

I-057 – AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS NA ÁGUA DOS MANANCIAIS E PARA CONSUMO HUMANO DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE

Eduarda Oliveira Reis⁽¹⁾

Engenheira Ambiental pela Universidade Federal de Viçosa. Mestranda em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Ana Flávia Souza Foureaux⁽²⁾

Engenheira Ambiental e Sanitária pelo Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. Mestranda em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos pela UFMG.

Lucilaine Valeria de Sousa Santos⁽³⁾

Professora Adjunta I na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas). Doutora em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos pela UFMG.

Liséte Celina Lange⁽⁴⁾

Professora Titular do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental – UFMG. Doutora em Tecnologia Ambiental pela London University, Inglaterra.

Míriam Cristina Santos Amaral⁽⁵⁾

Professora Adjunta do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental - UFMG. Doutora em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos pela UFMG.

Endereço⁽¹⁾: Avenida Novara, 60 – Bloco 13 Ap 102 – Bandeirantes - Belo Horizonte - MG - CEP: 31340-422 - Brasil - Tel: (32) 99135-9067 - e-mail: eduardaoreis@gmail.com

RESUMO

A ocorrência de fármacos nos ambientes aquáticos e na água potável tem preocupado a comunidade científica principalmente no que diz respeito aos impactos causados ao meio ambiente e na saúde pública. O presente estudo relata a provável ocorrência de fármacos na água dos mananciais de abastecimento e na água potável da Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH). As amostras foram coletadas em seis Estações de Tratamento de Água (ETAs) da região durante os meses de setembro e outubro de 2016 e analisadas por espectrometria de massas. Os resultados preliminares mostram a provável ocorrência de fármacos antes e após o tratamento, o que pode evidenciar que o tratamento convencional não é eficiente na remoção desse tipo de composto.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos, Água Tratada, Água Bruta, Belo Horizonte.

INTRODUÇÃO

Os fármacos são uma importante ferramenta para a recuperação e manutenção da saúde da população humana e animal. Eles são utilizados para os mais diversos fins e podem ser classificados em diversas categorias, tais como: anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos, reguladores lipídicos, antibióticos, antidepressivos, agentes quimioterápicos, contraceptivos, entre outros (IKEHATA *et al.*, 2006).

Após a administração, os fármacos são absorvidos, distribuídos, metabolizados e finalmente excretados pelo organismo. Nesse sentido, muitos estudos têm mostrado que somente parte do fármaco é metabolizado pelo organismo, formando os metabólitos. A outra parte permanece inalterada e, portanto farmacologicamente ativa, sendo excretada juntamente com esses metabólitos (KUMMERER e HENNINGER, 2003; FENT *et al.*, 2006). Ao serem excretados, os fármacos passam a compor o esgoto doméstico que é conduzido às Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) ou lançado diretamente nos corpos d'água. Essa é uma das mais importantes rotas de introdução dos fármacos nos ambientes aquáticos.

O monitoramento ambiental dos fármacos ganhou força a partir dos anos 70, quando os primeiros estudos que relacionaram os mesmos a toxicidade aquática, genotoxicidade, distúrbios endócrinos e resistência em bactérias patogênicas foram publicados (HIGNITE e AZARNOFF, 1977). Além desses estudos, ressalta-se a evolução dos métodos analíticos que permitiram a detecção de poluentes emergentes em concentração que variam de ng/L ou µg/L

em soluções líquidas como água e efluentes (ORT *et al.*, 2010). Recentemente, a literatura tem apontado a utilização de extração em fase sólida seguida por cromatografia líquida de alta performance acoplada a espectrometria de massa com eletrospray (LC/MS/ESI) e a cromatografia gasosa também acoplada a espectrometria de massa (CG/MS) como técnicas analíticas viáveis para quantificação de fármacos (GROS *et al.*, 2013).

O comportamento dos fármacos no meio ambiente não é bem conhecido. Devido a sua baixa volatilidade, acredita-se que o transporte desses compostos ocorra principalmente pelas matrizes aquosas, mas também pode ocorrer pela cadeia alimentar e por dispersão (BILA *et al.*, 2003). Nas ETEs, os fármacos podem ser parcialmente ou totalmente degradados biologicamente, permanecerem intactos, serem removidos por meio de sorção ao lodo ou por degradação abiótica (TAMBOSI, 2008).

Por não serem totalmente removidos nas ETEs, os fármacos vem sendo encontrados em águas superficiais e na água tratada em concentrações que variam de ng/L a µg/L em diversas partes do mundo (LÓPEZ-SERNA *et al.*, 2013; LÓPEZ-SERNA *et al.*, 2012; CALZA *et al.*, 2013; POSTIGO *et al.*, 2014; HOUTMAN *et al.*, 2014). No contexto do Brasil, os estudos que relatam a ocorrência de fármacos ainda são pontuais e relacionados, principalmente, aos perturbadores endócrinos (TORRES *et al.*, 2015; KUSTER *et al.*, 2009; SODRÉ *et al.*, 2010). Bila *et al.* (2007) apresentam os estudos realizados no Brasil que investigaram a ocorrência de disruptores endócrinos em matrizes aquosas, principalmente em esgotos domésticos. Nas ETEs investigadas esses compostos foram encontrados na ordem de µg/L.

Muitas cidades no Brasil não possuem sistemas de tratamento de efluentes e os mesmos são lançados diretamente nos corpos d'água. Quando há tratamento, a grande maioria da ETEs adotam o tratamento biológico convencional que, conforme já mencionado, não é suficiente para a remoção de compostos recalcitrantes como os fármacos. Ao serem lançados nos mananciais, os compostos farmacêuticos devem ser removidos nas ETAs para que não sejam distribuídos à população através da água potável. Contudo, assim como os tratamentos convencionais de efluentes, muitos estudos demonstram que o tratamento convencional aplicado nas Estações de Tratamento de Água (ETA) não é capaz de remover os fármacos da água que é distribuída a população (HUERTA-FONTELA *et al.*, 2011).

O tratamento convencional de água consiste em uma combinação de processos físicos e químicos que visam tornar a água própria para o consumo humano. As principais etapas são a coagulação, floculação, decantação, filtração e desinfecção (MOSTAFA *et al.*, 2015). Dependendo do tipo de água disponível para a captação, o tratamento convencional pode sofrer alterações de acordo com o enquadramento das águas doces estabelecido pela Resolução 357 de 2005 do CONAMA (BRASIL, 2005). Na referida norma, as águas doces são classificadas em 5 classes, na qual as águas da classe especial podem ser utilizadas para o abastecimento humano após somente a etapa de desinfecção e as águas da classe III necessitariam de tratamento convencional ou avançado para sua distribuição. As águas pertencentes à classe IV não são indicadas para o consumo humano, mesmo após o tratamento.

Além do enquadramento previsto na legislação, as companhias de saneamento adaptam o tratamento convencional de acordo com sua experiência e necessidade em cada situação. Assim, por exemplo, quando há a possibilidade de formação de flocos de baixa densidade, como no caso de proliferação de algas, os decantadores podem ser substituídos por flutuadores, que são mais eficientes na remoção desse tipo de contaminação. Outra variante do processo convencional de tratamento é a filtração direta, que está fortemente condicionada aos parâmetros turbidez, cor verdadeira, sólidos em suspensão, densidade de algas e coliformes na água bruta (DI BERNADO *et al.*, 2003).

Diante desse cenário, o objetivo desse trabalho foi investigar a possível ocorrência de fármacos na água dos mananciais de captação e tratada de três ETAs da Região Metropolitana de Belo Horizonte. Essa região é a terceira maior aglomeração urbana do Brasil, sendo composta atualmente por 34 municípios e por uma população de cerca de 5 milhões de habitantes (AGÊNCIA RMBH, 2009). Representa em torno de 40% da economia e 25% da população do estado, sendo considerada, portanto, o centro político, financeiro, comercial, educacional e cultural de Minas Gerais.

MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de água foram coletadas nos mananciais de abastecimento e após o tratamento em 3 ETAs da Região Metropolitana de Belo Horizonte nos meses de agosto, setembro e outubro de 2016 em frascos âmbar que foram

imediatamente refrigeradas até chegada ao laboratório onde foram filtradas em membranas de Nylon/PVDF hidrofílico de 0.45µm.

A caracterização da água bruta foi realizada de acordo os seguintes parâmetros: ocorrência ou não de chuva nas 48 horas anteriores às coletas, turbidez, pH, alcalinidade, cor aparente e cor verdadeira. A água tratada foi caracterizada pelos mesmos parâmetros utilizados para a água bruta com exceção da ocorrência de chuva e acrescentando-se o parâmetro de cloro residual. A coleta, preservação e a caracterização físico-química das amostras foram efetuadas conforme instruções da versão mais recente do *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, 2012).

Para a extração em fase sólida (SPE) foram utilizados cartuchos C18/18% (500 mg/6 mL – *Applied Separations*) condicionados com 5 mL de metanol e 5 mL de água. Em seguida, alíquotas de 1L de cada amostra, previamente filtrada, foram passadas através dos cartuchos para concentração dos analitos de interesse. A extração foi realizada em duas fases distintas sendo a primeira fase sem ajuste de pH para extração dos compostos de caráter neutro ou básico e a segunda fase em pH 2 para extração dos composto de caráter ácido. Para esta etapa foi utilizada uma solução de H₂SO₄ (5%) para acerto do pH.

A concentração dos analitos foi realizada utilizando um fluxo constante de 5mL/min de amostra. Após passagem total da amostra pelo cartucho a bomba de vácuo permaneceu em funcionamento por, aproximadamente, 20 minutos para retirada total da umidade. Após a extração dos fármacos foi realizada a eluição dos cartuchos utilizando 2x4 mL de metanol. Todo procedimento de eluição aconteceu de forma padronizada utilizando equipamento *Aspec Gilson GX-271 Liquid Handler* que proporcionou fluxo constante de eluente durante todo o experimento. Os extratos finais foram armazenados para identificação dos fármacos por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa.

A identificação dos fármacos foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na infusão direta das amostras no espectrômetro de massas para explorar os possíveis compostos presentes na mesma. Essa etapa visou otimizar o processo de compra dos padrões analíticos. Na segunda etapa, que ainda será realizada, ocorrerá a confirmação e quantificação cromatográfica dos compostos. Nas duas etapas será utilizado o equipamento HPLC marca *Shimadzu*, modelo *Prominence DGU/20A3*, acoplado ao espectrômetro de massas micrOTOF-QII, marca *Bruker*.

Para identificação e quantificação dos fármacos de caráter ácido será utilizado modo de ionização negativo (IN) e para os de caráter neutro ou básico será utilizado modo de ionização positivo (IP). Como fase móvel serão utilizados solventes como metanol, acetonitrila e água modificada (0,1% ácido fórmico). Para estas quantificações serão utilizadas colunas analíticas C18 e suas respectivas colunas de guarda.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As ETAs estudadas empregam diferentes tecnologias para o tratamento da água, conforme pode ser observado na Tabela 1. Os dados de vazão são referentes a vazão tratada em agosto de 2016.

Tabela 1: Descrição das ETAs onde foi realizado o monitoramento dos fármacos.

ETA	Vazão (L/s)	Etapas do tratamento
A	5000	<u>Tratamento Convencional</u> : Pré-oxidação, Coagulação, Floculação, Decantação, Filtração, Fluoretação, Desinfecção e Estabilização.
B	300	<u>Filtração direta</u> : Pré-oxidação, Coagulação, Filtração direta, Fluoretação, Estabilização e Desinfecção.
C	700	<u>Tratamento Convencional</u> : Pré-oxidação, Coagulação, Floculação, Flotação, Filtração, Fluoretação, Estabilização e Desinfecção.

A adaptação ao tratamento à qualidade da água bruta pode ser observada nas ETAs estudadas, conforme exposto na Tabela 1. No caso das ETA A, utiliza-se todas as etapas comumente empregadas no tratamento convencional por ciclo completo. A ETA B, por sua vez, devido à melhor qualidade da água de captação, utiliza filtração direta, tecnologia que dispensa a etapa de decantação e, no caso da referida ETA, a presença de floculadores. A ETA C,

contudo, optou pela substituição do decantador pelo flotor, devido à possibilidade de floração algal no seu manancial de abastecimento.

As diferenças na qualidade da água de abastecimento podem, ainda, serem observadas na caracterização físico-química realizada das amostras de água bruta e tratada aonde foram monitorados os fármacos, conforme apresentado na Tabela 2. A ETA A capta água de dois mananciais, assim são apresentados os resultados para as duas captações. Nos três meses de coleta não ocorreram precipitações nas 48 horas anteriores às mesmas.

Tabela 2: Caracterização físico-química da água bruta das ETAs onde foi realizado o monitoramento dos fármacos.

ETA	Amostra	pH	Turbidez (uT)	Cor aparente (uH)	Cor verdadeira (uH)	Alcalinidade (mg CaCO ₃ /L)	Cloro Residual (mg/L)
A	Bruta – Manancial 1	7,0 ± 0,3	4,4 ± 3,1	16,7 ± 16,5	< 5,0	24,7 ± 5,1	-
	Bruta – Manancial 1	7,2 ± 0,4	14,9 ± 8,3	125,9 ± 47,9	45,1 ± 24,0	19,3 ± 0,6	-
B	Tratada	7,1 ± 0,3	0,3 ± 0,2	< 5,0	< 5,0	24,3 ± 4,0	1,5 ± 0,3
	Bruta	6,6 ± 0,4	1,8 ± 1,1	13,0 ± 13,0	< 5,0	12,7 ± 0,6	-
C	Tratada	7,5 ± 0,7	0,3 ± 0,3	< 5,0	< 5,0	16,0 ± 4,6	1,2 ± 0,3
	Bruta	8,1 ± 0,2	6,9 ± 3,2	69,5 ± 35,9	< 5,0	86,9 ± 2,3	-
	Tratada	7,5 ± 0,4	0,3 ± 0,3	< 5,0	8,1 ± 3,6	59,6 ± 10,7	1,8 ± 0,3

Conforme pode ser observado na Tabela 2, a água bruta das ETAs estudadas apresentam diferentes características, principalmente em termos de turbidez e cor. Essas diferentes características podem interferir na ocorrência dos fármacos por estarem relacionadas à qualidade da água e por interferirem na sua remoção na estação de tratamento.

Em relação ao monitoramento dos fármacos, os resultados são apresentados na Tabela 3. Diferentemente do que era esperado, não foram encontradas grandes diferenças entre as ETAs em relação aos compostos encontrados na água bruta e tratada. A etapa de quantificação dos fármacos será fundamental para avaliar melhor essas diferenças, podendo relacioná-las com o grau de impacto antrópico do manancial de captação. Todos os fármacos apresentados foram encontrados no manancial de captação e na água tratada das ETAs relacionadas. Esse é um resultado preliminar que será confirmado a partir da compra dos padrões analíticos e utilização do HPLC.

Tabela 3: Possíveis fármacos presentes nas amostras de água bruta e tratada e sua ocorrência nas ETAs avaliadas.

Grupo terapêutico	Fármaco	CAS	Massa Molar	Ocorrência
Analgésicos e anti-inflamatórios	Ácido Acetilsalicílico	83905-01-5	180,04171	ETA A
	Ácido Mefenâmico	61-68-7	241,10973	ETA B
	Ibuprofeno	15687-27-1	206,130131	ETA B; ETA C
	Naproxeno	22204-53-1	230,093746	ETA C
	Paracetamol	103-90-2	151,06278	ETA A; ETA C
Antialérgicos	Dexclorfeniramina	25523-97-1	274,123128	ETA B
Antibiótico fluorquinolona	Norfloxacino	70458-96-7	319,132671	ETA B; ETA C
Antibiótico sulfonamida	Sulfametazina	57-68-1	278,083198	ETA A
Antibióticos macrolídeos	Azitromicina	83905-01-5	748,507977	ETA A
	Claritromicina	81103-11-9	747,476343	ETA B
Antibióticos tetraciclina	Clortetraciclina	57-62-5	478,113745	ETA A
	Doxiciclina	564-25-0	444,152717	ETA A; ETA B; ETA C
	Oxitetraciclina	79-57-2	460,147632	ETA B
	Tetraciclina	60-54-8	444,152717	ETA A; ETA C
Anticonvulsivantes	Butalbital	77-26-9	224,115544	ETA A; ETA B
Antidepressivos	Escitalopram	128196-01-0	324,163243	ETA A; ETA B; ETA C
Antidiabéticos	Glibenclamida	10238-21-8	493,143271	ETA A
Anti-inflamatório não esteroides	Nimesulida	51803-78-2	308,046144	ETA B
Broncodilatadores	Salbutamol	18559-94-9	239,151595	ETA A; ETA C
Outros Antibióticos	Ampicilina	69-53-4	349,109079	ETA C
	Metronidazol	443-48-1	171,063843	ETA C
	Nifuroxazida	965-52-6	275,053672	ETA A; ETA B
Reguladores lipídicos e de colesterol	Bezafibrato	41859-67-0	361,107537	ETA A; ETA B
	Gemfibrozil	25812-30-0	250,156346	ETA C
	Mevastatina	73573-88-3	390,240076	ETA B
β-bloqueadores	Metoprolol	51384-51-1	267,182825	ETA A; ETA B
	Nadolol	42200-33-9	309,19346	ETA A; ETA B; ETA C
	Pindolol	13523-86-9	248,151929	ETA A; ETA B
	Timolol	26839-75-8	316,156363	ETA B; ETA C

Como um exemplo, a Figura 1 apresenta o espectro de massas obtido para o Gemfibrozil no modo de ionização negativo, demonstrando sua possível ocorrência na água bruta e tratada da ETA 3.

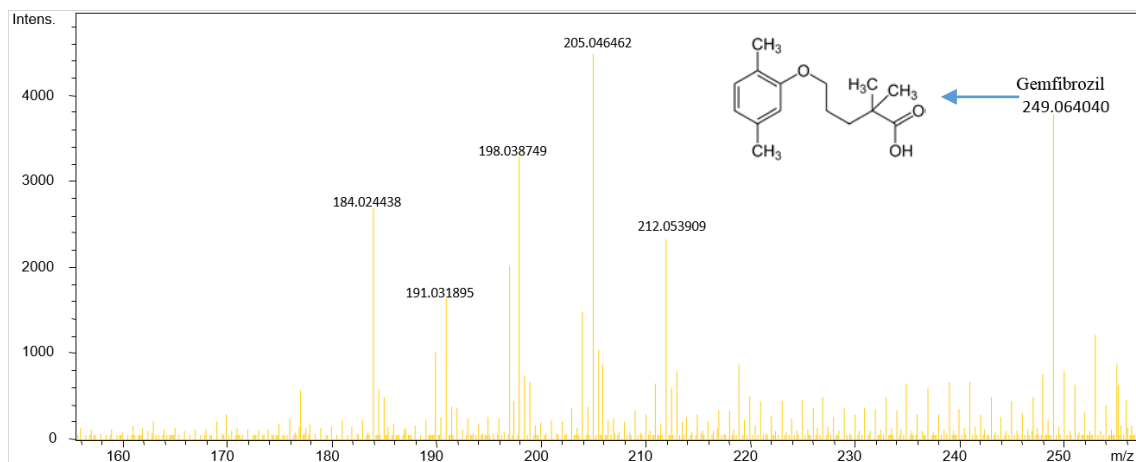


Figura 1 - Espectro de massa do Gemfibrozil na água tratada da ETA 3 (modo de ionização negativo).

A maioria dos compostos identificados nesse trabalho foram confirmados por López-Serna *et al.* (2013) em um estudo que investigou a presença de 95 fármacos na água subterrânea de Barcelona (Espanha). Na ocasião, os autores concluíram que as ETEs eram a principal fonte de contaminação e que os antibióticos foram os mais frequentemente encontrados em concentrações de até 1.000 ng/L. Em outro estudo realizado no Rio Ebro, um dos maiores rios da Espanha e da Península Ibérica, também foi reportada a presença de grande parte desses compostos (LÓPEZ-SERNA *et al.*, 2012).

Todos os compostos encontrados na água bruta também foram identificados na água tratada, demonstrando que pelo menos parte dos mesmos permanece intacta após o tratamento convencional. Esse resultado já havia sido reportado por HUERTA-FONTELA *et al.*, 2011, que, ao avaliar a remoção dos fármacos em diferentes etapas do tratamento, concluiu que as etapas de coagulação, floculação e filtração possuem baixa eficiência na remoção desses compostos. Os autores reportaram ainda que a etapa de cloração foi capaz de remover alguns compostos, mas compostos como o Metoprolol e o Salbutamol identificados nesse trabalho apresentaram baixas eficiência de remoção pela oxidação por cloro.

CONCLUSÕES

Os resultados preliminares desse estudo indicaram a possível presença de muitos fármacos na água superficial dos mananciais de captação e na água tratada de ETAs da Região Metropolitana de Belo Horizonte, demonstrando a possível ineficiência do tratamento aplicado na remoção dos mesmos e a necessidade de se considerar outros tipos de tratamento. Outros testes serão realizados para confirmar e quantificar os compostos apresentados.

AGRADECIMENTOS

CAPES, CNPq, FAPEMIG, FUNASA, COPASA, PUC Minas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA DE DESENVOLVIMENTO DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE (Agência RMBH). RMBH - A região que habitamos. 2009. Disponível em: <<http://www.rmbh.org.br/pt-br/repositorio/municipios/rmbh-regi-o-que-habitamos>>. Acesso em: 03 de out. 2016.
2. AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (APHA) et al. Standard methods for the examination of water and wastewater: selected analytical methods approved and cited by the United States Environmental Protection Agency. Washington: American Public Health Association, 2012.
3. BILA, D. M.; DEZOTTI, M. *Fármacos no meio ambiente*. *Química Nova*, v. 26, p. 523-530, 2003.

4. BILA, D.; DEZOTTI, M. *Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências*. *Química Nova*, v. 30, p. 651-666, 2007.
5. BRASIL. Conselho Nacional Do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA Nº 357, de 17 de março de 2005**. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 18.03.2005.
6. CALZA, P.; MEDANA, C.; PADOVANO, E.; GIANCOTTI, V.; MINERO, C. *Fate of selected pharmaceuticals in river waters*. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 20, p. 2262-2270, 2013.
7. DI BERNARDO, L.; SENS, M. L.; BRANDÃO, C. C. S.; MENDES, C. C. N.; PÁDUA, V. L. Tratamento de Água para Abastecimento por Filtração Direta. PROSAB 3. RIMA Editora, 498p. Rio de Janeiro, 2003.
8. FENT, K.; WESTON, A.; CAMINADA, D. *Ecotoxicology of human pharmaceuticals*. *Aquatic Toxicology*, v. 76, p. 122-159, 2006.
9. GROS, M., RODRÍGUEZ-MOZAZ, S., & BARCELÓ, D. *Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry*. *Journal of Chromatography A*, v. 1292, p. 173-188, 2013.
10. HIGNITE, C.; AZARNOFF, D. L. *Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent*. *Life Sciences*, v. 20, p. 337-341, 1977.
11. HOUTMAN, C. J.; KROESBERGEN, J.; LEKKERKERKER-TEUNISSEN, K.; VAN DER HOEK, J. P. *Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data*. *Science of the Total Environment*, v. 496, p. 54-62, 2014.
12. HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. *Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment*. *Water Research*, v. 45, p. 1432-1442, 2011.
13. IKEHATA, K.; NAGHASHKAR, N. J.; EL-DIN, M. G. *Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review*. *Ozone: Science and Engineering*, v. 28, p. 353-414, 2006.
14. KÜMMERER, K.; HENNINGER, A. *Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent*. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 9, p. 1203-1214, 2003.
15. KUSTER, pr, M.; AZEVEDO, D. D. A.; DE ALDA, M. L.; NETO, F. A.; BARCELÓ, D. *Analysis of phytoestrogens oestrogens and estrogens in environmental waters from Rio de Janeiro (Brazil)*. *Environment international*, v. 35, n. 7, p. 997-1003, 2009.
16. LÓPEZ-SERNA, R.; JURADO, A.; VÁZQUEZ-SUÑÉ, E.; CARRERA, J.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. *Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban ground waters underlying the metropolis of Barcelona, Spain*. *Environmental Pollution*, v. 174, p. 305-315, 2013.
17. LÓPEZ-SERNA, R.; PETROVIĆ, M.; BARCELÓ, D. *Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain)*. *Science of the total environment*, v. 440, p. 280-289, 2012.
18. MOSTAFA, K. S.; BAHAREH, G.; ELAHE, D.; PEGAH, D. *Optimization of conventional water treatment plant using dynamic programming*. *Toxicology and industrial health*, v. 31, p. 1078-1086, 2015.
19. ORT, C.; LAWRENCE, M. G.; RIECKERMANN, J.; JOSS, A.; *Sampling for pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and illicit drugs in wastewater systems: are your conclusions valid? A critical review*. *Environmental Science Technology*, v. 44, p. 6024-6035, 2010.
20. POSTIGO, C.; RICHARDSON, S. D. *Transformation of pharmaceuticals during oxidation/disinfection processes in drinking water treatment*. *Journal of hazardous materials*, v. 279, p. 461-475, 2014.
21. SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. *Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue*. *Water, Air, and Soil Pollution*, v. 206, p. 57-67, 2010.
22. TAMBOSI, J. L. *Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento*. 2008. 141 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2008.
23. TORRES, N. H.; AGUIAR, M. M.; FERREIRA, L. F. R.; AMÉRICO, J. H. P.; MACHADO, Â. M.; CAVALCANTI, E. B.; TORNISIELO, V. L. *Detection of hormones in surface and drinking water in Brazil by LC-ESI-MS/MS and ecotoxicological assessment with Daphnia magna*. *Environmental monitoring and assessment*, v. 187, n. 6, p. 379, 2015.