2019	1,29	0,96	0,16	0,76	0,16	0,39	51,86	28,08	32,41	786,32	67,00	43,33	16633,01	158,87	186,79	12,00/1	6,42
Amostra 3	05/06/2019	1,62	1,15	0,25	1,30	0,24	0,81	37,76	38,98	34,81	609,90	78,67	73,47	17535,66	146,52	216,54	13,33/1	6,13
Amostra 4	19/06/2019	1,39	1,18	0,27	0,92	0,17	0,71	31,01	48,28	38,89	657,64	62,69	76,32	19941,51	169,31	225,84	20,00/1	6,43
Amostra 5	03/07/2019	1,94	1,41	0,29	1,00	0,19	0,77	27,64	50,91	39,07	713,39	55,89	85,60	22278,13	179,63	266,74	14,66/1	6,41
Amostra 6	17/07/2017	1,75	1,79	0,33	1,21	0,29	0,57	28,62	34,73	27,04	775,43	81,67	118,90	34166,00	260,15	339,57	11,00/1	6,13

Fonte: Autor. FCA/UNESP, 2019.

6.5.2 Avaliação do comportamento dos nutrientes disponíveis e umidade durante o processo de compostagem.

Vários fatores são importantes durante a compostagem, entre os quais merecem destaque a aeração, temperatura, umidade, relação C/N, pH, estrutura e fatores físico-químicos.

Os dados primários obtidos em relação ao acompanhamento do processo de compostagem, condições físico-químicas e nutrientes (% ao natural), durante o período 08/05/2019 à 17/07/2019, conforme Tabela 43, pg.169, estão demonstrados nos gráficos de dispersão, SigmaPlot, versão 12.5, representados nas Figuras 55 à 71.

Figura 55 - Comportamento do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Figura 56 – Acompanhamento do teor de umidade

Figura 57 – Comportamento da Matéria Orgânica (M.O) **Figura 58** - Comportamento do componente Carbono Orgânico (C.O) **Figura 59** - Comportamento da relação Carbono/Nitrogênio (C/N)

Figura 60 – Comportamento do componente Nitrogênio (N) **Figura 61** - Comportamento do componente Fósforo (P_2O_5) **Figura 62** - Comportamento do componente Potássio (K_2O)

Figura 63 - Comportamento do componente Cálcio (Ca) **Figura 64 - Comportamento do componente Magnésio (Mg)** **Figura 65 - Comportamento do componente Enxofre (S)**

Figura 66 - Comportamento do componente Sódio (Na) **Figura 67 - Comportamento do componente Boro (B)** **Figura 68 - Comportamento do componente Cobre (Cu)**

Figura 69 - Comportamento do componente Ferro (Fe) **Figura 70 - Comportamento do componente Manganês (Mn)** **Figura 71 - Comportamento do componente Zinco (Zn)**

Andreoli et al. (1999) discutem que para a boa compostagem é conveniente que o material estruturante esteja picado em pedaços de 0,5 à 4,0 cm, para permitir a boa aeração, assim como a umidade deve estar entre 55 e 65%, sendo fatores fundamentais para a atividade microbiana.

De acordo com Tsutiya et al. (2002) os bio sólidos contém macro e micronutrientes e matéria orgânica que contribuem para a manutenção da fertilidade do solo, além de contribuir para o aumento do conteúdo de húmus, favorecendo o aumento da resistência dos agregados e reduzindo a erosão, tendo papel fundamental na produção agrícola. Os macronutrientes (nitrogênio, fósforo, potássio, cálcio, magnésio e enxofre) e micronutrientes (zinco, cobre, manganês, cloro, molibdênio e boro) impactam diretamente no desenvolvimento e rendimento das plantas.

Os resultados obtidos no processo de compostagem apresentam-se de acordo com as características exigidas, adequadas, portanto, para utilização agrícola.

6.5.3 Características exigidas pela Legislação para fertilizante composto Classe D.

A utilização de bio sólido proveniente de lodo de ETE, para fins agrícolas, deve atender às condições estabelecidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária, Instrução normativa nº 61, de 8 de julho de 2020, que estabelece as regras sobre definições, exigências, especificações, garantias, tolerâncias, registro, embalagem e rotulagem dos fertilizantes orgânicos e dos biofertilizantes, destinados à agricultura. A Instrução Normativa nº 25, de 23 de julho de 2009, capítulo II, item IV - Classe “D”: fertilizante orgânico que, em sua produção, utiliza qualquer quantidade de matéria-prima oriunda do tratamento de despejos sanitários, resultando em produto de utilização segura na agricultura, quanto às propriedades físico-químicas, nutrientes e patógenos, em porcentagem mássica, descritos na Tabela 44. A Tabela 45 apresenta as exigências para controle da temperatura e patógenos de acordo com a Resolução CONAMA 481/2017, vigente à época das avaliações.

Tabela 44 – Características exigidas pela Legislação para fertilizante orgânico.

Parâmetros Agronômicos	Referência - Fertilizante Orgânico	
	IN MAPA nº 25 (2009)	IN MAPA nº 61 (2020)
	Classe “D”	Classe “B”
Umidade máxima (%)	70	50
N total mínimo (%)	0,5	0,5
C orgânico mínimo (%)	15	15
pH mínimo	6	Conforme declarado
Relação C/N - máxima	20	20

Fonte: IN MAPA. nº 25 (2009) e IN MAPA nº 61 (2020)

Tabela 45 - Controle de temperatura e presença de patógenos.

Parâmetro	Exigência legal
Temperatura	Mínimo > 55 °C por 14 dias ou > 65 °C por 3 dias
Agentes Patogênicos *	a) Ovos viáveis de helmintos: 1,0/4,0g de Sólidos Totais (ST)
	a) <i>Salmonella sp</i> : ausência/10g de matéria seca

Fonte: Resolução CONAMA 481/2017.

Os resultados obtidos para o acompanhamento da leira de compostagem, avaliado para a coleta 6 (17/07/2019) que corresponde ao final do processo de compostagem, apresentado na Tabela 46, mostram que o biossólido obtido atende às condições estabelecidas pela legislação, podendo ser utilizado como fertilizante Classe D, conforme Resolução CONAMA 481/2017, vigente à época das avaliações, e fertilizante Classe B de acordo com a legislação atual, Resolução CONAMA 498/2020.

Tabela 46 – Resultados obtidos pela amostra 17/07/2019 em comparação com as exigências para fertilizante Classe B.

Parâmetros Agronômicos	Fertilizante Orgânico Composto Classe D	Lodo de ETE Lageado + Poda de árvore
Umidade Máxima (%)	70,0	29,1
N total mínimo (%)	0,5	1,75
C orgânico mínimo (%)	15	34,7
pH mínimo	6,0	6,1
Relação C/N - máxima	20	11,1/1

Fonte: Autor. Dados gerados FCA-UNESP, 2019

6.5.4 Avaliação da temperatura e análise microbiológica, do processo de compostagem durante o período de ensaio

Segundo Fernandes & Silva (1999) no início do processo de compostagem há um forte crescimento dos microrganismos mesófilos. Devido a ocorrência do processo de biodegradação, com a elevação gradativa da temperatura, ocorre uma diminuição da população de mesófilos e proliferação intensa dos microrganismos termófilos, o que provoca rápida e intensa degradação da matéria orgânica e maior elevação da temperatura, o que contribui para a eliminação dos microrganismos patogênicos. Um exemplo genérico da evolução da temperatura pode ser visualizado na Figura 72.

Figura 72 - Exemplo genérico da evolução da temperatura de uma leira de compostagem.

Fonte: Adaptado Fernandes & Silva (1999)

A partir do momento em que o substrato orgânico, em sua maior parte, foi transformado a temperatura diminui o que faz com que a população termófila se reduza e os mesófilos se instalem novamente. Nesta fase, a maioria das moléculas biodegradáveis foram transformadas e o composto apresenta odor agradável, iniciando o processo de humificação, típico da segunda fase do processo, denominada maturação.

O controle da temperatura foi realizado diariamente, considerando a profundidade da leira em três pontos: fundo, meio e topo. Também se levou em consideração o seu comprimento, realizando-se as medições no início, meio e final da leira, obtendo-se desta forma, a média dos 9 pontos amostrados/dia. Todos os pontos coletados eram avolumados em um recipiente, homogeneizados, para posterior tomada das amostras.

A Figura 73 apresenta o gráfico de dispersão, elaborado em planilha Excell que representa o acompanhamento da temperatura durante o processo de compostagem. A Tabela 47 apresenta os resultados obtidos para o controle de temperatura e avaliação da presença de patógenos, realizado mediante análise da amostra 6, (17/07/2019), que configura o final do processo de compostagem.

Figura 73 – Acompanhamento da temperatura durante processo de compostagem

Fonte: Autor. Dados gerados FCA-UNESP, 2019

Tabela 47 - Controle de temperatura e presença de patógenos.

Parâmetro	Exigência legal	Valores obtidos (compostagem)
Temperatura	Mínimo > 55 °C por 14 dias ou > 65 °C por 3 dias	Manteve-se > 55 °C por, aproximadamente, 30 dias
Agentes Patogênicos *	a) Ovos viáveis de helmintos: 1,0/4,0g de Sólidos Totais (ST)	0,64/4,0g Sólidos Totais (ST)
	b) <i>Salmonella sp.</i> : ausência/10g de matéria seca	Ausente

Análise de agentes patogênicos* - realizada pelo Instituto Agronômico de Campinas, sob o número: MS297/2019.

Fonte: Autor. Dados gerados FCA-UNESP, 2019

A Resolução CONAMA nº 498/2020, define critérios e procedimentos para produção e aplicação de biossólido em solos, pode-se considerar que o biossólido produzido seria classificado como Classe B, pois atende a exigência para o processo de compostagem que considera que a biomassa atinja uma temperatura mínima de 40°C, durante pelo menos cinco dias, com a ocorrência de um pico de 55°C, ao longo de quatro horas sucessivas durante este período.

Da mesma forma, analisando os resultados apresentados na Figura 73, pg.179, em relação ao acompanhamento da temperatura durante o processo de compostagem, observa-se que a área demarcada corresponde ao período em que foi temperatura igual ou superior a 55°C, atendendo às exigências referentes à Resolução CONAMA 481/2017, vigente na época do estudo, que estabelece critérios e procedimentos para garantir o controle e a qualidade ambiental do processo de compostagem de resíduos orgânicos.

A Tabela 47, mostrada acima, apresenta os resultados obtidos para a avaliação da presença de patógenos, podendo-se observar que os limites estabelecidos pelo MAPA para agentes patogênicos também são atendidos.

Os resultados obtidos neste trabalho apontam que o processo de compostagem realizado com a utilização do lodo da ETE em estudo e o material estruturante (poda de árvore), atende à legislação em relação aos padrões de valor agronômico assim como os parâmetros físico-químicos, apresentando potencial para o uso agrícola.

A utilização de lodo de esgotos como fertilizante pode reduzir até 60% do consumo de fertilizantes fosfatados. No entanto, para a aplicação de lodo em áreas cultiváveis é necessária adequação à legislação vigente.

As propriedades do biossólido são semelhantes a outros produtos orgânicos usados normalmente na agricultura, portanto, em termos de resultados agronômicos, o biossólido poderia ser aplicado à maioria das culturas. Porém, por precaução, principalmente em relação aos patógenos, os limites legais anteriores vigentes até a publicação da Resolução CONAMA nº 498/2020 eram tão restritivos, que praticamente inviabilizaram a utilização do biossólido na agricultura.

A nova Resolução representa um avanço e vai estimular essa importante alternativa para a destinação final dos lodos produzidos em estações de tratamento de esgotos sanitários. Sua abordagem considera o potencial agronômico; a redução de atratividade de vetores; as substâncias químicas; e a qualidade microbiológica, fundamentada em estudos de avaliação quantitativa de risco microbiológico, bem como o atendimento a parâmetros operacionais específicos, baseados nos processos de produção do biossólido.

Com a nova Resolução, atendidas as restrições de aplicação em função do período da colheita ou do pastejo, é permitido, inclusive, o uso para cultivos de alimentos consumidos crus e cuja parte comestível tenha contato com o solo, e em pastagem.

Essa mudança de padrão e abordagem é um reconhecimento da importância dos biossólidos como fornecedores de matéria orgânica, macro e micronutrientes que exercem um papel fundamental na produção agrícola e na manutenção da fertilidade do solo (Tsutiya, 2002). A partir da utilização agrícola do lodo, podem-se reduzir os custos de transporte e disposição final dos lodos em aterros, por exemplo. Alguns casos viabilizados no país mostram que o interesse é grande por parte dos produtores agrícolas, tanto em larga escala de produção quanto em relação aos produtores familiares, ou seja, essa prática pode representar ganhos econômicos e trazer benefícios sociais.

6.6 Determinação e quantificação analítica dos fármacos no biossólido compostado - (NUPAM)

Inicialmente foram realizados testes visando as melhores condições de extração e preparo das amostras e posterior determinação quantitativa dos fármacos em estudo. A amostra escolhida para realização dessa etapa, refere-se a última amostra 6 (17/07/2019), obtida no processo de compostagem, levando-se em consideração a segurança quanto à manipulação da mesma, devido à ausência de patógenos.

Os resíduos gerados durante o desenvolvimento deste trabalho, foram coletados e encaminhados para descarte adequado.

6.6.1 Análise cromatográfica - Metodologia analítica

O método analítico desenvolvido no Laboratório NUPAM mostrou-se eficiente para quantificação dos compostos avaliados, sendo: Carbamazepina, Clonazepan, Ibuprofeno, Paracetamol, Atenolol, Sinvastatina e Fluoxetina.

Os padrões analíticos dos compostos testados apresentaram grau de pureza superior a 98%. Para a realização das análises de identificação e quantificação dos fármacos foi utilizado um sistema composto de cromatógrafo líquido de ultra performance UPLC™, Shimadzu, com as seguintes unidades: INJETOR: SIL-20AC HT; Controlador: CBM 20A; Degaseificador : DGU 20A^{3R}; 2 Bombas LC-20AD; Forno da coluna: CTO-20AC Acoplado ao sistema cromatográfico, foi utilizado Espectrômetro de massas, modelo - AB SCIEX, TRIPLE QUAD™ 4500.

A Figura 74 (A) e (B) ilustram os equipamentos utilizados.

Figura 74 - UPLCTM (A) e Espectrômetro de Massa (B)

(A) UPLCTM, Shimadzu; (B) Espectrômetro de massas, - AB SCIEX, TRIPLE QUADTM 4500.
 Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Para otimizar as condições do espectrômetro de massas foram realizadas infusões, ou seja, injeções diretas no espectrômetro de massas, com solução analítica padrão de 100 ppm ($\mu\text{g/ml}$) de cada composto, individualmente. A partir das infusões, foi escolhido o modo de ionização da fonte (ESI – Ionização por eletrospray), que produz íons do analito na fase líquida antes de entrarem no espectrômetro de massas. O modo de ionização positivo foi utilizado para todos seguintes compostos. As condições cromatográficas, utilizadas para quantificação dos analitos no modo de ionização positivo, estão apresentadas na Tabela 48.

Tabela 48 – Condições cromatográficas para quantificação dos analitos.

Gradiente de eluição: Fase Móvel			Equipamento: UFLC™ Shimatzu
Tempo	Fase A	Fase B	Condições cromatográficas: Coluna cromatográfica: Synergy™ 2.5 μm Hydro-RP 100 Å, LC Column 50x4.6mm Fase móvel: H2O:MeOH + Acido fórmico 0,1% (conforme discriminado ao lado) Injeção: 20μl amostra Temperatura da coluna: 40°C ; Temperatura Fonte: 450°C Modo de ionização da fonte: eletrospray (+) Fluxo: 0,6 ml/min
	(Água)	(Metanol P.A)	
2 min	60%	40%	
2 - 4 min	40%	60%	
4 - 6 min	40%	60%	
6 - 8 min	5%	95%	
8 - 10 min	5%	95%	
10 - 12 min	60%	40%	
14 min	STOP		

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

Para uma identificação inequívoca que permitiu a quantificação do composto, é necessário monitorar mais do que um íon. A utilização do UPLCTM-MS/MS possibilitou o controle do íon molecular e de transições iônicas provenientes da fragmentação dele, garantindo a sensibilidade e a especificidade necessárias para a quantificação dos analitos.

A massa molecular e os fragmentos gerados a partir de cada molécula estão apresentados na Tabela 49. O fragmento utilizado para quantificação de cada um dos compostos foi sempre o primeiro, para cada composto.

Tabela 49 – Massa molecular e íons secundários dos compostos analisados. Botucatu/SP, 2019.

Composto	Massa Molecular	Íons Secundários (Fragmentos)	Tempo (msec)	DP	EP	CE	CXP
Sinvastatina	419,215	199,1	100	6	10	19	6
		225,1	100	6	10	21	10
		173,2	100	6	10	29	6
Atenolol	267,08	145,1	100	41	10	33	10
		190,1	100	41	10	25	6
		115	100	41	10	53	8
Ibuprofeno	207,062	161	100	61	10	13	14
		119	100	61	10	29	10
		105	100	61	10	27	8
Paracetamol	151,992	110	100	76	10	19	10
		109,6	100	76	10	19	8
Clonazepam	316,781	271,2	80	6	10	33	2
		215,1	80	6	10	51	6
		281,2	80	6	10	15	6
Carbamazepina	236,975	194,1	80	81	10	25	16
		193,1	80	81	10	43	14
		192,1	80	81	10	31	12
		148,2	80	11	10	11	12
Fluoxetina	309,986	149	80	11	10	23	10
		91,1	80	11	10	73	4

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

A detecção e separação dos compostos foi realizada em uma corrida, para o modo positivo (14 minutos).

A Figura 75 representa o cromatograma obtido pela injeção de mix dos fármacos a serem avaliados, na concentração 12,5 ppb (ng/ml), nas condições cromatográficas anteriormente descrita.

Figura 75 - Cromatograma obtido pela injeção de mix dos fármacos a serem avaliados

Nos canais de massas selecionados para os fármacos em análise, não foi observado a presença de interferentes para a determinação dos resíduos em água. A seletividade da metodologia foi avaliada pela análise cromatográfica da solução dos fármacos em solução preparada pela mistura de solvente com água (H₂O: MeOH 1:1, v/v).

A curva analítica é a ferramenta de quantificação mais frequentemente utilizada, e consiste na determinação da resposta de determinado instrumento às várias concentrações da substância em estudo.

Para a maioria das técnicas analíticas cromatográficas, uma relação linear de primeira ordem é observada entre a resposta do detector (y) e a concentração (x) do analito em estudo, podendo ser representada pela Equação 4 da regressão linear descrita abaixo, que deve também ter um alto coeficiente de correlação ($r > 0,9999$).

Equação 4
$$y = a.x + b$$

Onde b é a intersecção da curva analítica e a corresponde a inclinação da reta.

As curvas analíticas para os compostos foram construídas utilizando a faixa de concentração 100µg.L⁻¹ à 0,0625µg.L⁻¹ (ppb) em mistura de solução aquosa de água: metanol (1:1 v/v). O modelo linear utilizado nas equações mostrou-se bastante adequado.

O parâmetro linearidade foi avaliado por meio das curvas analíticas, tendo sido considerados os coeficientes de determinação das retas (r^2).

A Tabela 50 apresenta a compilação dos dados referentes às faixas lineares (curvas analíticas) de cada fármaco em estudo.

Tabela 50 – Equações de regressão linear, coeficiente de correlação (r) e coeficiente de determinação (r^2), para os fármacos em estudo.

<i>CAS</i>	<i>COMPOSTOS</i>	<i>EQUAÇÃO DA RETA</i> ($y = ax + b$)	<i>Coeficiente de correlação(r)</i>	<i>Coeficiente de determinação(r^2)</i>
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: Autor, 2019.

As Figuras 76 à 82 correspondem a faixa linear de trabalho (A) e cromatograma (B), de solução aquosa de padrão dos fármacos em estudo, onde estão demonstrados os cromatogramas dos fármacos em soluções padrões de 12,5 ppb (ng.ml^{-1}) e a curva analítica obtida para cada fármaco, compreendendo faixa de concentração 0,1956 ppb à 50 ppb, em mistura de solução aquosa de água: metanol (1:1 v/v).

Figura 76 – Sinvastatina – Faixa linear: 0,1953 ppb a 25 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 77 - Atenolol – Faixa Linear 0,1953 ppb a 25 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 78 - Ibuprofeno – Faixa Linear: 3,125 ppb a 50ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 79 - Paracetamol – Faixa linear: 0,1953 ppb a 50 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 80 - Clonazepam – Faixa Linear: 0,1953 ppb a 50 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 81 - Carbamazepina – Faixa Linear: 0,1953 ppb a 25 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

Figura 82 - Fluoxetina – Faixa Linear: 0,1953 ppb a 6,25 ppb (A); cromatograma e fragmentos gerados na concentração de 12,5ppb (B)

A partir de injeções de padrões preparados no extrato da matriz, foram avaliadas as razões sinal/ruído (s/n), calculado 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 ($0,1953 \text{ ng/ml} = 195,3 \text{ pg/ml}$) podemos considerar esse o LOQ e LOD para quase todos os compostos, exceto Ibuprofeno, sendo expresso corretamente como $\text{LOQ} < 0,1953 \text{ ng/ml}$ para esses compostos. Tendo sido injetado o volume de $0,02 \text{ ml}$, a massa do composto injetada corresponde a $3,906 \text{ pg}$ ($\text{picograma} = 10^{-12} \text{ g}$). 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 esse mostrou significativa interferência da matriz, apresentando valor LOQ correspondente a $62,5 \text{ pg}$ (picograma), o que equivale a $3,125 \text{ µg/ml}$.

6.6.2 Extração dos fármacos nas amostras do afluente, lodo bruto, lodo desidratado e obtidas no processo de compostagem

O primeiro teste de extração, denominado Extração I, foi baseado na metodologia de extração em matriz de fase sólida (MSPD) tendo sido realizado utilizando dois procedimentos distintos, denominados A e B, considerando diferentes polaridades entre os solventes utilizados, ambos utilizando 20 ml de solução salina $\text{CaCl}_2 \text{ mM}$ e $2,0 \text{ g}$ material coluna C18. As condições cromatográficas e detalhamento da metodologia foram descritos anteriormente, item 5.12.1, página 122 do presente estudo.

O processo de extração no que se refere ao Procedimento A, onde utilizou-se como solvente a mistura entre acetonitrila: metanol (9:1), a qual apresenta um caráter menos polar, não apresentou resultado satisfatório, não sendo possível a detecção e quantificação dos analitos, o que pode indicar que os analitos tenham ficados retidos no material proveniente da coluna C18, que apresenta caráter apolar.

Os resultados obtidos para o procedimento “B” onde utilizou-se como solvente a mistura entre metanol: água (50:50), apresentando polaridade superior ao utilizado no Procedimento A, fez

com que ocorresse a eluição da maioria dos analitos. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 51.

Tabela 51 - Extração em matriz de fase sólida (MSPD) – Extração I (Procedimento “B”)

Procedimento	Amostra 6 (17/07/2019) – Concentrações ppb (ng/ml)						
	Carbamazepina	Sinvastatina	Clonazepam	Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Fluoxetina
MSPD	0,230	0,363	nd	21,100	nd	0,929	4,60

nd = não detectado

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Diante dos resultados obtidos na Extração I, principalmente em relação ao Procedimento A, o qual não foi detectada a presença dos analitos e considerando a massa utilizada, 1,0 g amostra, que pode ter sido um fator limitante para a quantificação, uma nova metodologia foi testada. Para a realização da metodologia denominada Extração II, não foi utilizada previamente a MSPD, considerou-se o resultado satisfatório da Extração I (Procedimento “B”), em relação a composição do solvente utilizado, metanol: água e optou-se pela variação na proporção da mistura que compõem o solvente, visando o aumento da polaridade, tendo sido realizado em 3 composições diferentes, denominados: Solvente A (MeOH:H₂O – 60:40); Solvente B (MeOH:H₂O – 80:20); Solvente C (MeOH:H₂O – 20:80), a massa de amostra utilizada foi alterada para 3,0g e a solução salina foi incorporada ao processo. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 52.

Tabela 52 - Extração utilizando diferentes composições de solvente – Extração II

Procedimentos	Amostra 6 (17/07/2019) – Concentrações ppb (ng/ml)						
	Carbamazepina	Sinvastatina	Clonazepam	Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Fluoxetina
Solvente A	0,520	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Solvente B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,253
Solvente C	nd	nd	nd	9,430	nd	nd	nd

nd = não detectado

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Os resultados obtidos mostram que os analitos não foram detectados quase na totalidade dos ensaios realizados, indicando que a ausência do material constituinte da coluna C18 (material adstringente-MSPD), possa ter influenciado no processo de retenção/ eluição dos mesmos.

Diante dos resultados obtidos inicialmente, considerando o processo de Extração II, novos procedimentos foram testados. Esses procedimentos foram realizados sequencialmente à Extração II, tendo sido atribuídos em complementação à mesma. Foram incorporados 2 procedimentos, separadamente, denominados Extração III (solvente A: Solução salina e água) e Extração IV (Solvente B: Solução salina e Metanol P.A). Os procedimentos e dados obtidos estão apresentados na Tabela 53.

Tabela 53 - – Resultados obtidos após procedimentos de extração III e IV.

PROCEDIMENTO	Amostra 6 (17/07/2019) – valor médio fármacos avaliados – ppb (ng/ml)						
	Carbamazepina	Sinvastatina	Clonazepam	Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Fluoxetina
Extração III	0,049	nd	nd	11,100	nd	0,170	0,049
Extração IV	0,230	0,363	nd	21,100	nd	0,929	4,600
Valor obtido após 2 extrações	0,279	0,363	nd	32,200	nd	1,099	4,652

nd = não detectado

Fonte: Autor, NUPAM (2019)

Os resultados obtidos após a realização das 3 extrações (Extrações II, III e IV) individualmente e agrupadas, pode ser visualizado na tabela 54.

Tabela 54 - Demonstração dos resultados obtidos nas extrações II, III e IV.

PROCEDIMENTO	Amostra 6 (17/07/2019) – valor médio fármacos avaliados – ppb (ng/ml)						
	Carbamazepina	Sinvastatina	Clonazepam	Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Fluoxetina
Extração 2	0,520	nd	nd	9,430	nd	nd	0,253
Extração 3	0,049	nd	nd	11,100	nd	0,170	0,049
Extração 4	0,230	0,363	nd	21,100	nd	0,929	4,600
Valor obtido após 3 extrações sucessivas	0,799	0,363	nd	41,630	nd	1,099	4,902

nd = não detectado

Fonte: Autor, NUPAM (2019)

Embora a metodologia de extrações sucessivas tenha apresentado alguns resultados satisfatórios, ainda não demonstrou ser o adequada, principalmente em relação à eficiência da extração visto que os dados obtidos, para a mesma amostra inicial, não apresentaram

proporcionalidade, quando comparados ao processo de Extração I (Procedimento B), considerando a massa inicial utilizada, 1,0g.

Extrapolando os resultados obtidos, poderíamos prever que utilizando-se 3,0g da amostra inicial, a eficiência da Extração I seria superior às extrações II, III e IV, em conjunto, para a maioria dos compostos avaliados. A comparação das referidas extrações está demonstrada na Tabela 55.

Tabela 55 - Extração I (Procedimento “B”- 3,0g amostra) comparado Extrações II, III e IV

PROCEDIMENTO	Amostra 6 (17/07/2019) – Concentrações ppb (ng/ml)						
	Carbamazepina	Sinvastatina	Clonazepam	Paracetamol	Ibuprofeno	Atenolol	Fluoxetina
MSPD	0,690	1,089	nd	63,300	nd	2,787	13,800
Extrações sucessivas (II, III e IV)	0,799	0,363	nd	41,630	nd	1,099	4,902

nd = não detectado

Fonte: Autor. NUPAM (2019)

Considerando a necessidade em constatar a eficiência do processo de extração foi realizado um novo procedimento utilizando um mix, preparado pela adição dos analitos (fármacos) na concentração 50 ppb (ng/ml) e um gradiente de solventes para o processo de extração, visando desta forma englobar as diferentes características de solubilidade dos compostos a serem extraídos.

Esse processo de extração, denominado Extração V, utilizou 3,0g da amostra, variação no volume de solução salina e metanol P.A. A adição de sais tem sido utilizada em vários métodos multiresíduos, uma vez que essa adição diminui a solubilidade de analitos polares na fase aquosa, obtendo-se melhores percentuais de recuperação para analitos polares. As condições podem ser revistas na Tabela 19, novamente representada abaixo. Todo procedimento foi realizado em quadruplicata. Os resultados obtidos, para cada fármaco avaliado, Concentração ppb (ng/ml), podem ser visualizados nas Tabelas 56 a 62.

Reapresentação Tabela 19 – Condições experimentais Extração V

PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL - 26/11/2019 NUPAM- UNESP**CONDIÇÕES OPERACIONAIS:**

3g amostra seca (17/07/2019) + 9,0 g pérolas de porcelana

GRADIENTE DE SOLVENTES1. extração com 80% solução CaCl_2 5 mM + 20% Metanol P.A.2. extração com 80% solução CaCl_2 5 mM + 20% Metanol P.A.3. extração com 50% solução CaCl_2 5 mM + 50% Metanol P.A.4. extração com 50% solução CaCl_2 5 mM + 50% Metanol P.A.5. extração com 20% solução CaCl_2 5 mM + 80% Metanol P.A.6. extração com 20% solução CaCl_2 5 mM + 80% Metanol P.A.

As amostras foram quantificadas isoladamente (extração 1 à 6), em relação a somatória das extrações e, posteriormente foi avaliado as extrações avolumadas, retirando-se uma alíquota 1ml. O valor referente a “[Total na mistura]” corresponde à extrapolação do valor obtido em 1ml para 6ml, e corresponde ao volume final obtido após as 6 extrações consecutivas.

Tabela 56 – Extração V – Extração por gradiente – Clonazepam – ppb (ng/ml)

CLONAZEPAM	80:20 CaCl_2:MeOH		80:20 CaCl_2:MeOH		20:80 CaCl_2:MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura] (6ml)
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	9,630	7,790	15,500	8,180	4,700	1,440	47,240	7,060	42,360
amostra 1.2	10,400	8,030	15,700	8,950	4,740	1,600	49,420	8,100	48,600
amostra 1.3	8,910	8,270	15,300	9,230	4,620	1,580	47,910	8,870	53,220
amostra 1.4	10,100	8,860	15,000	8,730	4,420	1,430	48,540	8,220	49,320
Média	9,760	8,238	15,375	8,773	4,620	1,513	48,278	8,063	48,375
Desvio Padrão	0,562	0,397	0,259	0,385	0,123	0,090	0,804	0,649	3,892
% recuperação	19,520	16,475	30,750	17,545	9,240	3,025	96,555	16,125	96,750

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 57 - Extração V – Extração por gradiente – Fluoxetina – ppb (ng/ml)

FLUOXETINA	80:20 CaCl_2:MeOH		80:20 CaCl_2:MeOH		20:80 CaCl_2:MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	0,442	0,389	2,650	3,850	10,700	9,590	27,621	4,230	25,380
amostra 1.2	0,596	0,438	2,790	4,080	11,700	10,300	29,904	4,590	27,540
amostra 1.3	0,524	0,378	2,620	4,150	11,900	10,300	29,872	4,520	27,120
amostra 1.4	0,593	0,522	3,180	4,670	12,000	10,000	30,965	4,660	27,960
Média	0,539	0,432	2,810	4,188	11,575	10,048	29,591	4,500	27,000
Desvio Padrão	0,063	0,057	0,223	0,300	0,5166	0,291	1,219	0,164	0,981
% recuperação	1,078	0,864	5,620	8,375	23,150	20,095	59,181	9,00	54,000

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 58 - Extração V – Extração por gradiente – Ibuprofeno – ppb (ng/ml)

<i>IBUPROFENO</i>	80:20 CaCl ₂ :MeOH		80:20 CaCl ₂ :MeOH		20:80 CaCl ₂ :MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
amostra 1.2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
amostra 1.3	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
amostra 1.4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Média	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Desvio Padrão	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
% recuperação	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 59 - Extração V – Extração por gradiente – Atenolol – ppb (ng/ml)

<i>ATENOLOL</i>	80:20 CaCl ₂ :MeOH		80:20 CaCl ₂ :MeOH		20:80 CaCl ₂ :MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	0,873	0,503	0,380	0,431	0,253	0,344	2,784	0,341	2,046
amostra 1.2	1,030	0,646	0,430	0,416	0,310	0,000	2,832	0,296	1,776
amostra 1.3	1,080	0,762	0,369	0,436	0,227	0,000	2,874	0,300	1,800
amostra 1.4	1,200	1,000	0,482	0,302	0,193	0,000	3,177	0,222	1,332
Média	1,046	0,728	0,415	0,396	0,246	0,086	2,917	0,290	1,739
Desvio Padrão	0,1173	0,1820	0,0449	0,0549	0,0428	0,1490	0,1536	0,043	0,257
% recuperação	2,092	1,456	0,831	0,793	0,492	0,172	5,834	0,580	3,477

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 60 - Extração V – Extração por gradiente – Sinvastatina – ppb (ng/ml)

<i>SINVASTATINA</i>	80:20 CaCl ₂ :MeOH		80:20 CaCl ₂ :MeOH		20:80 CaCl ₂ :MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	0,836	1,730	18,400	13,100	7,230	1,490	42,786	7,610	45,660
amostra 1.2	2,290	1,500	15,400	17,200	4,260	1,410	42,060	8,370	50,220
amostra 1.3	1,880	1,750	17,200	17,700	7,240	1,490	47,260	7,770	46,620
amostra 1.4	2,120	1,740	16,300	11,100	5,560	1,230	38,050	3,970	23,820
Média	1,782	1,680	16,825	14,775	6,073	1,405	42,539	6,930	41,580
Desvio Padrão	0,565	0,104	1,110	2,772	1,250	0,106	3,268	1,732	10,394
% recuperação	3,563	3,360	33,650	29,550	12,145	2,810	85,078	13,860	83,160

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 61 - Extração V – Extração por gradiente – Carbamazepina – ppb (ng/ml)

<i>CARBAMAZEPINA</i>	80:20 CaCl ₂ :MeOH		80:20 CaCl ₂ :MeOH		20:80 CaCl ₂ :MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	17,100	14,200	15,500	7,340	2,760	0,801	57,701	10,400	62,400
amostra 1.2	19,900	17,900	18,300	8,210	3,230	0,896	68,436	12,200	73,200
amostra 1.3	19,900	18,000	19,500	8,960	3,530	0,972	70,862	12,300	73,800
amostra 1.4	21,300	18,700	18,200	9,090	3,190	0,870	71,350	12,400	74,400
Média	19,550	17,200	17,875	8,400	3,178	0,885	67,087	11,825	70,950
Desvio Padrão	1,526	1,759	1,463	0,698	0,274	0,061	5,530	0,826	4,954
% recuperação	39,100	34,400	35,750	16,800	6,355	1,770	134,175	23,650	141,900

Fonte: Autor. NUPAM, 2019

Tabela 62 - Extração V – Extração por gradiente – Paracetamol – ppb (ng/ml)

<i>PARACETAMOL</i>	80:20 CaCl ₂ :MeOH		80:20 CaCl ₂ :MeOH		20:80 CaCl ₂ :MeOH		$\sum_{n=1}^6$	Extrações avolumadas (1ml)	[Total na mistura]
	Extração 1	Extração 2	Extração 3	Extração 4	Extração 5	Extração 6			
amostra 1.1	6,930	4,610	1,060	0,000	6,620	5,700	24,920	2,350	14,100
amostra 1.2	6,690	4,630	1,190	0,000	6,180	4,920	23,610	2,320	13,920
amostra 1.3	5,960	3,870	1,150	0,000	5,790	5,050	21,820	2,110	12,660
amostra 1.4	5,500	3,050	0,945	0,000	6,070	4,490	20,055	2,130	12,780
Média	6,270	4,040	1,086	0,000	6,165	5,040	22,601	2,228	13,365
Desvio Padrão	0,570	0,648	0,094	0,000	0,299	0,434	1,836	0,108	0,650
% recuperação	12,540	8,080	2,173	0,000	12,330	10,080	45,203	4,455	26,730

Fonte: Autor. NUPAM, 2019.

Considerando a utilização do mix dos padrões dos fármacos, no procedimento de fortificação da amostra, onde utilizou-se 50 ppb (ng/ml) para cada fármaco, foi possível observar a eficiência do processo de extração V. No entanto, as variações obtidas podem estar associadas a reações de degradação do(s) composto(s), degradação intrínseca (oxidação, hidrólise, etc.) assim como possível efeito matriz, devido à baixa porcentagem de recuperação de alguns compostos.

Os compostos clonazepan e sinvastatina apresentaram uma boa resposta, acima de 80%, em relação à recuperação. Considerando Fluoxetina e o Paracetamol os resultados apresentam uma recuperação em torno 50%, o que sugere possíveis reações intrínsecas, como hidrólise, oxidação, não podendo ser descartado o efeito matriz. O atenolol apresentou recuperação variando 3 a 6% e o ibuprofeno não apresentou recuperação. Os resultados obtidos em relação à carbamazepina, variando 134 a 142%, sugerem que parte da concentração extraída já estava presente na amostra.

Considerando a complexidade da matriz e as variações quanto à eficiência nos diferentes procedimentos extração, utilizando variações nas condições, solventes e concentrações de solventes, buscou-se uma metodologia que retratasse semelhança com as condições naturais.

O procedimento experimental denominado Extração VI foi baseado no princípio de lixiviação dos compostos em água, considerando condições normalmente encontradas no ambiente.

A concentração média $\mu\text{g.L}^{-1}$, desvio padrão relativo (DPR) das análises, para cada composto avaliado, pode ser visualizado na Tabela 63.

Tabela 63 – Extração VI - Resultados das análises de resíduos dos fármacos (valor médio)

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 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	22/05/2019 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	05/06/2019 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	19/06/2019 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	03/07/2019 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	17/07/2019 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Ibuprofeno ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paracetamol ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	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 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	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 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	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 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	N.D.	N.D.	N.D.	2,008	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
DPR	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepina ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	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 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,027	0,027	0,061	0,064	0,199	0,076	0,047	0,043	0,041
DPR	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: Autor. NUPAM, 2019.

6.6.3 Identificação e quantificação dos fármacos.

Foram analisadas amostras referentes ao afluente, lodo bruto, lodo desidratado e geradas pelo sistema compostagem, durante o período 75 dias, amostradas a cada 15 dias, totalizando 6 campanhas de amostragem. Para a etapa analítica, todas as análises foram realizadas em quintuplicata.

A representação gráfica (A), do extrato, o qual apresenta os resultados em ppb ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$), e referem-se ao volume de extrato, 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 referem-se aos valores obtidos considerando a massa de biossólido e lodo utilizado para a realização das análises. Os referidos gráficos podem ser visualizados nas Figuras 83 a 89.

Figura 83 – Carbamazepina - Representação gráfica (A) e gráfico de barras (B) com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot.

Figura 84 – Clonazepan - Representação gráfica e gráfico de barras com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot

Figura 85 – Paracetamol - Representação gráfica e gráfico de barras com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot

Figura 86 – Atenolol - Representação gráfica e gráfico de barras com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot

Figura 87 – Sinvastatina - Representação gráfica e gráfico de barras com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot

Figura 88 – Fluoxetina - Representação gráfica e gráfico de barras com o intervalo de confiança plotados no SgimPlot

Figura 89 - Ibuprofeno - Representação gráfica

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

A Tabela 64 representa uma compilação dos dados obtidos, em relação aos fármacos em estudo, no que se refere às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas visando a avaliação da presença desses compostos na matriz em estudo.

Tabela 64 - 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

Tabela 64 - Princípios ativos (fármacos) selecionados para o estudo, propriedades físico-químicas e farmacocinéticas (continuação).

PRINCÍPIO ATIVO	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS				FARMACOCINÉTICA	
	Caráter ácido	pka	Log Kow	Solubilidade água (mg/L)	(absorção, distribuição)	Excreção
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: Autor, 2019.

Conforme demonstrado na Tabela 64, os fármacos apresentam-se, predominantemente, na forma de metabólitos, sendo que uma pequena parte estaria 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 63, página 202, os quais referem-se à determinação quantitativa sugerem o comportamento dos fármacos em estudo em relação ao processo de compostagem.

A maioria dos fármacos em estudo foram detectados afluente da ETE, exceto clonazepan e ibuprofeno, comprovando a presença desses compostos na matriz. A redução significativa na concentração 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 sendo observado com o atenolol em proporção menor, em torno 60%. Considerando os fármacos Sinvastatina, Carbamazepina e Fluoxetina, esses apresentaram comportamento inverso aos demais, tendo sido constatado um aumento na concentração dos mesmos, quando avaliados em relação ao afluente e lodo seco. Esses dados se justificam pela menor solubilidade em água e coeficiente de partição (log K_{ow}) que sugerem menor solubilidade

e tendência de sorção no lodo, tendo sido, portanto, eliminados parcialmente no processo de desaguamento.

6.6.5 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.

O lodo de esgotos possui população microbiana numerosa e variada, fato que contribui para o processo de compostagem. Uma das maneiras de agrupar as populações microbianas pode ser em função da temperatura. Destacam-se no processo de compostagem a população denominada mesófila, que apresenta crescimento entre 15 e 43°C, sendo muito importantes 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 a 85°C.

A partir desse cenário, a população de microrganismos mesófilos e patógenos (todos mesófilos) são destruídos, dando continuidade às reações de hidrólise de carboidratos, proteínas e moléculas de degradação lenta.

Essas características podem ser observadas nas Figuras 83 a 89, pg.203-209, onde à partir do aumento da temperatura, Figura 73, pg 179, e avaliação quantitativa da amostra 2 (22/05/2019), ocorreu significativa redução na concentração dos analitos (fármacos), comportamento observado até avaliação amostra 4 (19/06/2019). Durante esse período a temperatura se manteve a 55°C ou mais, caracterizando a presença dos microrganismos termófilos, o que contribui para as reações de degradação dos compostos mais complexos.

Em se tratando do Ibuprofeno, este analito apresentou comportamento diferente em relação aos demais, não sendo possível a sua extração em nenhum método utilizado e, consequentemente inviabilizando a sua quantificação.

A Figura 90 representa a compilação dos dados dos fármacos avaliados e o comportamento demonstrado em relação à provável biodegradação, durante a fase experimental.

Figura 90 – Determinação dos fármacos antes e após processo de compostagem.

AF=Afluente

LB=Lodo bruto

LD=Lodo desidratado

A1 = Amostra 1 (08/05/2019)

A2 = Amostra 2 (22/05/2019)

A3 = Amostra 3 (05/06/2019)

A4 = Amostra 4 (19/06/2019)

A5 = Amostra 5 (03/07/2019)

A6 = Amostra 6 (17/07/2019)

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 para a 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).

6.6.6 Correlação das propriedades físico-químicas e parâmetros obtidos no processo de compostagem para os compostos avaliados.

O teste de Correlação de Pearson (SigmaPlot) avalia variáveis dependentes, ou seja, variáveis que foram mensuradas, provenientes de uma mesma unidade amostral e procura-se a relação entre essas medidas, portanto trata-se da correlação entre variáveis independentes.

O coeficiente de correlação é avaliado entre os valores -1 e +1 onde, na prática quanto mais próximo dos extremos mais forte é a correlação e quanto mais próximo do zero, mais fraca é a correlação. O coeficiente de correlação negativo (correlação inversa) trata de correlações inversamente proporcionais, já o coeficiente de correlação positivo (correlação direta) as correlações são diretamente proporcionais. Alguns autores classificam o coeficiente de correlação em 0,25; 0,5; 0,75 e 1,0 atribuindo a classificação fraca; média; forte e muito forte, respectivamente.

As Figuras 91 à 96 indicam a correlação com as variáveis de entrada e condições físico-químicas, para as amostras provenientes do processo de compostagem, sendo consideradas as seguintes variáveis: P_2O_5 =fosforo; K_2O =potássio; Ca=cálcio; Mg=magnésio; S=enxofre; Umidade=% de umidade; M.O=matéria orgânica; C.O=carbono orgânico; Na=sódio; B=boro; Cu=cobre; Fe=ferro; Mn=manganês; Zn=zinco; Rel.C.N=relação carbono nitrogênio; pH; Temp_media=temperatura média; Temp_Acumulada=temperatura acumulada; e Temp_max=temperatura máxima, durante o processo de compostagem e sua influência nos fármacos estudados. Para realização do estudo foi utilizado o programa de correlação, SigmaPlot - versão 12,5.

Figura 91 - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Carbamazepina. **Figura 92** - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Sinvastatina.

Figura 93 - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Clonazepan. **Figura 94** - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Paracetamol.

Figura 95 - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Atenolol. **Figura 96** - Matriz de correlação entre as variáveis de entrada com o composto Fluoxetina

A maioria dos compostos avaliados não mostram apresentar influência significativa em relação a maioria das variáveis, no entanto apresentam forte correlação direta com os parâmetros pH e umidade, fator observado durante o processo de compostagem, devido às características físico-químicas dos compostos, principalmente em relação ao pKa, pois variações de pH ocasionariam uma tendência às formas ionizada e não ionizada, o que poderia influenciar na tendência de sorção desses compostos à fase sólida ou solubilização dos mesmos.

Considerando que os fármacos, em sua maioria, são ácidos ou bases fracas e que a forma não ionizada é mais lipossolúvel, o pKa e pH do meio são dois fatores que interferem diretamente na forma com que os mesmos se apresentam. Desta forma, é possível prever a tendência da forma predominante.

Assim, para um fármaco de caráter ácido (HA), o processo de ionização pode ser entendido conforme a Equação 5.

Quanto menor o pH, maior a concentração de íons H_3O^+ , portanto o equilíbrio da reação é deslocado para a esquerda com aumento da forma não ionizada. Ao contrário, em pH maior, maior é a concentração de íons OH^- , maior é o consumo de H_3O^+ e o equilíbrio da reação se desloca para a direita com o consequente aumento da concentração da forma ionizada do fármaco.

Para um fármaco de caráter básico, que recebe próton da água, há aumento da concentração de forma ionizada em pH menor e da forma não ionizada em pH maior, conforme mostrado na Equação 6.

Se conhecidos os valores de K_a (ou pK_a) e o pH do meio é possível calcular a relação das concentrações de formas ionizadas e não ionizadas de um fármaco, conforme mostrado abaixo³⁶.

$$K_a = ([H_3O^+][A^-])/[HA]$$

$$K_a/[H_3O^+] = [A^-]/[HA]$$

$$-\log (K_a/[H_3O^+]) = -\log ([A^-]/[HA])$$

$$-\log K_a - (-\log [H_3O^+]) = -\log ([A^-]/[HA])$$

$$pK_a - pH = -\log ([A^-]/[HA])$$

$$[A^-]/[HA] = 10^{-(pK_a - pH)}$$

$$[A^-]/[HA] = 10^{pH - pK_a}$$

De maneira semelhante, considerando-se a equação da reação do ácido conjugado BH^+ com a água, pode-se deduzir o comportamento dos fármacos de caráter básico:

$$[B:]/[BH^+] = 10^{pH - pK_a}$$

Os dados referentes a relação dessa tendência podem ser visualizados na Tabela 65.

Tabela 65 - Relação da tendência das formas ionizadas e não ionizadas dos fármacos em estudo

FÁRMACO	pKa	Relação $[A^-]/[XA]$		
		pH (inicial)= 7,46	pH)= 6,43 (40 dias do início)	pH (final)= 6,13
Ibuprofeno	5,2	181,97	16,98	8,51
Clonazepan	1,5	912,01	85,11	42,65
Sinvastatina	12,2	$1,82 \times 10^{-5}$	$1,70 \times 10^{-6}$	$8,51 \times 10^{-7}$
Paracetamol	9,4	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-3}$	$5,4 \times 10^{-4}$
Atenolol	59,6	$7,25 \times 10^{-53}$	$6,76 \times 10^{-54}$	$3,39 \times 10^{-54}$
Carbamazepina	13,9	$3,63 \times 10^{-7}$	$3,30 \times 10^{-8}$	$1,60 \times 10^{-8}$
Fluoxetina	9,8	$4,60 \times 10^{-3}$	$4,27 \times 10^{-4}$	$2,14 \times 10^{-4}$

Fonte: Autor (2020)

³⁶ www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry

Os dados indicam que a medida que o processo ocorre o meio torna-se levemente ácido, indicando a tendência da forma não ionizada prevalecer, para a maioria dos compostos, contribuindo para a sorção e detecção dos mesmos.

A avaliação da temperatura mostrou uma correlação inversa quanto ao provável processo de degradação. Esse fato pode ser observado considerando-se que uma redução na temperatura ocasiona uma diminuição na velocidade das reações, de uma forma geral, e a atividade microbológica, o que pode ser observado quando se mostra uma possível redução na degradação dos compostos, apresentando uma maior concentração dos mesmos.

Esse fato pode ser observado principalmente com o aumento e estabilização da temperatura, constatada no 14º dia do processo, permanecendo, aproximadamente, durante 30 dias (45ºdia), parâmetro que pode estar relacionado com a facilitação e aceleração no processo de biodegradação. Outro fator, importante diz respeito a pequena variação do pH durante o processo, demonstrado na Tabela 43 e Figura 55, páginas 169 e 170, respectivamente, o que contribuiu para a preservação do pool microbiano presente na leira de compostagem.

A Carbamazepina apresentou correlação significativa em relação à umidade demonstrando uma correlação direta muito significativa, o que sugere tendência das reações de hidrólise do composto.

O Paracetamol apresentou comportamento diferente aos demais compostos em relação à matéria orgânica, relação C/N e enxofre, demonstrando uma correlação direta para esses parâmetros, o que sugere que ele estaria, preferencialmente, sorvido no material sólido. Para a umidade foi observada uma correlação negativa, o que sugere que não há influência significativa de reações de hidrólise do composto.

Por fim, a Fluoxetina não apresentou correlação significativa para a maioria dos parâmetros avaliados, o que sugere a formação de seu principal metabólito, norfluoxetina, reação que ocorre pela desmetilação do precursor, sendo que o metabólito apresenta maior estabilidade e tempo de meia-vida.

7 DISCUSSÕES

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 fase sólida, devido às características apresentadas durante o processo. Esse fato pode ser observado no comportamento dos fármacos em estudo.

7.1 Biodegradação e Imobilização

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

No caso de fármacos o processo é limitado do ponto de vista cinético, devido as baixas concentrações dos compostos, verificadas no esgoto bruto. De acordo com Joss et al (2006) apud Aquino et al (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 concentração dos mesmos, quando comparada com os dados iniciais identificados no afluente e nas amostras provenientes do lodo, antes do processo de compostagem.

Os valores obtidos para a avaliação do teor de umidade apresentados na Figura 56, página 169, são coerentes quando relacionados com a temperatura do processo, visto que o aumento da temperatura observado a partir do 14º dia, coincide com a redução do teor de umidade até o 45º dia, mostrando mais estável, a partir desse período.

Em relação aos nutrientes, matéria-orgânica e relação carbono orgânico e presença de patógenos, o bio sólido gerado se mostrou adequado para a utilização como fertilizante, atendendo aos parâmetros exigidos pela Legislação vigente.

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.

Foram realizadas diferentes metodologias (Extrações I à V) visando a extração dos fármacos na matriz avaliada e posterior quantificação, podendo ser observados nas Tabelas 51 a 62, pg.196-199, e a metodologia de extração VI, condições ambientais, Tabela 63, pg.202, o que comprova a presença dos mesmos na matriz. No entanto, a avaliação do comportamento do fármaco Ibuprofeno, o qual não foi detectado em nenhum ponto de amostragem do processo de compostagem, estando presente nas amostras referentes ao afluente e lodo desperta atenção para esse fato, tendo sido determinante para a escolha do processo de extração utilizado, considerando as condições mais realistas que ocorrem naturalmente no ambiente.

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 biocentração, 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 uma forma simplificada: 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, Tabela 63, pg.202 e, considerando os valores relativos ao pH do meio (pH=6,2 ao final processo compostagem) e $pK_a = 13,9; 9,8; 9,38$ respectivamente, considerados ácidos fracos, eles estariam preferencialmente na forma não ionizada, o que sugere sua adsorção no lodo. No entanto, após a realização do processo de extração VI ocorre a dissociação dos mesmos para a fase aquosa tendo sido possível sua detecção e quantificação.

Em estudo realizado por Peysson e Vulliet (2013) onde foram avaliados 136 fármacos em lodo de esgoto utilizando a metodologia QuEChERS adaptada e detecção por cromatografia líquida e espectrometria de massa, sendo uma das amostras proveniente de lodo compostado, os resultados obtidos nesse estudo, para esse tipo de amostra, indicam concordância com os dados obtidos em nosso estudo, apresentado residual para os mesmos compostos, Paracetamol, Carbamazepina e Fluoxetina, nas concentrações 464, 17 e 56 ng/g, respectivamente. Esse fato sugere que a metodologia e procedimentos realizados, em nosso estudo, para a identificação e avaliação dos compostos foram adequados e produziram resultados satisfatórios.

7.2 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, além de gerar informações confiáveis, auxilia 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 1 µg/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.

7.3 Aspectos relacionados a saúde pública – Tox21

Diante das diferenças que possam 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, através do programa Toxicologia para o Século 21 (Tox21) representa um avanço na área toxicológica, principalmente em relação às contaminações ambientais.

Os residuais obtidos para os analitos Paracetamol, Carbamazepina e Fluoxetina embora não tenham apresentado efeito agudos, para as concentrações obtidas, quando avaliados sob o aspecto da Tox21, considerando que eles podem apresentar efeitos aos seres humanos e consequentemente à saúde pública.

8 CONCLUSÕES

As rotas de exposição de fármacos em matrizes ambientais assim como seu comportamento ainda não são bem conhecidas. A baixa volatilidade dos produtos farmacêuticos indica que a distribuição no ambiente ocorrerá principalmente através de transporte aquoso, mas também através da dispersão da cadeia alimentar. No processo de tratamento de esgotos, pode ocorrer o transporte de fármacos da fase líquida para a fase sólida, constituindo em parte o resíduo sólido gerado nas ETE (lodo ou biomassa excedente). De maneira geral, são poucas as pesquisas que relacionam parâmetros operacionais e físico-químicos com a remoção dos fármacos em ETE.

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, mostrou a importância das pesquisas e boas práticas operacionais.

O processo de compostagem estudado mostrou-se adequado para a produção de um bio sólido com características compatíveis com as requeridas para o uso agrícola e possibilitou constatar a contribuição da metodologia para avaliar a redução ou eliminação dos compostos a partir da concentração na solução de equilíbrio com o bio sólido.

O processo de extração utilizado para identificação e quantificação dos analitos, Metodologia de extração baseada na saturação dos compostos em água (Extração VI), mostrou-se o mais adequado para a avaliação 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 concentração dos compostos, o que sugere uma tendência a biodegradação e/ou imobilização dos mesmos.

Os resultados obtidos sugerem que as substâncias estudadas, talvez, permaneçam imobilizadas na matriz, o que representa uma segurança em relação a mobilidade dos mesmos. A possibilidade de imobilização na matriz é um importante parâmetro, sugerindo 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. A redução na concentração dos mesmos, quando comparada com os dados iniciais identificados no afluente e amostras provenientes do lodo, mostram a contribuição dessa metodologia para a avaliação da biodisponibilidade de contaminantes emergentes nessa matriz.

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 sendo eliminados, preferencialmente, na forma de metabólitos, os quais não foram investigados no processo analítico.

Em relação as 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. Tão significativo como as concentrações residuais e as possíveis interações com outros fármacos, no ambiente, os metabólitos gerados e presentes nas várias matrizes, em algumas situações apresentam-se mais tóxicos que o próprio fármaco precursor, o que demonstra a necessidade de estudos em relação aos mecanismos farmacocinéticos, farmacodinâmicos dos fármacos para entendimento dos mecanismos de reação envolvidos na formação e toxicidade de seus metabólitos.

Outro ponto a ser considerado é a possibilidade de bioacumulação visto que os mesmos 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 testes e mesmo animais não representa os possíveis efeitos que possam ser observados em humanos, que pode estar diretamente relacionado a saúde pública.

O presente estudo concentrou-se em uma pequena porcentagem dos possíveis fármacos presentes no ambiente, e os possíveis processos envolvidos na sua degradação ou

biodisponibilidade. Tendo em vista as inúmeras variáveis envolvidas, há necessidade de continuidade de pesquisas neste tema, principalmente em relação ao rastreamento das rotas dos metabólitos e possíveis efeitos tóxicos em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS³⁷

- ABREU JUNIOR, C. H.; BOARETTO, A. E.; MURAOKA, T.; KIEHL, J. C. 2005. Uso agrícola de resíduos orgânicos potencialmente poluentes: propriedades químicas do solo e produção vegetal. **Revista Brasileira de Ciência do Solo** n 4, p 391-470.
- 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, v.18 , n.3, jul/set 2013, pag. 187-204.
- ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – NBR:16457/2016. **Logística Reversa de medicamentos de uso humano vencidos e/ou em desuso** - Procedimento. Rio de Janeiro: ABNT, 2016, 9 p.
- ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – NBR:10.007. **Amostragem de Resíduos sólidos**. Rio de Janeiro, 2004.
- ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Norma Brasileira NBR 9898. **Preservação e Técnicas de Amostragem de Efluentes Líquidos e Corpos Receptores**. Rio de Janeiro.1987.
- ALEM SOBRINHO, Pedro. **Tratamento de esgotos e geração de lodo**. In: BIODSÓLIDOS NA AGRICULTURA. 2. ed. São Paulo: ABES, 2002. Cap. 2. p. 7-40.
- ALMEIDA, H. E. P. P. J. (2009). **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno** (Dissertação), Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- ANDREOLI, C. V.; VON SPERLING, Marcos; FERNANDES, Fernando. **Princípios do tratamento biológico de águas residuárias**: Lodo de esgotos: tratamento e disposição final. Belo Horizonte: UFMG, 2001. 484 p. (IV).
- ANDREOLI, C.V. **Resíduos sólidos do saneamento**: processamento, reciclagem e disposição final. Rio de Janeiro: Rima, ABES, 282p., 2001a.
- ANDREOLI, et al. **Uso e manejo do lodo de Esgoto na Agricultura**. Curitiba: Sanepar, Finep, 98p. 1999.
- APHA- American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environmental Federation. **Standard Methods for the examination of water and wastewater.**, 23rd ed. Washington, 2017.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA); **Guia de Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**, RE nº 899, 2003.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada** – RDC nº.44/2009 – Dispõe sobre Boas Práticas em Farmácias e Drogarias.

³⁷ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada** – RDC nº 306, de 07 de dezembro de 2004.

BASIT H, Kahwaji CI. Clonazepam. 2021 Jan 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32310470.

BASTOS, R. K. X.; BEVILACQUA, P. D.; MARA, D.D. **Análise crítico-comparativa das regulamentações brasileira, estadunidense e britânica de qualidade microbiológica de biossólidos para uso agrícola.** Revista DAE, Rio de Janeiro, no191, jan/abr 2013, p. 10-20.

BARKER, S. A. Applications of matrix solid-phase dispersion in food analysis. **Journal of Chromatography A**, v. 880, n. 1, p. 63-68, 2000.

BEEK, Tim Aus Der; WEBER, Frank-Andreas; BERGMANN, Axel; HICKMANN, Silke; EBERT, Ina; HEIN, Arne; KÜSTER, Anette. **Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives.** Environmental Toxicology and Chemistry, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 823-835, 25 fev. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.3339>.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Pharmaceutical drugs in the environment.** Química Nova 2003, 26, 523. [CrossRef]

BITTENCOURT, Simone; AISSE, Miguel Mansur; SERRAT, Beatriz Monte; AZEVEDO, Júlio César Rodrigues de. **Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto.** Engenharia Sanitaria e Ambiental, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 43-53, mar. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-41520201600100119334>.

BRASIL. **Ministério do Meio Ambiente.** Lei nº12.305 de 02/08/2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências.

BRASIL. **Ministério da saúde.** Portaria Nº 2914 de 12/12/2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília-DF, 14 de dezembro 2011.

BRASIL. Sistema nacional de meio ambiente. Lei nº 9433/1997. Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, regulamenta o inciso XIX do art. 21 da **Constituição Federal**, e altera o art. 1º da Lei nº 8.001, de 13 de março de 1990, que modificou a Lei nº 7.990, de 28 de dezembro de 1989.

BUCHBERGER, W. W. **Novel analytical procedures for screening of drug residues in water, wastewater, sediment and sludge.** Analytica Chimica Acta 2007, 593, 129. [CrossRef][PubMed]

BURATINI, Sandra Valéria; BRANDELLI, Alexandre. Bioacumulação. In: ZAGATTO, Pedro A.; BERTOLETTI, Eduardo. Ecotoxicologia Aquática: princípios e aplicações. São Carlos: Rima, 2006. Cap. 4. p. 55-88.

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, v. 20, n. 8, p. 5855-5863, 2013.

CALDAS, S. S. et al. **Avanços recentes da MSPD para extração de resíduos de agrotóxicos, PPCPs, compostos inorgânicos e organometálicos.** Sci Chromatograph, v. 5, p. 190-213, 2013a.

CAMPOS, J.R. **Tratamento de Esgotos Sanitários por processo anaeróbio e disposição controlada no solo.** Rio de Janeiro: ABES, 464p., 1999.

CARVALHO, Paulo de Campos Torres de. **Compostagem.** In: TSUTIYA, Milton Tomoyuki. **BIOSSÓLIDOS NA AGRICULTURA.** São Paulo: Abes, 2002. p. 181-208.

CERQUEIRA, M. B.; CALDAS, S. S.; PRIMEL, E. G. New sorbent in the dispersive solid phase extraction step of quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe for the extraction of organic contaminants in drinking water treatment sludge. **Journal of Chromatography A**, v. 1336, p. 10-22, 2014.

CETESB- **Companhia Ambiental do Estado de São Paulo.** Norma Técnica nº 4230 de agosto 1999. Aplicação de lodos sistemas de tratamento biológico em áreas agrícolas - critérios para projeto e operação: manual técnico.

CLASSIC, In: Giddings, J.M. (Ed.), **Community Level Aquatic System Studies—Interpretation Criteria.** SETAC. 2002.

CONAMA-**Conselho Nacional de Meio Ambiente.** Resolução nº 498, de 19 de agosto de 2020. Define critérios e procedimentos para produção e aplicação de biossólido em solos, e dá outras providências.

CONAMA – **Conselho Nacional de Meio Ambiente.** Resolução nº 481, de 03 de outubro de 2017. Estabelece critérios e procedimentos para garantir o controle e a qualidade ambiental do processo de compostagem de resíduos orgânicos, e dá outras providências.

CONAMA-**Conselho Nacional de Meio Ambiente.** RESOLUÇÃO nº 430, de 13 de maio de 2011 Correlações: • Complementa e altera a Resolução nº 357/2005. 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.

CONAMA-**Conselho Nacional de Meio Ambiente.** Resolução nº 380, de 31 de outubro de 2006 Publicada no DOU nº 213, de 7 de novembro de 2006, Seção 1, página 59 Correlações: · Retifica o Anexo I da Resolução CONAMA no 375/06 Retifica a Resolução CONAMA no 375/06 – Define critérios e procedimentos para o uso agrícola de lodos de esgoto gerados em estações de tratamento de esgoto sanitário e seus produtos derivados, e dá outras providências.

CONAMA – **Conselho Nacional de Meio Ambiente.** Resolução n. 375/2006, 29 de agosto de 2006. Define critérios e procedimentos, para o uso agrícola de lodos de esgotos gerados em estações de tratamento de esgotos sanitário e seus produtos derivados, e dá outras providências.

CONAMA-**Conselho Nacional de Meio Ambiente.** Resolução nº. 357, de 17 de março de 2006. 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.

CONTIN et al, 2012

COOPER, M., ZANON, A.R., M.Y., MORATO, R.W. **Compostagem e reaproveitamento de resíduos orgânicos agroindustriais: teórico e prático**. Piracicaba: ESALQ – Divisão de Biblioteca, 35 p: il. (Série Produtor rural, Edição Especial), 2010.

CORRÊA, R.S.; FONSECA, Y.M.F.; CORRÊA, A.S. **Produção de biossólido agrícola por meio da compostagem e vermicompostagem de lodo de esgoto**. Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, Campina Grande, v.11, n.4, p.420-426, 2007.

COSTA JUNIOR, I. L.; * PLETSCH, A. L.; TORRES, Y. R. **Ocorrência de Fármacos Antidepressivos no Meio Ambiente - Revisão**, Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (5), 1408-1431. Data de publicação na Web: 15 de setembro de 2014.

DAUGHTON, C.G., **Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health**. 1. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. Environ. Health Perspect. 111, 757–774, 2003.

DAUGHTON, C.G., TERNES, T.A., **Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?** Environ. Health Perspect. 107-6, pp. 907–938. 1999.

FAY, Elisabeth Francisconi; SILVA, Célia Maria Maganhotto de Souza; MELO, Itamar Soares de. Degradação abiótica de xenobióticos. In: MELO, Itamar Soares de; AZEVEDO, João Lúcio de (ed.). **Microbiologia Ambiental**. 2. ed. Jaguariuna: Embrapa Meio Ambiente, 2008. Cap. 20. p. 464-475.

FENT K.; Weston A.A.; Caminada D. **Ecotoxicology of human**. Aquatic Toxicology, 76, 122–159; 2006.

FERNANDES, S.A.P.; SILVA, S.M.C.P. da. **Manual Prático para compostagem de biossólido**. Londrina-PR: PROSAB, Finep, 1999. 84p.

FIGUEIREDO, Eduardo Costa de; BORGES, Keyller Bastos; C.QUEIROZ, Maria Eugênia. **Preparo de Amostras para análise de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 2015. 263 p.

GUEDES, Camila Delanesi; PAGANINI, Wanderley da Silva. **A presença de fármacos nos esgotos domésticos e sua remoção pelos processos de lodo ativado com oxigênio puro, lagoa aerada e reator anaeróbio de fluxo ascendente**. 2017.Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.11606/T.6.2017.tde-27112017-141635> > DOI: 10.11606/T.6.2017.tde-27112017-141635.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred Goodman (Edt). Goodman e Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

HALLING-SORENSEN, B., NIELSEN, S.N.; LANZKY, P.F., INGERSLEV, F., LUTZHOFT, H.C.H.; JORGENSEN, S.E. **Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environmental: a review**. Chemosphere, v.36, n.2, p.357-393, 1998.

HAO, C.; CLEMENT, R.; YANG, P. **Liquid chromatography–tandem mass spectrometry of bioactive pharmaceutical compounds in the aquatic environment—a decade’s activities.** Analytical and Bioanalytical Chemistry 2007, 387, 1247. [CrossRef] [PubMed]

HARRISON, E. Z. et al. **Organic chemicals in sewage sludges.** Science of the total environment, v. 367, n. 2, p. 481-497, 2006.

H.C. and JORGENSEN, S.E., **Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review.** Chemosphere 36 2, pp. 357–393. 1998.

HOLM, J.V., Rugge, K., Bjerg, P.L., Christensen, T.H., **Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark).** Environmental Science. Technology. 29 (5), 1415–1420, 1995.

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, DOQ-CGCRE-008, 2011.

JARDIM, I.C.F.S. Princípios da extração em fase sólida. In: BORGES, Keyller Bastos; FIGUEIREDO, Eduardo Costa de; QUEIROZ, Maria Eugênia Costa (org.). **Preparo de amostras para análise de compostos orgânicos.** Rio de Janeiro: LTC, 2015. Cap.8, p.62-79.

JONES O.A.H.; VOULVOULIS N.; LESTER J.N.; **Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals.** Water Res. 36, 5013–5022; 2002.

JONES O.A.H.; VOULVOULIS N., LESTER J.N. **Human pharmaceuticals in the aquatic environment—a review.** Environ. Technol. 22, 1383–1394; 2001.

JORGENSEN, S.E.; HALLING-SORENSEN, B. **Drugs in the environment.** Chemosphere 2000, 40, 691. [CrossRef] [PubMed]

KIEL, E.J. **Fertilizantes orgânicos.** Piracicaba-SP, Editora Agronômica: Ceres Ltda., p.416-410, 1995.

KOLPIN, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B. and Buxton, H.T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. **Environmental Science Technology**, v. 36, p. 1202–1211. 2002.

KUMMERER, K. **Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks.** 3.ed. Heidelberg: Springer. 2008.

LAJEUNESSE, A.; GAGNON, C.; SAUVE, S. **Determination of Basic Antidepressants and Their N-Desmethyl Metabolites in Raw Sewage and Wastewater Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry.** Analytical Chemistry 2008, 80, 5325. [CrossRef] [PubMed]

M.M. PIRES, Adriana. **Uso agrícola do lodo de esgotos: ASPECTOS LEGAIS.** Jaguariuna: Embrapa Meio Ambiente, 2006. 4 p.

MAAN JS, Duong TVH, Saadabadi A. **Carbamazepine**. 2020 Oct 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29494062.

MACEDO, G.C, CARBONARI, C.A, VELINI, E.D, GOMES, G.L.G, ALVES DE MATOS, A., CASTRO, E.B, BURGOS, N. R. **Behavior of sulfentrazone in the soil as influenced by cover crop before no-till soybean planting**. Weed Science, 1-8. doi:10.1017/wsc.2020.70. 2020

LANARV - **Laboratório de Referência Vegetal** – Manual de Análise de Corretivos Fertilizantes e Inoculantes: Métodos Oficiais, 1988.

MAPA - **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária**. INSTRUÇÃO NORMATIVA nº 61, de 08 de Julho de 2020.

MAPA - **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária**. Portaria nº 49 25/04/2005. Brasília-DF. 2017.

MAPA - **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária**. Manual de métodos Analíticos Oficiais para Fertilizantes e Corretivos. Brasília-DF. 2017.

MAPA - **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária**. INSTRUÇÃO NORMATIVA nº 15, de 24 de Dezembro de 2004.

MAPA - **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária**. INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA nº 25, de 23 de Julho de 2009.

MARTIN, J.; CAMACHO-MUNOZ, D.; SANTOS, J. L.; Aparicio, I.; Alonso, E. **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 2012, 239, 40. [CrossRef] [PubMed]

MINISTÉRIO DAS CIDADES. **Diagnóstico dos serviços de água e esgotos** – 2014. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento 2014. Disponível em: < <http://www.snis.gov.br>>. Acesso em: agosto 2016.

NUVOLARI, A; TELLES, D.D.; RIBEIRO, J.T; MIYASHITA, N.J.; RODRIGUES, R.B.; ARAUJO, R. Esgotos Sanitário. **Coleta, transporte, tratamento e reúso agrícola**. Edgard Blucher Ltda., 1. edição, São Paulo-SP, 2003, 520p.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. Quantitative Structure-Activity Relationships Project . Acessado em 15/12/2020.
Disponível em <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm>

OGA, S.; SIQUEIRA, M.E.P.B. **Introdução à Toxicologia**. In: OGA, S. Fundamentos da Toxicologia. 4.ed. São Paulo. Atheneu Editora, 2014. Parte I, p.1-6.

OLIVEIRA, Marcone Augusto Leal de et al. Planejamento de experimentos aplicado ao preparo de amostras. In: BORGES, Keyller Bastos; FIGUEIREDO, Eduardo Costa de; QUEIROZ, Maria Eugênia Costa (org.). **Preparo de amostras para análise de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 2015. Cap. 4. p. 19-27.

PEYSSON, William; VULLIET, Emmanuelle. 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**, [S.L.], v. 1290, p. 46-61, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.057>.

PIRES, A.M.M.; MATTIAZZO, M.E. **Avaliação da Viabilidade do Uso de Resíduos na Agricultura**. Jaguariúna: EMBRAPA, 2008. 9 p. (Circular Técnica, 19).

PEDROZA, M.M.; VIEIRA, G.E.G; SOUSA, J.F. de; PICKLER, A. de C.; LEAL, E.R.M., MILHOMEN, C. da C. **Produção e tratamento de lodo de esgotos** – uma revisão. Revista Liberato, Nova Hamburgo-RS, v.11, n.16, p.149-160, 2010.

PRESTES, Osmar D. et al. QuEChERS: um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. **Química Nova**, São Paulo , v. 32, n. 6, p. 1620-1634, 2009 .

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422009000600046&lng=pt&nrm=iso

QUINTANA, N.R.G.; CARMO, M.S. do; MELO, W.J. de. **Lodo de Esgotos como fertilizante: Produtividade Agrícola e rentabilidade econômica**. Nucleus, v.8, n.1, p.183-192, 2011.

R.M. HARRISON, R.E. HESTER And (ed.). Issues in environmental science and technology: pharmaceuticals in the environmental. Cambridge, Uk: Royal Society of Chemistry, 2013. 41 v.

RADJENOVIC, J.; JELIC, A.; PETROVIC, M.; COSTA JUNIOR, I. L et al. Rev. Virtual Quim. [Vol 6] [No. 5] |1408-1431| 1430 Barcelo, D. Determination of pharmaceuticals in sewage sludge by pressurized liquid extraction (PLE) coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). **Analytical and Bioanalytical Chemistry** 2009, 393, 1685. [CrossRef] [PubMed]

REVISTA BRASILEIRA DE SANEAMENTO E MEIO AMBIENTE, BIO, ISSN 0103-5134, ano XIX, n.64, Jul-Set/2012, “Os perigos ocultos na água”, pg.24

REVISTA DO FARMACÊUTICO, Publicação do Conselho Regional de Farmácia do estado de SP, n.116, abril-maio-junho/2014 – “Pacto pelo descarte adequado”, pg. 48,49.

RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, p. 771-780, 2004.

RODIL, R.; QUINTANA, J. B.; CONCHA-GRANA, E.; LOPEZ-MAHIA, P.; MUNIATEGUI-LORENZO, S.; PRADA-RODRIGUEZ, D. Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). **Chemosphere** 2012, 86, 1040. [CrossRef] [PubMed]

ROIG, Benoit; D'ACO, Vince. Distribution of Pharmaceuticals Residues in the Environmental. In: R.E. HESTER; R.M. HARRISON (ed.). Issues in environmental science and technology. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2013. p. 34-60.

SANDERSON H.; Johnson D.; Reitsma J.; Brain R.A.; Wilson C.J.; Solomon K.R. **Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters**. Regulatory Toxicology and Pharmacology ,39, 158–183; 2004.

SANDERSON H.; Johnson D.; Wilson C.; Brain, R.; Solomon K.R. **Probabilistic hazard assessment of environmentally ccurring pharmaceuticals acute toxicity to fish, *daphnids* and algae by ECOSAR screening**. Toxicol. Lett. 144, 383–395; 2003.

SCHULTZT, M. M.; FURLONG, E. T. Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. **Analytical Chemistry** 2008, 80, 1756. [CrossRef] [PubMed]

SILVA, Vanessa Honda Ogihara. Avaliação da toxicidade e da degradação do fármaco Cloridrato de fluoxetina, em solução aquosa e em mistura com esgotos doméstico, empregando irradiação com feixe de elétrons. 2014. 128 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Área Tecnologia Nuclear, Tecnologia Nuclear-Aplicações, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2014.

SNIS- Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento Básico [homepage na internet]. Brasília, DF: Ministério das Cidades, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental; Disponível em: www.snis.gov.br

SORENSEN, B. H.; NIELSEN, S. N.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; LUTZHOFT, H. C. H.; JORGENSEN, S. E. **Occurrence, fate, and effects of pharmaceutical substances in the environment**- A review. Chemosphere 1998, 36, 357. [CrossRef] [PubMed]

SOUZA et al, 2020 (artigo)

STUART, M.E., LAPWORTH, D.J., CRANE, E., HART, A. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. **Science of the Total Environment**. 416, p. 1-21. 2012.

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

STUMPF M.; TERNES T.A.; HABERER K.; SEEL P.; BAUMANN W. **Determination of pharmaceuticals in sewage plants andriver water**. Vom Wasser;86:291–303; 1996a.

TALREJA O, Kerndt CC, Cassagnol M. **Simvastatin**. 2020 Dec 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30422514.

TERNES T. **Occurrence of pharmaceuticals in surface waters** (Vorkommen von Pharmaka in Gew.assern). Wasser und Boden; 53(4):9–14; 2001.

TSUTIYA, Milton Tomoyuki; CAMPANIRI, João Batista; ALEM SOBRINHO, Pedro; HESPANHOL, Ivanildo; CARVALHO, Paulo de Campos Torres de; MELFI, Adolfo Jose; MELO, Wanderley Jose de; MARQUES, Marcos Omir; MARQUES, Marcos Omir. **BIOSSÓLIDOS NA AGRICULTURA**. 2. ed. São Paulo: ABES, 2002. 468 p.

TSUTIYA, Milton Tomoyuki. **Características de biossólidos gerados em estações de tratamento de esgotos**. In: MILTON TOMOYUKI TSUTIYA. **BIOSSÓLIDOS NA AGRICULTURA**. 2. ed. São Paulo: Abes, 2002a. Cap. 4. p. 111-131.

USEPA – U.S. Environmental Protection Agency Ecotoxicological QSAR Modeling Using Extended Topochemical Atom (ETA) Indices (p.21-23). Disponível : http://ftp.epa.gov/dsstoxftp/DSSTox_Publications?QSARModelingSocNewsletter_2014.pdf
Acessado em 20/10/2020.

VON SPERLING, Marcos. **Princípios do tratamento biológico de águas residuárias**: Introdução a qualidade das águas e ao tratamento de esgotos. 3. ed. Belo Horizonte-MG: UFMG, 2005. 243 p.

ZAGATTO, Pedro A.; BERTOLETTI, Eduardo. **Ecotoxicologia aquática**: princípios e aplicações. São Carlos: Rima, 2006. 464 p.

ZANELLA, Renato et al. QuEChERS. In: BORGES, Keyller Bastos; FIGUEIREDO, Eduardo Costa de; QUEIROZ, Maria Eugênia Costa (org.). Preparo de amostras para análise de compostos orgânicos. Rio de Janeiro: LTC, 2015. Cap. 24. p. 230-244.

ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; FANELLI, R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**. 122, 205–209; 2005.

ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; FANELLI, R. **Presence of therapeutic drugs in the environment**. Lancet 355, 1789–1790; 2000