

UFPA

PPGEC

Universidade Federal do
Pará



MARINA SCARANO CORRÊA

**OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS (ANTIVIRAL,
ANTIBIÓTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS) EM
ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO E MANANCIAL
DE ABASTECIMENTO: COMPLEXO BOLONHA,
BELÉM – PA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Instituto de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil

Orientadora: Prof^a. Dra. Luiza Carla Girard Mendes Teixeira

Belém – Pará – Brasil

2022

Marina Scarano Corrêa

OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS (ANTIVIRAL, ANTIBIÓTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS) EM ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO E MANANCIAL DE ABASTECIMENTO: COMPLEXO BOLONHA, BELÉM – PA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil da Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Civil.

Área de concentração: Saneamento Ambiental.

Linha de Pesquisa: Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luiza Carla Girard Mendes Teixeira.

Belém - PA

2022



OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS (ANTIVIRAL, ANTIBIÓTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS) EM ÁGUA PARA CONSUMO HUMANO E MANANCIAL DE ABASTECIMENTO: COMPLEXO BOLONHA, BELÉM – PA.

AUTORA:

MARINA SCARANO CORRÊA

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA APROVADA PELO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA CIVIL DO INSTITUTO DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, COMO REQUISITO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM ENGENHARIA CIVIL NA ÁREA DE RECURSOS HÍDRICOS E SANEAMENTO AMBIENTAL.

APROVADO EM: 19 / 07 / 2022.

BANCA EXAMINADORA:

A handwritten signature in blue ink, reading "Luíza Carla Girard Mendes Teixeira".

Profa. Dra. Luíza Carla Girard Mendes Teixeira
Orientadora (UFPA)

A handwritten signature in blue ink, reading "Amanda de Vasconcelos Quaresma".

Profa. Dra. Amanda de Vasconcelos Quaresma
Membro Externo (UFOP)

A handwritten signature in blue ink, reading "Lindemberg Lima Fernandes".

Prof. Dr. Lindemberg Lima Fernandes
Membro Interno (UFPA)

Visto:

Prof. Dr. Marcelo de Souza Picanço
Coordenador do PPGEC / ITEC / UFPA

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

C824o Corrêa, Marina Scarano.
Ocorrência de fármacos (antiviral, antibióticos e anti-hipertensivos) em água para consumo humano e manancial de abastecimento: Complexo Bolonha, Belém – PA. / Marina Scarano Corrêa. — 2022.
134 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^ª. Dra. Luiza Carla Girard Mendes Teixeira
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Civil, Belém, 2022.

1. Micropoluentes emergentes . 2. Fármacos. 3.
Cromatografia líquida . 4. Eficiência de remoção . I. Título.

CDD 363.7394

RESUMO

Micropoluentes emergentes são uma vasta gama de substâncias lançadas no ambiente em concentração traço, dentre elas os fármacos, capazes de afetar o sistema endócrino dos seres vivos, além de outras consequências. O presente estudo teve por objetivo investigar a ocorrência dos fármacos aciclovir, diltiazem, linezolida, losartan, propranolol e sulfametoxazol em manancial superficial e água para consumo, além de avaliar a correlação desses micropoluentes emergentes com características físico-químicas e biológicas investigadas na água coletada. Para determinar a ocorrência dos fármacos foram realizadas dozes campanhas amostrais, seis no período chuvoso e seis durante o período seco, em três pontos de coleta no Complexo Bolonha, cidade Belém, região Norte do Brasil: reservatório Bolonha (captação) e ETA Bolonha (câmara de água filtrada e reservatório de água tratada). A determinação dos compostos foi feita por extração em fase sólida e cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas. Para avaliação das remoções dos fármacos nas etapas de filtração e desinfecção por cloro foram calculadas as eficiências dos processos, além da avaliação de remoção ao final do tratamento. Para as variáveis físico-químicas e biológicas investigadas na água tratada, apenas os parâmetros cor aparente e cloro residual livre durante o período chuvoso apresentaram médias em divergência com o estabelecido pela Portaria GM/MS nº888. A água bruta do reservatório Bolonha foi a que apresentou maiores concentrações destes fármacos. As concentrações de diltiazem, propranolol e linezolida ficaram abaixo do limite de detecção em todos os pontos e campanhas amostrais. O antiviral aciclovir apresentou apenas dois valores acima do limite de detecção, 31,5 ng/L na água bruta no período chuvoso e 64,8 ng/L no período seco na água após filtração. O antibiótico sulfametoxazol apresentou apenas o valor 44,8 ng/L na água filtrada durante o período seco acima do limite de detecção. O anti-hipertensivo losartan foi o fármaco com maiores concentrações obtidas, com valor máximo de 578,8 ng/L no período chuvoso na água bruta. Além disso, foi o fármaco com maior frequência de ocorrência em todos os pontos amostrais, e apresentando eficiência de remoção ao final do tratamento de 70%. De maneira geral, os resultados indicam a influência antrópica que o reservatório e a ETA Bolonha vêm sofrendo, consequência principalmente de despejos de efluentes domésticos brutos.

Palavras-chave: Micropoluentes emergentes. Fármacos. Cromatografia líquida. Eficiência de remoção.

ABSTRACT

Emerging pollutants are a wide range of substances released into the environment in trace concentration, including drugs, capable of affecting the endocrine system of living beings, in addition to other consequences. The present study aimed to investigate the occurrence of the drugs acyclovir, diltiazem, linezolid, losartan, propranolol e sulfamethoxazole in water supply and drinking water, in addition, to evaluate the correlation of these emerging micropollutants with physicochemical and biological characteristics investigated in the collected water. To determine the occurrence of the drugs, twelve sampling campaigns were carried out, six during the rainy season and six during the dry season, at three collection points located in the Bolonha Complex, Belém city, Northern Brazil: Bolonha reservoir (catchment) and Bolonha WTS (filtered water chamber and treated water reservoir). The compounds were determined by solid phase extraction and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. To evaluate the removal of drugs in the filtration chamber and chlorine gas disinfection stage, the efficiencies of these processes were calculated, in addition to the removal evaluation at the end of the treatment. The raw water from the Bolonha reservoir was the one with the highest concentrations of drugs. The concentrations of the diltiazem, propranolol and linezolid were below the detection limit at all sampling points and campaigns. The antiviral acyclovir showed Only two values above the detection limit, ranged from 31,5ng/L in rainy season to 64,8 ng/L in dry period, both in the filtered water. The antibiotic sulfamethoxazole showed only one value above the detection limit of 44,8 ng/L in filtered water during the dry period. The antihypertensive drug losartan showed the highest concentrations with 578,8 ng/L in the raw water during the rainy season. In addition, it was the drug with the highest frequency in all sampling points, present in the raw water until the end of the treatment. Losartan ranged from 86,9 to 578,8 ng/L in the raw water and ranged from below detection limit to 414,0 ng/L , an average removal of 70% in treated water. In general, the results indicate the anthropic influence that the reservoir and the WTP Bolonha have been suffering, mainly due to the discharge of wastewater.

Keywords: Emerging micropollutants. Drugs. Liquid chromatography. Removal efficiency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hierarquia de alguns grupos de micropoluentes.....	18
Figura 2 – Fontes e destinos de fármacos no ambiente.....	20
Figura 3 – Interação dos reatores genéticos que proporcionam a resistência bacteriana.	21
Figura 4 – Diagrama de polaridade-volatilidade para determinação da análise cromatográfica.	23
Figura 5 – Localização geográfica do PEUT, dos lagos Bolonha e Água Preta e da ETA Bolonha, em Belém, Pará.	39
Figura 6 – Esquema do sistema integrado e isolado de abastecimento por fonte superficial e subterrânea nos setores da RMB.	40
Figura 7– Fluxograma da captação, tratamento e distribuição das águas superficiais na zona Central de abastecimento da RMB.....	41
Figura 8 – Desenho representativo das etapas de construção com as unidades de tratamento espelhadas da ETA Bolonha, Belém, Pará.	42
Figura 9 – Esquema das etapas e atividades desenvolvidas na pesquisa.	44
Figura 10 – Adutora e entrada do coagulante (a), calhas Pashall (b), e ponto de aplicação do floculante na calha Pashall (c).....	45
Figura 11 – Decantadores de alta taxa (a) e filtro de camada dupla de fluxo descendente (b) da ETA Bolonha.	46
Figura 12 – Pontos de coleta no Reservatório Bolonha e na ETA Bolonha.....	47
Figura 13 – Normal climatológica da estação Belém – código 148002.....	49
Figura 14 – Esquema do procedimento de coleta dos pontos: AB e AC.	52
Figura 15 – Esquema do procedimento de coleta do ponto AF.	52
Figura 16 – Etapas do procedimento de preparação das amostras	55
Figura 17 – Etapas do procedimento de preparação das amostras para extração da fase sólida.	56
Figura 18 – Sistema de extração para SPE desenvolvido no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas - UFOP.....	57
Figura 19 – Cartucho Strata-X (Phenomenex®) 500mg/6mL	57
Figura 20 – Esquema do procedimento de extração em fase sólida.....	58
Figura 21 – Esquema do procedimento de extração em fase sólida.....	59
Figura 22 – Sistema de Cromatografia Fase Líquida acoplado à Espectrometria de Massas - HPLC- LC-MS/MS 8040 (Shimadzu).....	60
Figura 23 – Esquema Metodológico para análise dos dados.....	64
Figura 24 – Ilustração da intensidade de coeficientes de correlação positivos e negativos.	65
Figura 25 – Boxplot dos parâmetros físico-químicos e bacteriológicos do ponto AB com comparativo dos períodos analisados para coletas no ano de 2018.....	72

Figura 26 – Comparação da sazonalidade climática para o parâmetro turbidez nos pontos AF e AC na ETA Bolonha.	77
Figura 27 – Boxplot dos parâmetros físico-químicos e bacteriológicos do ponto AC com comparativo dos períodos analisados para coletas no ano de 2018.....	82
Figura 28 – Concentração do Losartan no ponto AB e a precipitação mensal do ano de 2018. .	88
Figura 29 – Concentração de Losartan no ponto AB nas 12 coletas amostradas e média de precipitação acumulada de 7 dias.....	88
Figura 30 – Concentração média de Losartan nos pontos de acordo com o período chuvoso e seco de 2018.....	95
Figura 31 – Boxplot da concentração de Losartan nos pontos AB, AF e AC por ponto (a) e período seco e chuvoso (b) no ano de 2018.	95
Figura 32 – Quadro resumo das concentrações de fármacos determinadas nos pontos AB, AF e AC e eficiência total de remoção da ETA Bolonha no ano de 2018.....	96
Figura 33 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AB quanto as variáveis e períodos investigados.....	99
Figura 34 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AF quanto as variáveis e períodos investigados.....	104
Figura 35 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AC quanto as variáveis e períodos investigados.....	108
Figura 36 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AB quanto as variáveis e períodos investigados.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos realizados e seus métodos de detecção para fármacos.....	24
Tabela 2 – Informações e características físico-químicas dos fármacos em estudo.....	29
Tabela 3: Trabalhos nacionais e internacionais que detectaram os fármacos em estudo, conforme concentração e matriz aquosa.....	32
Tabela 4 – Número de coleta, período e identificação das amostras.....	49
Tabela 5 – Método de análise das variáveis físico-químicas determinadas.....	53
Tabela 6 – Condições determinadas no método para análise dos fármacos por espectrometria de massas (LCMS-8040).....	60
Tabela 7 – Tempo de retenção, relação massa/carga (m/z) do precursor e produtos monitorados no modo Multiple Reaction Monitoring (MRM).....	61
Tabela 8: Limites de detecção e de quantificação para os compostos analisados.....	62
Tabela 9 – Resultados do p -valor das variáveis físicas, químicas e biológicas do teste de normalidade Shapiro-Wilk para os períodos seco e chuvoso nos pontos AB, AF e AC.....	67
Tabela 10 – Resultados do teste t -Student para amostras independentes das variáveis físicas, químicas e biológicas para os períodos seco e chuvoso no ponto AB, com nível de significância $\alpha = 5\%$ fixado.....	68
Tabela 11 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AB para os períodos seco e chuvoso de 2018.....	69
Tabela 12 – Avaliação dos testes t -Student e Mann Whitney para duas amostras de qualidade da água referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AF.....	76
Tabela 13 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AF para os períodos seco e chuvoso de 2018.....	78
Tabela 14 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AC para os períodos seco e chuvoso de 2018.....	79
Tabela 15 – Avaliação dos testes t -Student e Mann Whitney para duas amostras de qualidade da água referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AC.....	80
Tabela 16 – Valores mínimo e máximo permitidos para padrões de qualidade da água estabelecidos pela Portaria N° 888 do Ministério da Saúde.....	81
Tabela 17 – Variações das concentrações e frequência de detecção dos fármacos em AB, AF e AC no ano de 2018.....	84
Tabela 18 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.....	86
Tabela 19 – Teste de normalidade Shapiro-Wilk e avaliação do teste Mann Whitney para duas amostras do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.....	86

Tabela 20 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.	89
Tabela 21 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AC dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.	90
Tabela 22 – Teste de normalidade Shapiro-Wilk do fármaco Losartan nos pontos AF e AC dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.	90
Tabela 23 – Avaliação dos testes <i>t-Student</i> e Mann Whitney para duas amostras referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AF e AC.	91
Tabela 24 – Remoção de fármacos na ETA Bolonha, e nas etapas: pós filtração, pós cloração – períodos chuvoso e seco de 2018.	92
Tabela 25 - Matriz de correlação de Pearson (MCP) das variáveis no ponto AB, considerando período chuvoso e seco de 2018.	98
Tabela 26 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AB.	98
Tabela 27 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis no ponto AF, considerando período chuvoso e seco de 2018.	103
Tabela 28 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AF.	103
Tabela 29 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis no ponto AC, considerando período chuvoso e seco de 2018.	106
Tabela 30 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AC.	107
Tabela 31 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis nos pontos AB, AF e AC no ano de 2018.	110
Tabela 32 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água nos pontos AB, AF e AC no ano de 2018.	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAH – Análise de Agrupamento Hierárquico

AB – Água bruta

AC – Água clorada

ACP – Análise de Componentes Principais

ACV – Aciclovir

AF – Água filtrada

APA – Área de Proteção Ambiental

BPA – Bisfenol A

COSANPA – Companhia de Saneamento do Pará

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

CP – Componente principal

CV – Coeficiente de variação

DBO – Demanda bioquímica de oxigênio

DTZ – Diltiazem

DV – Desvio Padrão

EAB – Estação elevatória de água bruta

EH – Emergências hospitalares

ELETRONORTE – Centrais Elétricas do Norte do Brasil S.A

EMA – *European Medicines Agency*

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

ETA – Estação de tratamento de água

ETE – Estação de tratamento de esgoto

FDA – *United States Food and Drug Administration*

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

GC – Cromatografia gasosa (*Gas Chromatography*)

GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (*Gas Chromatography tandem Mass Spectrometry*)

K_{ow} – Coeficiente de partição octanol/água

LC – Cromatografia líquida (*Liquid Chromatography*)

LC-MS/MS – Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (*Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry*)

LNZ – Linezolida

LST – Losartan

MCP – Matriz de Correlação de Pearson

ME – Micropoluentes emergentes

MRM – *Multiple Reaction Monitoring*

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Surveys*

OD – Oxigênio dissolvido

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAC – Policloreto de Alumínio

PCB – Policlorados de bifelinas

PEUT – Parque Estadual do Utinga

pH – Potencial hidrogeniônico

pKa – Constante de dissociação ácida

PNL – Propranolol

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RMB – Região Metropolitana de Belém

SEMAS – Secretaria de Meio Ambiente e Sustentabilidade

SMX – Sulfametoxazol

SNTP – Saúde não tem preço

SPE – Extração em Fase Sólida (*Solid Phase Extraction*)

UC – Unidade de conservação

USEPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*United States Environmental Protection Agency*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1 Micropoluentes no meio ambiente	17
3.2 Técnicas de detecção e remoção de fármacos	22
3.3 Fármacos em estudo	26
3.4 Complexo Bolonha: Reservatório Bolonha e descrição da ETA Bolonha	38
4 MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1 Planejamento	45
4.2 Atividades de campo e laboratoriais	50
5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS	63
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	66
6.1 Caracterização da qualidade da água através da determinação das variáveis físicas, químicas e biológicas	66
6.1.1 Caracterização da qualidade da água no ponto AB: Reservatório Bolonha.	68
6.1.2 Caracterização da qualidade da água nos pontos AF e AC: ETA Bolonha	75
6.2 Determinações de fármacos em matriz aquosa	83
6.2.1 Reservatório Bolonha - AB	85
6.2.2 ETA Bolonha – AF e AC	89
6.2.3 Eficiência de remoção de fármacos na ETA Bolonha	91
6.3 ANÁLISE MULTIVARIADA E CORRELAÇÕES	97
6.3.1 Reservatório Bolonha-AB	97
6.3.2 ETA Bolonha: AF	102
6.3.3 ETA Bolonha: AC	106
6.3.4 Ponto AB, AF e AC no ano de 2018	109
7 CONCLUSÃO	114
REFERÊNCIAS	117

1 INTRODUÇÃO

A constante exposição dos seres vivos à micropoluentes emergentes presentes nas águas têm chamado atenção da comunidade científica e das autoridades de saúde pública, pois são diversas substâncias de origem natural ou sintética, e se apresentam em pequenas concentrações no ambiente (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017; BILA; DEZOTTI, 2007; LUO *et al.*, 2014). Dentre estas, podem-se citar pesticidas, hormônios, ftalatos, fármacos, produtos de cuidado pessoal, nanomateriais, entre outros (LUO *et al.*, 2014; KRAMER *et al.*, 2015; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017).

Entre os micropoluentes emergentes, os resíduos farmacêuticos, resultantes do uso necessário, indiscriminado e/ou inadequado por humanos e outros animais, tem sido objeto de diversos estudos no mundo desde a década de 70 (KEITH, 1976; HIGNITE; AZARNOFF 1977). No Brasil, a determinação e quantificação desses micropoluentes só se deu a partir do final dos anos 90 (STUMPF *et al.*, 1999), sendo relatada sua presença em águas de abastecimento superficial, subterrâneo e efluentes de estações de tratamento de esgoto.

Esses compostos chegam aos mananciais superficiais ou as estações de tratamento de esgoto através de descarte inadequado, escoamento superficial, lixiviação, entre outros (OSORIO *et al.*, 2016; SAVIN *et al.*, 2020; CASTIGLIONI *et al.*, 2018). Por serem compostos persistentes reintroduzidos constantemente nas águas, muitas vezes o tratamento convencional das estações de tratamento de água (ETA) e de esgoto (ETE) não consegue eliminar completamente os fármacos que continuam presentes no efluente, porém, é preciso levar em consideração que não foram projetadas para esse tratamento específico (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017; ANDRADE *et al.*, 2019; SAVIN *et al.*, 2020; MILH *et al.*, 2019).

Diversas técnicas são utilizadas para detecção de fármacos em águas, porém o método cromatográfico é o mais utilizado (SILVA; COLLINS, 2011). A técnica de cromatografia pode ser líquida ou gasosa, dependendo das características do composto a ser determinado, foi acoplada a técnica de espectrometria de massa para resultados mais quantitativos e qualitativos em matrizes complexas, como os corpos hídricos (GIGER, 2008; LANÇAS, 2009).

Por serem compostos abrangentes, os impactos não são totalmente compreendidos. A resistência bacteriana é um impacto e uma preocupação para a saúde pública, pois resulta na ineficiência de algumas classes de fármacos e já foi detectada em estudos (ANTON-VAZQUEZ *et al.*, 2020; ADEIZA; ONAOLAPO; OLAYINKA, 2020; SAVIN *et al.*, 2020). Outro efeito negativo da presença de fármacos no meio ambiente é a toxicidade, que já vem sendo identificada em estudos, porém, ainda em pequena quantidade (STEINKEY *et al.*, 2019; LOMBA *et al.*, 2020). Apesar de já ser constatada a presença de fármacos em águas de abastecimento e algumas de suas consequências, esses compostos ainda não estão inclusos em legislações brasileiras que determinem o padrão de lançamento em corpos receptores (BRASIL, 2005; 2008; 2011; 2021; ESCHER *et al.*, 2019).

Além disso, o Brasil sofre com a deficiência de dados sobre a ocorrência de fármacos no meio aquático, principalmente em algumas regiões, como a Norte, onde o número de trabalhos voltados para essa temática na região é praticamente nulo. Ademais, perante a detecção de uma infinidade de compostos farmacêuticos inalterados e seus metabólitos em águas de todo mundo através de técnicas de cromatografia e espectrometria de massa, é de suma importância a determinação dessas substâncias em águas de abastecimento público no estado do Pará.

Na região metropolitana de Belém-Pa, o principal meio de abastecimento é o proveniente de mananciais superficiais, e tendo a ciência de que a qualidade da água tratada é resultado da condição do manancial de captação e da eficiência do sistema de tratamento (SIMAKI *et al.*, 2015; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017), o estudo para determinação de fármacos, tanto no manancial quanto na água tratada, é de suma importância para contribuir e embasar futuras ações governamentais.

Em virtude do exposto, essa pesquisa teve o objetivo de determinar a ocorrência dos fármacos aciclovir, diltiazem, losartan, propranolol, linezolida e sulfametoxazol nas águas brutas de abastecimento (manancial superficial) e na água tratada da ETA Bolonha, na cidade de Belém-Pa, e avaliar as correlações existentes entre estes fármacos e as variáveis de controle de rotina da ETA.

2 OBJETIVOS

GERAL

Investigar a ocorrência dos fármacos aciclovir, linezolida, sulfametoaxol, propranolol, diltiazem e losartan em amostras de manancial de abastecimento e de água para consumo humano, a fim de avaliar a correlação destes com as características físico-químicas e biológicas investigadas na água coletada no complexo Bolonha e determinar a eficiência de remoção de fármacos na ETA Bolonha.

ESPECÍFICOS

- Determinar os fármacos aciclovir, linezolida, sulfametoaxol, propranolol, diltiazem e losartan na água coletada dos pontos da área de estudo: reservatório Bolonha (captação) e ETA Bolonha (saída dos filtros e reservatório de água tratada);
- Determinar alcalinidade, cloro livre, condutividade, cor aparente, ferro total, oxigênio dissolvido (OD), pH, turbidez, coliformes totais e *Escherichia coli* na água coletada;
- Avaliar através de ferramenta estatística se existe e qual o grau de correlação entre as variáveis estudadas;
- Verificar se o cloro utilizado no processo de desinfecção teve alguma influência na diminuição dos fármacos investigados;
- Avaliar a remoção de fármacos em uma estação de tratamento de água de ciclo completo.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

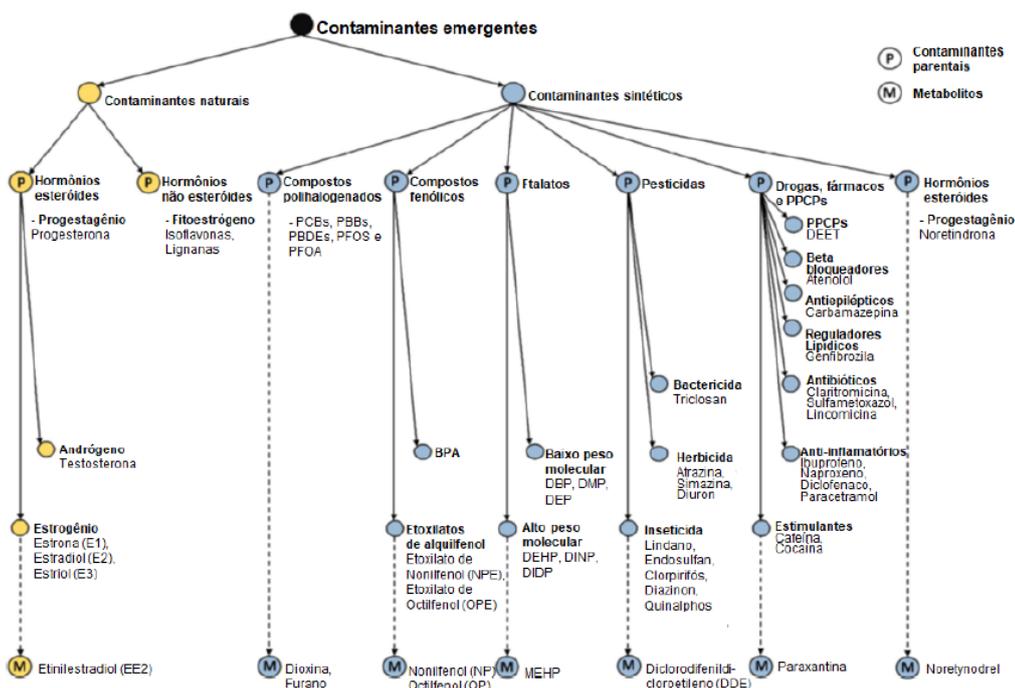
Nesse tópico é apresentada uma revisão de literatura acerca de micropoluentes emergentes, com destaque aos fármacos. Foi abordado sobre as rotas desses compostos no meio ambiente, as técnicas de detecção, as tecnologias de tratamento, os impactos e consequências de sua presença em águas de abastecimento. Por último, estão em destaque os fármacos investigados nessa pesquisa com suas características físico-químicas e a descrição da área de estudo.

3.1 Micropoluentes no meio ambiente

Micropoluentes emergentes (ME) são uma vasta e crescente gama de substâncias antropogênicas e naturais lançadas no meio ambiente em concentrações traço (ng/L ou µg/L) que podem afetar o sistema endócrino dos seres vivos, além de outras consequências (LIMA *et al.*, 2017; BILA; DEZOTTI, 2007; LUO *et al.*, 2014). Essas substâncias abrangem uma larga variedade de compostos que podem ser de origem sintética como pesticidas, Bisfenol A (BPA), ftalatos, policlorados de bifenilas (PCB), alquifenóis, fármacos, produtos de cuidados pessoal, entre outros, e de origem natural como hormônio estrogênio natural, estrona, estradiol e outros (BILA; DEZOTTI, 2007; LUO *et al.*, 2014; KRAMER *et al.*, 2015; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017).

Segundo Wee e Aris (2017), a ampla gama de itens fabricados para consumo envolve produtos químicos, aditivos e fármacos que contaminam o ambiente em vários pontos e fontes difusas e seu comportamento no meio é variado de acordo com suas características físico-químicas. Segundo os mesmos autores, na Figura 1 é ilustrada uma hierarquia de alguns dos grupos de contaminantes, divididos por naturais e sintéticos e classificados a partir de seus grupos de compostos parentais, ou seja, grupos com os compostos originais descartados e seus metabólitos, que são o produto metabolizado desses compostos.

Figura 1 – Hierarquia de alguns grupos de micropoluentes.



Fonte: Adaptado de WEE e ARIS, 2017.

O grupo dos fármacos está entre os grupos de maior destaque dentro dos estudos de ME, pois são produzidos para terem efeitos biológicos e são constantemente descartados de forma incorreta e inconsciente (FARRÉ *et al.*, 2008; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017; KRAMER *et al.*, 2015). Com o aumento da expectativa de vida e a disponibilidade dessas substâncias, gerou-se uma ingestão descontrolada e constante de fármacos que, apesar de se apresentarem em baixas quantidades nas águas residuais, sua recarga constante no ambiente pode levar a possíveis riscos tóxicos (VERLICCHI *et al.*, 2012; ESCHER *et al.*, 2019), a prejuízos sobre os ambientes aquáticos infectados (GODOY; KUMMROW; PAMPLIN, 2015), ao comprometimento das águas de consumo (AMÉRICO *et al.*, 2012), entre outros.

Estudos pioneiros de detecção de fármacos no meio ambiente datam dos anos 70 nos Estados Unidos (KEITH, 1976; HIGNITE; AZARNOFF, 1977). No Brasil as primeiras pesquisas datam da década de 90 no estado do Rio de Janeiro (STUMPF *et al.*, 1999). Desde então, a ocorrência de fármacos residuais em esgotos e em água de abastecimento é um tópico nacional e internacional que tem ganhado notoriedade. No Brasil, Américo *et al.*, (2012) e Kramer *et al.*, (2015) já detectaram a presença desses compostos e diversos países como Espanha (SANTOS, APARICIO e ALONSO, 2007), Índia (BALAKRISHNA *et al.*, 2017; LAPWORTH *et al.*, 2018), África Central

(BRANCHET *et al.*, 2019), Itália (CASTIGLIONI *et al.*, 2018), Alemanha (SAVIN *et al.*, 2020), Nigéria (ADEIZA; ONAOLAPO; OLAYINKA, 2020) também determinaram a existência de fármacos em ambientes aquáticos.

Em função dos fármacos não serem completamente absorvidos pelo organismo humano, esses compostos são excretados em parte e seguem para as ETEs. Por serem diversos compostos com diferentes características químicas, físicas e quantidades que reagem de formas diversas as características operacionais (aeróbios, anaeróbios, pH, temperatura, outros) as estações de tratamento não são capazes de eliminar fármacos de forma eficiente, principalmente porque não foram projetadas para esse fim (LUO *et al.*, 2014; VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012). Diversos estudos constataram a presença desses poluentes nos efluentes das estações (ESCHER *et al.*, 2019; LAPWORTH *et al.*, 2018; AMÉRICO *et al.*, 2012; CASTIGLIONI *et al.*, 2018; KRAMER *et al.*, 2015; VERLICCHI *et al.*, 2012; BALAKRISHNA *et al.*, 2017; MILH *et al.*, 2019; GUATEQUE-LONDOÑO *et al.*, 2020; ANDRADE *et al.*, 2019; SAVIN *et al.*, 2020).

Além disso, muitos destes ME são frequentes nas estações devido a sua persistência no ambiente e introdução contínua. Dessa forma, muitos seguem para águas superficiais e subterrâneas podendo ser reinseridos nos sistemas de abastecimento de água para consumo humano (LAPWORTH *et al.*, 2018; ANDRADE *et al.*, 2019; STEINKEY *et al.*, 2019; SAVIN *et al.*, 2020).

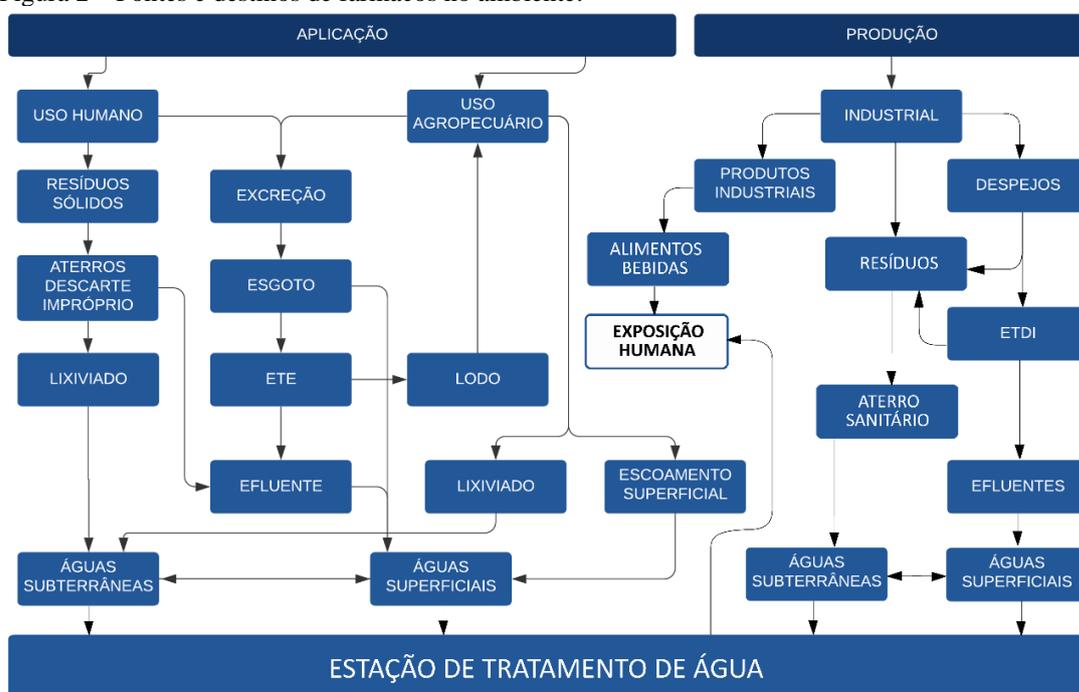
Atividades humanas frequentemente envolvem o despejo de resíduos antropogênicos nas águas superficiais, seja através do consumo e descarte indevido de fármacos ou em outras atividades como a agricultura, a aquicultura, pecuária, suinocultura, o uso de esterco animal como fertilizante, entre outros (BRANCHET *et al.*, 2019; YAO *et al.*, 2018; INYANG, 2015; TIAN *et al.*, 2013; OSORIO *et al.*, 2016; SAVIN *et al.*, 2020; CASTIGLIONI *et al.*, 2018).

Resíduos farmacêuticos são considerados indicadores antropogênicos do ciclo urbanizado da água e a determinação das rotas dos fármacos no meio ambiente é fundamental para a determinação dos potenciais impactos (BILA; DEZOTTI, 2007; CASTIGLIONI *et al.*, 2018). A maioria das ETEs municipais descarta seu efluente em um corpo hídrico de superfície e além da ineficiência desse sistema, descargas diretas de água não tratada e até mesmo o descarte clandestino de esgotos em águas superficiais,

geram preocupação para o potencial risco ambiental e humano que faz o reuso de águas superficiais para diversos fins (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012; KRAMER *et al.*, 2015; LAPWORTH *et al.*, 2018).

Por esse e outros motivos, a proteção da qualidade das águas superficiais e subterrâneas é de suma importância para a saúde pública e ambiental (TIAN *et al.*, 2013). A Figura 2 expõe as rotas de contaminação e reintrodução dos micropoluentes nos corpos hídricos e conseqüentemente na ingestão humana, sendo que a sazonalidade pluviométrica pode ter influência na concentração dos micropoluentes nos corpos hídricos (ZHENG *et al.*, 2011; YAN *et al.*, 2013).

Figura 2 – Fontes e destinos de fármacos no ambiente.



Fonte: Adaptado de Brandt *et al.*, (2013).

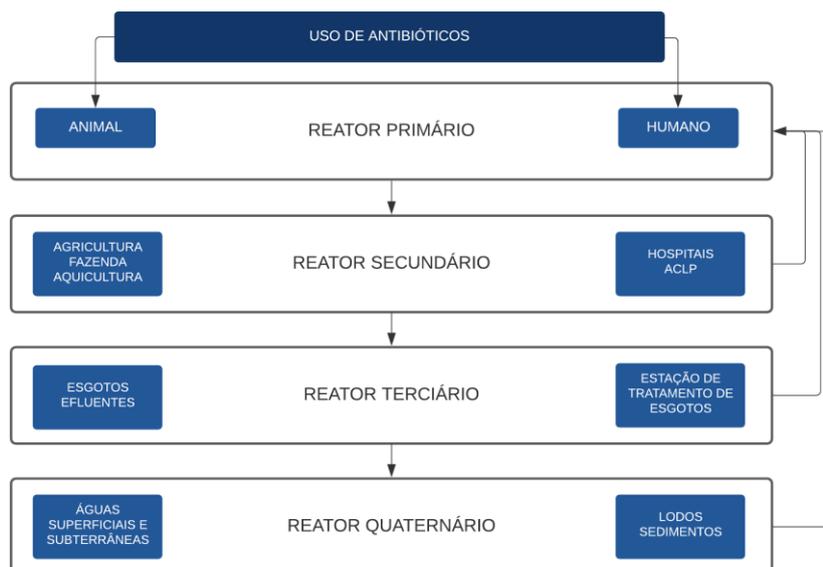
Uma consequência da presença dos fármacos em corpos hídricos são os riscos para a vida aquática, podendo em longo prazo contribuir para doenças crônicas e toxicidade de mistura (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012). Muitos estudos já estão sendo desenvolvidos para examinar a toxicidade desses compostos no meio (GUATEQUE-LONDOÑO *et al.*, 2020; OSORIO *et al.*, 2016; STEINKEY *et al.*, 2019; LOMBA *et al.*, 2020). Para testes bem-sucedidos é necessário traçar rotas e estudar a interação desses compostos no meio, ou seja, determinar condições realistas para então

realizar o teste de ecotoxicidade e propor valores que assegurem a qualidade de vida no meio (FARRÉ *et al.*, 2008; MONTAGNER; VIDAL, ACAYABA, 2017).

Outra consequência da presença de fármacos nas águas é a resistência bacteriana aos antibióticos. Além do uso indiscriminado e inadequado de fármacos, a exposição crônica a águas contaminadas é uma preocupação para a saúde pública, pois o desenvolvimento da resistência bacteriana contribui para a ineficiência dos antimicrobianos (LIMA; BENJAMIM, SANTOS, 2017; TIAN *et al.*, 2013; PEREIRA; OLIVEIRA, 2016). Recentemente Adeiza, Onalapo e Olayinka (2020) e Savin *et al.*, (2020) constataram a resistência a alguns fármacos da classe dos antibióticos.

O desenvolvimento dessa resistência se dá através da evolução bacteriana, pois além de eventos mutacionais, variações genéticas significativas ocorrem como consequência de efeitos recombinatórios. Baquero, Martínez e Cantón (2008) defendem que reatores genéticos são os ambientes propícios para a evolução genética por sua alta conectividade biológica e presença de seleção específica. Eles quantificam quatro principais reatores (Figura 3) e afirmam que a água é um agente crucial em todos, pois bactérias de diferentes origens se misturam e a resistência evolui. Corroborando essa afirmação, outros trabalhos constataram que alguns fármacos são altamente móveis em ambientes aquáticos (BRANCHET *et al.*, 2019).

Figura 3 – Interação dos reatores genéticos que proporcionam a resistência bacteriana.



Fonte: Adaptado de Baquero, Martinez e Cantón, 2008.

A presença desses compostos no meio ambiente é um grave problema mundial de saúde pública. Nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental Americana (*Environmental Protection Agency United States-USEPA*) apresentou listas de potenciais ME para futura regulamentação, porém fármacos não foram inclusos (USEPA, 2018). Entretanto, na União Europeia, já foram implementados programas de monitoramento de despejo de compostos farmacêuticos e a aprovação de novos medicamentos necessita de uma avaliação de potenciais riscos ambientais (Parlamento Europeu, 2013; ESCHER *et al.*, 2019).

No Brasil, não há registro de programas ou legislações direcionados para a problemática dos fármacos como ME. Os padrões de classificação dos corpos de água do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) Resolução nº 357 (BRASIL, 2005), complementada pela Resolução nº 430 (BRASIL, 2011) juntamente com a regulamentação de enquadramento das águas subterrâneas pela Resolução nº 396 (BRASIL, 2008) e a Portaria GM/MS nº 888 (BRASIL, 2021) não estabelecem valores limites para esses compostos. Por esses e outros motivos, a proteção da qualidade das águas superficiais e subterrâneas, como duas fontes primárias de água potável, é prioridade para a saúde pública e ambiental (TIAN *et al.*, 2013).

Diante disso, além de ser fundamental determinar fontes de lançamento de fármacos, a pequena concentração e a diversidade dos compostos dificultam os processos de detecção e análise, geralmente inexistentes nas estações, e interferem na eficiência do tratamento de água e esgoto.

3.2 Técnicas de detecção e remoção de fármacos

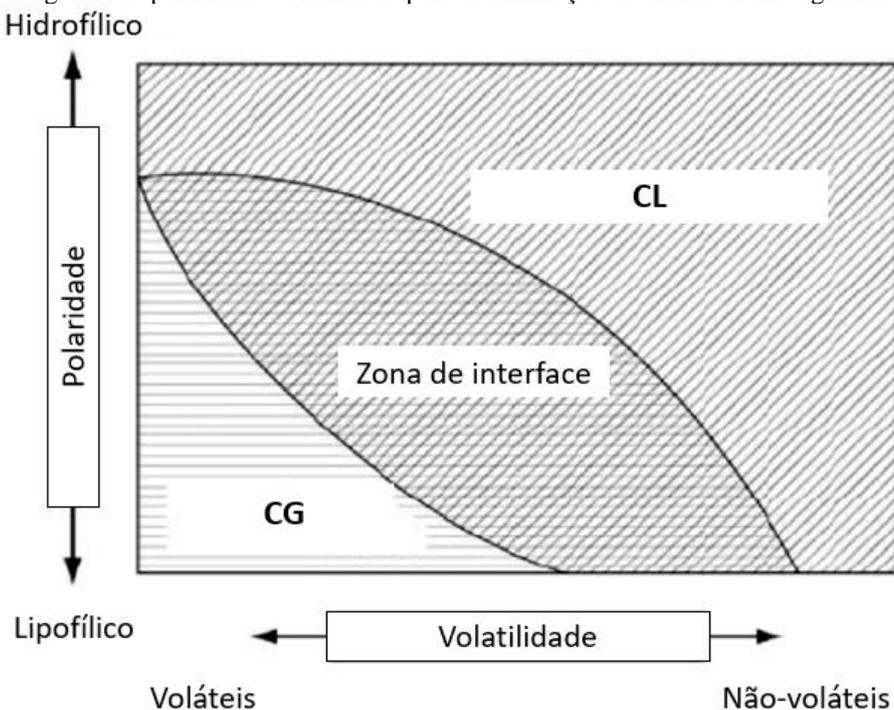
Devido a pequena faixa de concentração dos fármacos no ambiente, são necessárias técnicas de extração que consigam ser eficiente e seletivas para os compostos em análise. Além disso, o processo de preparo da amostra é de igual importância pois visa obter uma porção da amostra original enriquecida com as substâncias de interesse. A extração em fase sólida (*solid phase extraction – SPE*) é uma das ferramentas mais empregadas para extração de compostos em meio aquoso (PAILLER *et al.*, 2009; GROS, PETROVIĆ, BARCELÓ, 2006; MAGNÉR, 2010) através do uso de cartuchos com

diferentes materiais no recheio que retêm os analitos de interesse (fase estacionária) (GATIDOU *et al.*, 2007; CHANG, 2009).

Diversos são os trabalhos que apresentam técnicas instrumentais para detecção desses poluentes, porém a técnica de cromatografia é a mais utilizada (SILVA; COLLINS, 2011). A cromatografia é uma técnica de separação dos analitos que permite uma análise quantitativa de componentes de misturas em concentrações extremamente baixas e ganhou notoriedade em analisar substâncias presentes em matrizes complexas como água de rios, fluidos biológicos, produtos naturais, sedimentos de rios e outros (LANÇAS, 2009).

A cromatografia pode ser líquida (CL) que é uma técnica empregada para compostos de maior polaridade e menor volatilidade e oferece uma grande vantagem em relação a cromatografia gasosa (CG), uma vez que essa técnica é limitada para compostos voláteis de baixa polaridade, podendo ser necessário o uso de uma etapa de derivação (LANÇAS, 2009; SILVA; COLLINS, 2011). O diagrama de polaridade-volatilidade (Figura 4) adaptado de Giger (2008) ilustra a técnica de cromatografia a ser utilizada, separando os poluentes orgânicos de acordo com a polaridade, volatilidade e características físico-químicas.

Figura 4 – Diagrama de polaridade-volatilidade para determinação da análise cromatográfica.



Fonte: Adaptado de Giger (2008).

As análises cromatográficas estão sujeitas a erros interligados ao tempo de detenção, por exemplo, que pode ser o mesmo para diversos compostos, e dessa forma o pico cromatográfico poderia ser de outra substância. Para evitar esse erro e obter resultados mais precisos, várias técnicas foram acopladas a cromatografia, a mais empregada entre elas é a de espectrometria de massa através da determinação da relação massa/carga (m/z) (GIGER, 2008). A cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (gas chromatography coupled to mass spectrometry - CG-MS) e a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (liquid chromatography coupled to mass spectrometry CL-MS) são as técnicas mais usuais para se determinar os fármacos e sua quantidade no meio ambiente. A Tabela 1 apresenta alguns trabalhos e suas técnicas analíticas de detecção de respectivos fármacos.

Tabela 1 – Estudos realizados e seus métodos de detecção para fármacos.

(Continua)

Título do trabalho	Fármacos em estudo	Métodos de detecção	Autor (ano)
Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR.	Diclofenaco, Ibuprofeno, paracetamol	Extração da fase sólida e cromatografia gasosa	KRAMER et al., 2015.
Ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em esgoto bruto e tratado na cidade de Belo Horizonte (MG)	Paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, entre outros não fármacos	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	FLORIPES et al., 2018.
Fármacos em Uma Estação de Tratamento de Esgoto na Região Centro-Oeste do Brasil e os Riscos aos Recursos Hídricos	Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, piroxicam	Extração da fase sólida e cromatografia líquida de alta eficiência	AMÉRICO et al., 2012.
<i>Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers</i>	Valsartan, furosemida, ibuprofeno, cetoprofeno, irbesartan, tetraciclina, losartan, naproxeno e indometacina	Extração da fase sólida e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa	OSORIO et al., 2016.

Tabela 1 – Estudos realizados e seus métodos de detecção para fármacos.

(Conclusão)

<i>Behaviour of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in simplified sewage treatment systems</i>	17b-estradiol, 17etinilestradiol, nonilfenol, bisfenol A, sulfametoxazol, trimetoprim, bezafibrato, diclofenaco, e miconazol.	Extração da fase sólida com cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa	BRANDT et al., 2013.
<i>Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times</i>	Nonilfenol, bisfenol A, sulfametoxazol, trimetoprim, bezafibrato, diclofenaco, miconazol, estradiol e etinilestradiol	Extração da fase sólida e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa de alta resolução	QUEIROZ et al., 2012.
<i>Antibiotic-resistant bacteria and antimicrobial residues in wastewater and process water from German pig slaughterhouses and their receiving municipal wastewater treatment plants</i>	Temocilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipinem, meropenem, amicacina, tigeciclina, ciprofloxacina, levofloxacina, cloranfenicol, sulfametoxazol e trimetoprim, fosfomicina, colistina, ampicilina, gentamicina, oxacilina, teicoplanina, penicilina G, ácido fusídico, linezolid, daptomicina, ceftarolina, vancomicina, rifampicina, mupirocina, cefoxitina, moxifloxacina, clindamicina, eritromicina.	Cromatografia líquida de alta performance acoplada a espectrometria de massa	SAVIN et al., 2020.

Fonte: Autor, 2020.

Além da determinação e quantificação desses compostos, as informações sobre as propriedades físico-químicas (volatilização, sorção, acidez e outros) dos micropoluentes devem ser consideradas para estabelecer mecanismos de remoção eficientes (BITTENCOURT *et al.*, 2016). Além disso, depende também de parâmetros operacionais ideais (tempo de detenção hidráulica, tempo de retenção do lodo) e ambientais (temperatura) (BRANDT *et al.*, 2013; QUEIROZ *et al.*, 2012).

O processo convencional de tratamento esgoto é composto pelas etapas preliminar, primário e secundário e se mostrou ineficiente para remoção de fármacos (BRANDT *et al.*, 2013; QUEIROZ *et al.*, 2012; SAVIN *et al.*, 2020). Diante disso, a aplicação de um tratamento terciário seria necessário para a remoção desses poluentes específicos. Alguns exemplos de tecnologias que vem sendo estudadas, desenvolvidas e aplicadas são unidades de pós tratamento (leitos submersos, lagoas de polimento e filtros de cotejamento) para complementar o sistema convencional de tratamento de esgotos (BILA; DEZOTTI, 2007; BRANDT *et al.*, 2013), oxidação ativada por calor (MILH *et al.*, 2019), o desenvolvimento de biochar, uma espécie de carvão vegetal, de diversos materiais e usado para o tratamento e remoção de poluentes (YAO *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2020) e ainda, adsorção por argila (ANDRADE *et al.*, 2019). De acordo com Mohammad *et al.* (2015) a adsorção é um método eficaz para remoção de antibióticos em águas contaminadas.

Essas tecnologias de tratamento que podem eficientemente remover ME têm sido investigadas, pois os efluentes de ETEs são considerados uma das principais fontes de poluição de micropoluentes no meio aquático. Entretanto, não basta apenas ser eliminado, mas a destruição do efeito potencial também deve ser alcançada (LUO *et al.*, 2014; CASTIGLIONI *et al.*, 2018; BILLA; DEZOTTI, 2007).

3.3 Fármacos em estudo

Os fármacos evidenciados nesse estudo estão na Tabela 2, divididos em três grupos de acordo com uso terapêutico, assim como suas características físico-químicas e número CAS, são eles: antiviral Aciclovir (ACV), os antibióticos Linezolida (LNZ) e Sulfametoxazol (SMX) e por último o grupo dos anti-hipertensivos Propranolol (PNL),

Diltiazem (DTZ) e Losartan (LST). A Tabela também apresenta as propriedades físico-químicas dos fármacos como o coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), uma das principais propriedades capazes de afetar o comportamento do fármaco no meio (Bittencourt *et al.*, 2016) e a constante de dissociação ácida (pK_a).

O K_{ow} , normalmente exposto em valores de Log, indica a capacidade de absorção de um fármaco, gerando uma estimativa direta da solubilidade do composto nos extremos hidrofílicos (água) e lipofílicos (compostos orgânicos). É definido pela razão da concentração em equilíbrio de um composto dissoluto em um sistema de duas fases, formado por dois solventes imiscíveis, água e octanol. É usado para determinar a absorção dos fármacos tanto no organismo de seres vivos quanto no meio ambiente. Altos valores de Log K_{ow} indicam que a substância não polar tende a se bioacumular no tecido gorduroso de organismos e baixos valores indicam que a substância polar vai para o meio aquoso (SILVA; FERREIRA, 2003; CLOUZOT *et al.*, 2008; BITENCOURT *et al.*, 2016; CARVALHO, 2014).

A constante de dissociação ácida (pK_a) é importante para a estimativa de fração de equilíbrio das espécies (catiônicas, neutras e aniônicas) e indica a força de um composto ácido em um meio aquoso, sendo seu valor inversamente proporcional a sua acidez (QIANG, ADAMS, 2004; NÖDLER *et al.*, 2010). Dessa forma, se o pH de uma solução for menor que o pK_a do fármaco, este se apresenta na forma não dissociada, enquanto um pH maior que o pK_a indica a forma dissociada de um composto ácido (NÖDLER *et al.*, 2010). Na faixa de pH entre 3 e 5 o composto se apresenta basicamente na sua forma neutra, enquanto em pH mais elevado existe predominantemente na forma aniônica (ANDRADE *et al.*, 2020; TOSCO *et al.*, 2008).

As espécies quimicamente diferentes em que os fármacos se apresentam frequentemente tem propriedades diferentes em relação a solubilidade, volatilidade e reatividade com oxidantes químicos (QIANG, ADAMS, 2004). Uma característica do LST é que ele é um composto anfifílico, ou seja, apresenta em sua composição moléculas polares e apolares (DI PAULA *et al.*, 2011). Dessa forma, a parte polar pode apresentar grupos iônicos ou não iônicos, a depender do pH da água (FELIPE; DIAS, 2017; DALVIN *et al.*, 2011).

O antibiótico linezolida, apesar de não ser muito utilizado e oneroso para hospitais (SANTOS *et al.*, 2020), foi o primeiro representante das oxazolidinomas, uma nova classe de antibiótico que recebeu aprovação para prática clínica pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2000 e depois pela *European Medicines Agency* (EMA) (BENDER *et al.*, 2018; BRICKNER *et al.*, 2008; OSWALDO CRUZ, 2018/2019). A resistência bacteriana a LNZ é de grande preocupação para a saúde pública e vários casos dessa ocorrência através de animais e do ciclo da água vem sendo documentados, como na China, Espanha e Korea que detectaram resistência da bactéria *Enterococcus faecalis* (YOON *et al.*, 2020; MOURE *et al.*, 2020). Na Nigéria e na Alemanha foi registrada a presença e resistência nas águas à bactéria *Staphylococcus aureus* (ADEIZA; ONAOLAPO; OLAYINKA, 2020; SAVIN *et al.*, 2020). Na Índia, foi detectada a resistência a linezolida em pacientes com tuberculose multirresistente (TORNHEIM *et al.*, 2020). No Brasil a presença do fármaco foi detectada em águas superficiais e águas utilizadas para abastecimento de ETA no Paraná e em Minas Gerais (FAZOLO *et al.*, 2021; QUARESMA, 2014).

Outro antibiótico alvo desta pesquisa é o fármaco sulfametoxazol, do grupo sulfonamida. É amplamente utilizado em animais e humanos, geralmente administrado em conjunto com outras substâncias como o trimetoprim, ambos propostos a ingressar na Lista de Observação (Watch List) da Comissão Europeia (CORTEZ *et al.*, 2020). Além do amplo uso na aquicultura, o SMX também é largamente utilizado na criação de animais para consumo humano e em períodos de chuva a precipitação acelera o processo de lixiviação que libera os antibióticos concentrados em esterco animal nas águas superficiais e subterrâneas e por isso a proteção dessas águas para abastecimento de ETA é de grande necessidade para a saúde pública e ambiental (ZHENG *et al.*, 2011; TIAN *et al.*, 2013; PEREIRA *et al.*, 2019; YAO *et al.*, 2018; INYANG, 2015, OSWALDO CRUZ 2018/2019).

Vários países como Brasil (FAZOLO *et al.*, 2021), Estados Unidos (GLASSMEYER *et al.*, 2017), China (YAN *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2011), entre outros, detectaram a presença do SMX no meio ambiente, em água de abastecimento e águas residuárias. Os trabalhos também verificaram que fatores como o pH do meio aquático interferem diretamente na presença de SMX no meio (HUANG *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2018).

Tabela 2 – Informações e características físico-químicas dos fármacos em estudo.

(Continua)

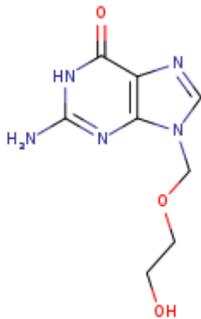
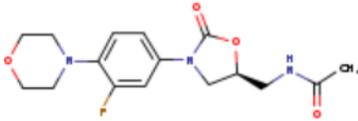
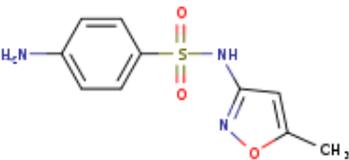
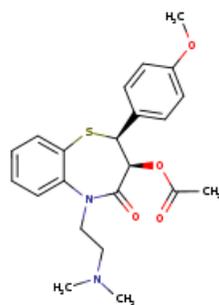
Uso terapêutico	Nome Número CAS	Estrutura química	Fórmula molecular	Peso molecular	Log k_{ow}	pKa
Antiviral	Aciclovir 59277-89-3		$C_8H_{11}N_5O_3$	225,21	-1,56	2,27 9,25
	Linezolida 165800-03-3		$C_{16}H_{20}FN_3O_4$	337,35	1,26	1,8
Antibiótico	Sulfametoxazol 723-46-6		$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	253,28	0,89	1,6 5,7

Tabela 2 – Informações e características físico-químicas dos fármacos em estudo.

(Conclusão)

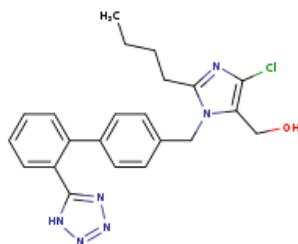
Antihipertensivo

Diltiazem
42399-41-7 $C_{22}H_{26}N_2O_4S$

414,52

2,79

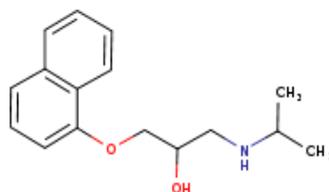
8,06

Losartan
114798-26-4 $C_{22}H_{23}ClN_6O$

422,92

4,01

5,5

Propranolol
525-66-6 $C_{16}H_{21}NO_2$

259,35

3,48

9,42

No que diz respeito ao antiviral, o aciclovir é utilizado contra o vírus da varicela zoster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpesvírus humano 6 e mais comumente e largamente empregado contra o vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), que são adquiridos por contato direto com fluidos corporais de infectados (VARIANI *et al.*, 2017; OSWALDO CRUZ 2018/2019; COSTA; SATO, 2020). Nas últimas décadas houve um aumento do número de casos de HSV, sendo o HSV-1 e a infecção oral os mais frequentes na população. Uma vez que todos os membros da família do vírus do herpes estabelecem infecção latente, ou seja, não existe uma cura, o tratamento com ACV é para o controle dos sintomas e aceleração da resolução clínica das lesões e ulcerações graves ou recorrências frequentes (VARIANI *et al.*, 2017; GU *et al.*, 2016; JAMES *et al.*, 2020; WALD, 2006).

Como consequência desse uso contínuo, a resistência ao antiviral é uma realidade, porém vários estudos constataram que apesar do uso do ACV ter aumentado muito nos últimos anos sua resistência não acompanhou esse cenário, mesmo com o uso da automedicação e de tratamentos profiláticos (FAJFR *et al.*, 2019; ANTON-VAZQUEZ *et al.*, 2020; DANVE-SZATANEK *et al.*, 2004; BACON *et al.*, 2003; GREELEY *et al.*, 2020; FROBERT *et al.*, 2014). Apesar disso, sua presença em água de abastecimento de ETAs vem sendo detectada ao redor do mundo em países como Estados Unidos (GLASSMEYER *et al.*, 2017) e Brasil (FAZOLO *et al.*, 2021). A Tabela 3 reúne alguns trabalhos no Brasil e no mundo de autores que determinaram a presença dos fármacos em estudo em algum meio aquoso.

Tabela 3: Trabalhos nacionais e internacionais que detectaram os fármacos em estudo, conforme concentração e matriz aquosa.

(Continua)

Referência	Localidade	Fármaco	Concentração (ng/L)	Matriz
Fazolo et al. (2021)	Paraná, Brasil	aciclovir	mín: <LD máx: 1288,1	Afluentes de estação de tratamento de água potável
		diltiazem	mín: <LD máx: <LD	
		linezolid	mín: <LD máx: 26,0	
		losartan	mín: <LD máx: 12,1	
		propranolol	mín: <LD máx: <LD	
		sulfametoxazole	mín: <LD máx: 17,5	
Huerta-Fontela et al. (2010)	Espanha	diltiazem	máx: 9	Afluentes de estação de tratamento de água potável
		losartan	máx: 620	
		propranolol	máx: 270	
Glassmeyer et al. (2017)	Estados Unidos	aciclovir	<LQ	Afluentes de estação de tratamento de água potável
		sulfametoxazole	méd: 50,01 máx: 161,1	
		aciclovir	<LQ	Água para consumo humano
		sulfametoxazole	méd: 8,2 máx: 8,2	

Tabela 3: Trabalhos nacionais e internacionais que detectaram os fármacos em estudo, conforme concentração e matriz aquosa.

(Continuação)

Čelić et al. (2019)	Catalunha, Espanha	losartan	méd: >100	Águas superficiais
Lin et al. (2018)	São Francisco, Estados Unidos	diltiazem	mín: 83 máx: 217	Efluente de estação de tratamento de águas residuais
		propranolol	mín: 31,9 máx: 106	
		sulfametoxazole	mín: 192 máx: 731	
Botero-Coy et al. (2018)	Bogotá, Colômbia	losartan	méd: 1,97	Efluente de estação de tratamento de águas residuais
		sulfametoxazole	méd: 0,65	
	Medlin, Colômbia	losartan	méd: 1	
		sulfametoxazole	méd: 0,35	
Kot-Wasik et al. (2016)	Gdansk, Polônia	losartan	méd: 156 mín: 75,6 máx: 265,2	Efluente de estação de tratamento de águas residuais
			méd: 9,8 mín: 6,3 máx: 16,3	Afluentes de estação de tratamento de água potável
			<LD	Água para consumo humano
Shihomatsu et al. (2015)	Americana, São Paulo	losartan	méd 1: 180 méd 2: 222	Águas superficiais

Tabela 3: Trabalhos nacionais e internacionais que detectaram os fármacos em estudo, conforme concentração e matriz aquosa.

(Continuação)

Quaresma (2014)	Minas Gerais, Brasil	sulfametoxazole	mín: 0,42 máx: 1367,63	Águas superficiais
		aciclovir	mín: 1,03 máx: 18,41	
		linezolidina	mín: 1,25 máx: 11,48	
Dias (2014)	Belo Horizonte, Rio de Janeiro e São Paulo, Brasil	sulfametoxazole	méd: 228,29 mín: <LD máx: 1826,30	Afluentes de estação de tratamento de água potável
		sulfametoxazole	méd: 324,81 mín: <LD máx: 2592,60	Água para consumo humano
Diniz (2019)	Rio Grande do Norte, Brasil	aciclovir	méd: 204,95	Afluentes de estação de tratamento de água potável
		propranolol	méd: 406,92	
		losartan	méd: 116,06	
		aciclovir	méd: 475,76	Água filtrada
		propranolol	méd: 503,84	
		losartan	méd: 153,73	
		aciclovir	méd: 1236,83	Água para consumo humano
propranolol	méd: 134,84			
losartan	méd: 159,35			
		sulfametoxazol	méd: 317,57	

Tabela 3: Trabalhos nacionais e internacionais que detectaram os fármacos em estudo, conforme concentração e matriz aquosa.

(Conclusão)

Gonçalves (2012)	Rio de Janeiro, Brasil	losartan	méd: 90,8 min: <1,8 máx: 574,9	Águas superficiais
		propranolol	méd 4,9 mín: 0,3 máx: 33,4	
		sulfametoxazol	méd: 11 min: <1,2 máx: 81,6	
Cortez et al., 2018	São Paulo, Brasil	losartan	mín: 0,2 máx: 8,7	Águas superficiais
Souza (2019)	Rio Grande do Norte, Brasil	aciclovir propranolol sulfametoxazol losartan	máx: 184,06 máx: 236,76 máx: 231,2 máx: 93,06	Água para consumo humano

Legenda: méd: valor médio; mín: valor mínimo; máx: valor máximo.

Dentro do grupo dos anti-hipertensivos os fármacos em estudo são LST, DTZ e o PNL. Devido ao crescimento e envelhecimento da população houve um aumento no número de adultos com pressão arterial elevada, de 594 milhões em 1975 passou para 1,13 bilhões em 2015 e com isso o aumento do uso de medicamentos para controle da pressão (ZHOU, 2017; SARGANAS *et al.*, 2016). O *National Center Health Statistics* registrou dez principais doenças responsáveis por 74% das causas de morte nos Estados Unidos em 2017, sendo que doenças cardíacas ocupam o primeiro lugar da lista por dois anos consecutivos (MURPHY *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2018). Estudos apontam que os mais afetados são homens, uma vez que as mulheres se preocupam mais com a saúde realizando atividades físicas, acompanhamento médico e uso controlado de medicamentos (FEKADU, 2020; BERNARDO *et al.*, 2020).

O anti-hipertensivo losartan é um medicamento largamente consumido no mundo e reconhecido como poluente emergente comumente encontrado nos efluentes ETEs e nas águas de abastecimento (GUATEQUE-LONDOÑO *et al.*, 2020; ANDRADE *et al.*, 2019a; ANDRADE *et al.*, 2019b; OSWALDO CRUZ, 2018/2019). O LST foi incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) em 2008 e em 2011 o programa “Saúde não tem preço” (SNTP), do governo brasileiro, passou a disponibilizar medicamentos gratuitos para hipertensão, diabetes e asma, entre eles a losartan potássica, fato que acarretou num aumento do consumo do LST, sendo um dos cinco fármacos de maior gasto financeiro para o programa (SILVA *et al.*, 2017; RENAME, 2020; SILVA; CAETANO, 2016). O uso do LST também dobrou nos Estados Unidos na primeira década do século tornando-o o nono anti-hipertensivo mais usado segundo o *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) no ano de 2010 (GU *et al.*, 2012).

Consolidado como um remédio para hipertensão, o LST passou a ser testado para novos tratamentos como na epilepsia (HONG *et al.*, 2019; TCHEKALAROVA *et al.*, 2014), disbiose intestinal (ROBLES-VERA *et al.*, 2020), Síndrome de Marfan (SELLERS *et al.*, 2018; HABASHI *et al.*, 2006; SINGH; LACRO, 2016), fibrose hepática (SALAMA *et al.*, 2016) e na inibição de formação de cicatrizes (ZHENG *et al.*, 2019). Godoy, Kummrow e Pamplin (2015) classificaram o LST como perigoso para o meio ambiente uma vez que detectou que o fármaco afetou o desenvolvimento de plantas aquáticas, assim como Osorio *et al.* (2016) que também detectou efeitos tóxicos em algas. Técnicas de remoção do LST vem sendo estudadas como a adsorção por carbono poroso

(ANDRADE *et al.*, 2019) e argila e carvão ativado (ANDRADE *et al.*, 2020) e processos fotoquímicos de oxidação avançada (GUATEQUE-LONDOÑO *et al.*, 2020).

Outro medicamento também incluso na lista RENAME e no programa SNTF foi o propranolol. Embora de uso menos frequente quando comparado ao LST, o PNL é um medicamento betabloqueador utilizado no tratamento da pressão alta desde os anos 60 (GUO *et al.*, 2019; OSWALDO CRUZ, 2018/2019). O PNL, também consolidado como anti-hipertensivo, passou a ser utilizado para outros fins como no tratamento para a Síndrome de Marfan (HABASHI *et al.*, 2006), redutor de metástase no câncer de mama (HILLER *et al.*, 2020) e sendo atualmente a droga mais utilizada para o tratamento de hemangiomas, mesmo com o efeito colateral de distúrbio do sono (YI JI *et al.*, 2017; YI JI., 2018; DROLET *et al.*, 2012; LÉAUTE-LABRÉZE *et al.*, 2016).

Em relação a presença no ambiente, estudos desenvolvidos por Gaffney *et al.* (2014) e Godoy, Kummrow e Pamplin (2015) determinaram a presença do PNL nas águas de abastecimento e sua interação com a biota. Godoy, Kummrow e Pamplin (2015) estabeleceram o PNL como um dos três anti-hipertensivos com maior detecção em águas superficiais e elevada preocupação em termos de contaminação ambiental.

E por último, o diltiazem é um anti-hipertensivo bloqueador do canal de cálcio, que relaxa a musculatura das paredes das artérias, auxiliando na vasodilatação e, conseqüentemente na redução da pressão sanguínea, sendo um medicamento utilizado na linha de frente contra a fibrilação arterial, a arritmia predominante na população, que pode levar a acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte (LONG *et al.*, 2018; JANUARI *et al.*, 2014; PADIAL *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2020; JACKSON *et al.*, 2017; JAMES *et al.*, 2014; OSWALDO CRUZ, 2018/2019). O uso do DTZ como procedimento de tratamento inicial para o controle da taxa cardíaca em emergências hospitalares (EH) é amplamente empregado e diversos estudos que compararam o uso do diltiazem com outro medicamento utilizado em EH concluíram que a taxa de resposta do DTZ foi melhor e de efeito mais rápido, apesar do fármaco em estudo apresentar reação adversa frequente de bradicardia (NICHOLSON *et al.*, 2020; PON; PELSUE; GULBIS, 2020; FEENEY *et al.*, 2018; DEMIRCAN *et al.*, 2005; HOCHREITER *et al.*, 2020).

A presença do DTZ em sistemas de águas residuais vem sendo frequentemente determinada em vários países como Estados Unidos, China, Suécia, Turquia e República

Tcheca, através de águas de despejo doméstico, lixiviado de aterro, efluentes de criação de gado, entre outros, assim como sua interferência na biota aquática (STACKELBERG *et al.*, 2007; STEINKEY *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2020; GENTILI; FICK, 2017). Grabicová *et al.* (2020) detectou a presença de DTZ bioacumulado em peixes de um sistema de aquacultura que usavam efluentes de lagoas de estabilização, constatando a não eficiência dessa técnica de remoção, e Komesli, *et al.* (2015) constataram a ineficiência do sistema de tratamento de lodos ativados para a remoção do DTZ em águas residuais.

Dentre os fármacos em estudo o único que não faz parte da lista de medicamentos essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais pelo Ministério da Saúde é o Diltiazem (OMS,2019; RENAME, 2020).

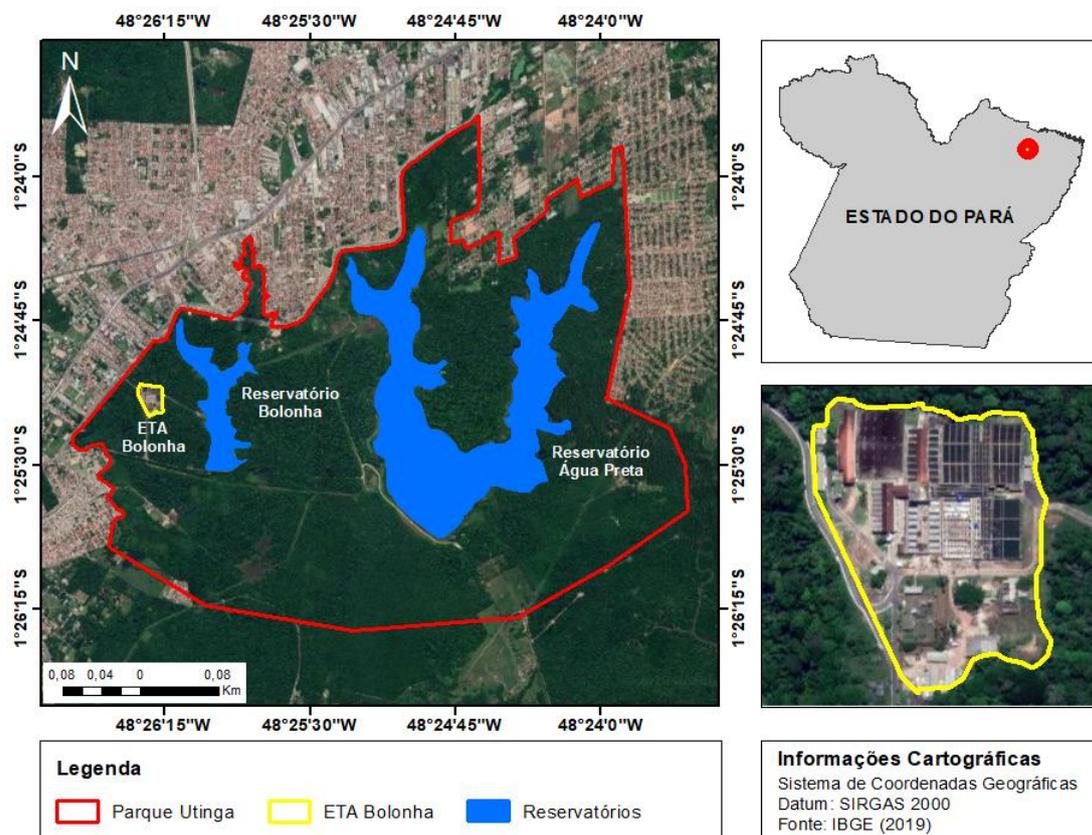
3.4 Complexo Bolonha: Reservatório Bolonha e descrição da ETA Bolonha

O reservatório Bolonha e a ETA Bolonha estão inseridos dentro da Área de Proteção Ambiental da Região Metropolitana de Belém (APA Belém). A APA Belém foi criada pelo Decreto nº 1.551 (PARÁ, 1993) e alterada pelo decreto nº 1.329 (PARÁ, 2008), com uma área aproximada de 5.653,81 hectares abrangendo os municípios de Belém e Ananindeua com o objetivo, entre outros, de assegurar a potabilidade da água dos mananciais, através da restauração e da manutenção da qualidade ambiental dos lagos Água Preta e Bolonha e respectivas bacias hidrográficas, sendo uma área administrada pela Secretaria de Estado de Meio Ambiente (SEMAS) (PARÁ, 2013).

Dentro da APA Belém localiza-se o Parque Estadual do Utinga (PEUT), uma Unidade de Conservação (UC) de Proteção Integral de 1.393,088 hectares, criado a partir dos Decretos nº1.552 (PARÁ, 1993) e nº1.330 (PARÁ, 2008) com um objetivo de assegurar a potabilidade da água através do manejo dos mananciais e da recuperação das áreas degradadas, ampliar a vida útil dos lagos Bolonha e Água Preta, entre outros. Na Figura 5 tem-se a localização geográfica do PEUT que faz limites com os bairros Curió-Utinga, Souza, Guanabara, Águas Lindas, Castanheira, Aurá e Pedreirinha. Dentro do

parque se localizam órgãos Batalhão de Polícia Ambiental, Companhia de Saneamento do Pará (COSANPA), SEMAS e Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) (PARÁ, 2013).

Figura 5 – Localização geográfica do PEUT, dos lagos Bolonha e Água Preta e da ETA Bolonha, em Belém, Pará.

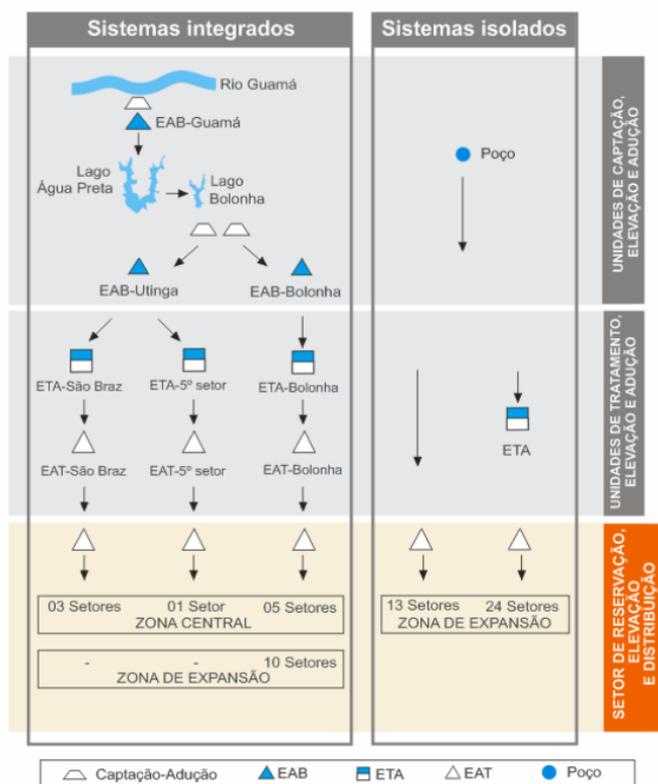


Fonte: Autor, 2020.

A COSANPA atua na área desde antes da criação do PEUT utilizando os lagos Água Preta e Bolonha, formados por represamento e pela captação de água do rio Guamá, para captar, tratar e distribuir água para o abastecimento da Região Metropolitana de Belém (RMB), composta pelos municípios de Belém, Ananindeua e Marituba (PARÁ 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2018, UFPA, 2006). A rede hidrográfica do parque está localizada próximo ao rio Aurá, que é um dos principais tributários do rio Guamá. Essa rede possui dois lagos (Bolonha e Água Preta) e cinco igarapés (Santo Antônio, Pescada, Juvêncio, Juruca e Santana) com nascentes localizadas nos limites do parque. O lago Bolonha possui 1,95 milhão de metros cúbicos de volume de água, e o Água Preta compreende 9,9 milhões de metros cúbicos. Cerca de 17,6% da área do parque é composta pelos lagos (PARÁ, 2013).

Aproximadamente 75% da população da RMB é abastecida pela COSANPA com água proveniente de mananciais superficiais, constituído por 1 unidade de captação, adução e elevação de água bruta do rio Guamá para dentro dos lagos Água Preta e Bolonha (EAB-Guamá), 2 estações elevatórias (EAB) de água bruta, 3 estações de tratamento de água (ETA-Bolonha, ETA-São Braz e ETA5º setor) e duas zonas de reservação e distribuição de água, no caso a Zona Central e a Zona de Expansão. O restante, que corresponde a áreas mais periféricas, é atendida pela ETA Bolonha e por sistema de poços profundos (UFPA, 2006). A companhia atualmente gerencia o abastecimento de 56 setores, sendo 19 setores de abastecimento que utilizam água proveniente do mesmo manancial superficial são denominados de integrados por terem unidades comuns de captação, adução, elevação e tratamento. Outros 37 setores não apresentam nenhuma unidade em comum, sendo abastecidos por água subterrânea e denominados de sistemas isolados, conforme Figura 6.

Figura 6 – Esquema do sistema integrado e isolado de abastecimento por fonte superficial e subterrânea nos setores da RMB.

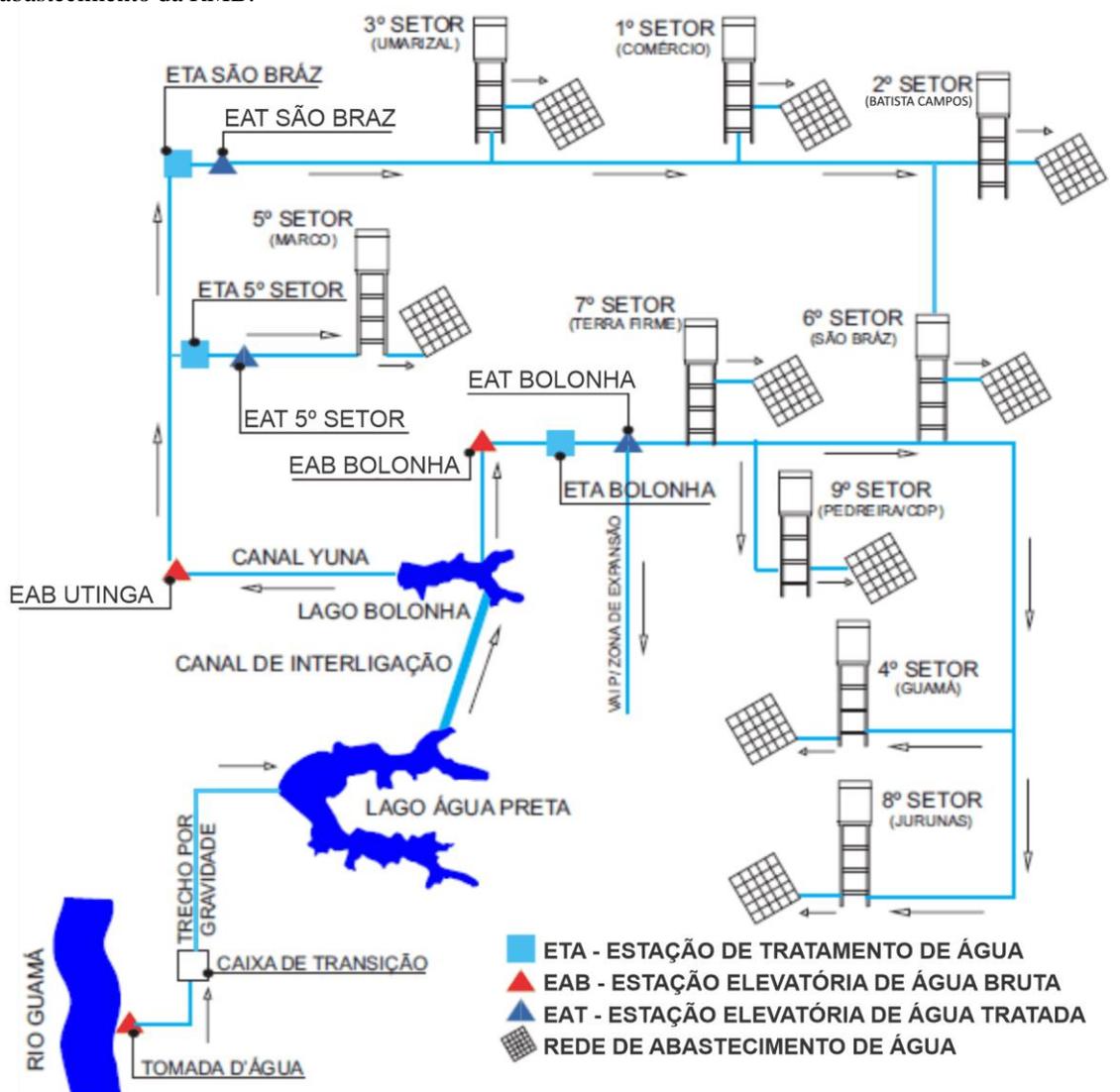


Fonte: UFPA, 2006.

O recalque da água bruta é realizado ininterruptamente por meio da EAB-Guamá, com produção de 24.600 m³/h. O transporte de água da estação do rio Guamá até o lago Água Preta é realizado por meio de adutora em aço. Os lagos Água Preta e Bolonha

possuem um canal de interligação e a água armazenada no lago Bolonha é tratada em 3 ETAs: ETA Bolonha, com capacidade nominal de 6,4 m³/s, ETA Utinga-São Brás, com 1,0 m³/s e ETA Utinga-5º setor com 0,7 m³/s, totalizando uma capacidade nominal de 8,1 m³/s de água tratada a ser distribuída para a população do sistema integrado (UFPA, 2006; PARÁ, 2014). Na Figura 7 é apresentado um fluxograma esquemático dos elementos componentes do referido sistema, assim como as ETAs e os respectivos setores de distribuição da zona Central.

Figura 7– Fluxograma da captação, tratamento e distribuição das águas superficiais na zona Central de abastecimento da RMB.



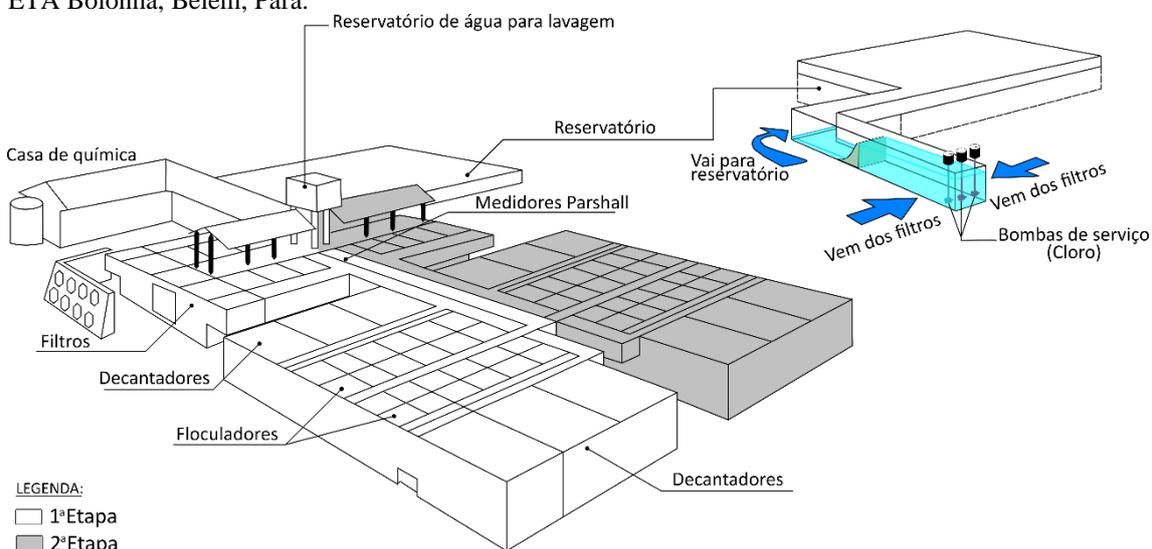
Fonte: Adaptado de Veloso, 2006.

A ETA Bolonha, em estudo, foi concebida como sendo uma estação de ciclo completo, constituída por processos unitários de coagulação, floculação, sedimentação, filtração, desinfecção e correção final de pH, e foi construída em duas etapas idênticas. A

primeira etapa ficou pronta em 1986 e contava com os processos de coagulação, floculação, sedimentação, filtração, desinfecção e correção de pH, projetado para uma capacidade de 3,2 m³/s, a segunda etapa, do ano de 2010, conta com as fases de coagulação, floculação, sedimentação e filtração, projetada para ampliar a vazão para 6,4 m³/s (COSANPA, 2019).

Segundo o projeto de construção, a EAB Bolonha recalca água para a ETA Bolonha, com vazão de 3.350 m³/h, que segue para um sistema de tratamento espelhado onde a primeira e a segunda etapa possuem um vertedor Parshall de 6' para a mistura rápida onde ocorre a coagulação, onde em seguida, a água é encaminhada por um canal para 6 floculadores, com 3 câmaras em série cada, com agitadores mecânicos do tipo turbina, para a formação de flocos. Depois, na primeira fase, a água segue para 6 decantadores de fluxo horizontal e ascensional e na segunda fase para 6 decantadores de fluxo vertical e ascensional e então encaminhado por canais de distribuição até 8 filtros rápidos descendente construídos de camada dupla de areia e antracito em cada fase. Finalmente, a água segue para a unidade de desinfecção com cloro gasoso, sendo, em seguida realizada a correção do pH (Pará, 2014), conforme Figura 8.

Figura 8 – Desenho representativo das etapas de construção com as unidades de tratamento espelhadas da ETA Bolonha, Belém, Pará.



Fonte: Adaptado de Vianna e Rosa, 2012.

Atualmente, o PEUT e a ETA Bolonha enfrentam um sério conflito. Em 2012, a população residente dentro dos limites do PEUT compreendia 66 famílias, a maioria estava nos bairros Castanheira e Guanabara. Além disso, havia uma expressiva população no entorno imediato (PARÁ, 2013), decorrente do processo de ocupação desordenada que

acontece nas cidades (BRITO *et al.*, 2020). As famílias assentadas dentro dos limites patrimoniais da COSANPA, configuravam uma área de invasão, que já havia sido objeto de desapropriação e remanejamento, sendo a área posteriormente invadida novamente (SOUZA, 2020). Por isso, os lagos Água Preta e Bolonha, complementados pelo rio Guamá, vem suportando pressões do processo de urbanização no entorno (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

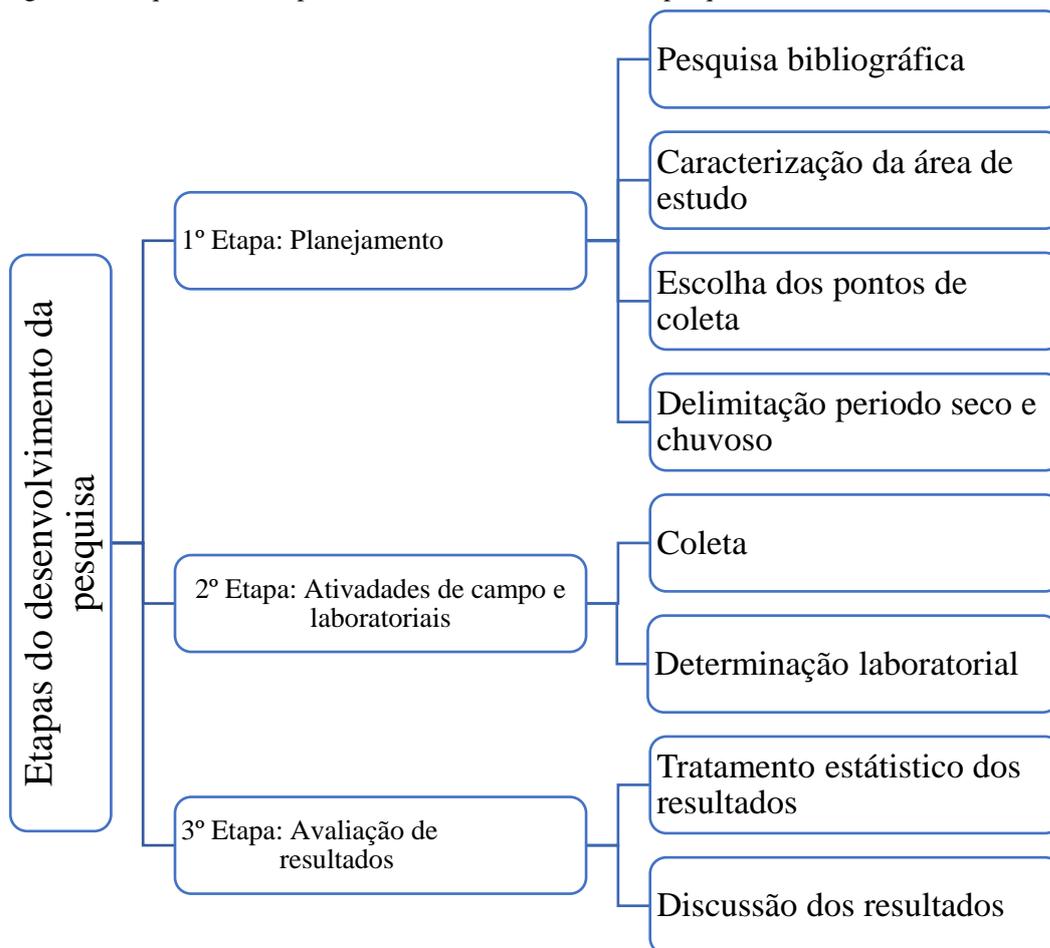
Fatores como o uso do solo e ocupação urbana, desmatamento, assoreamento, erosão, lançamento de esgotos e resíduos de residências estabelecidas nas margens dos lagos, eutrofização e outros, acabam por influenciar e colocar em risco a quantidade e qualidade ambiental dos lagos (JÚNIOR, 2015; SILVA *et al.*, 2020; BRITO *et al.*, 2020).

Diversos trabalhos já foram realizados na ETA Bolonha para testar a qualidade das águas e a eficiência do sistema de tratamento de água. Foram realizadas análises físico químicas e bacteriológicas como pH, turbidez, cor, nitrogênio amoniacal, nitrito, nitrato, cloretos, dureza, alcalinidade, demanda bioquímica de oxigênio (DBO), oxigênio dissolvido (OD), coliformes fecais, clorofila, assim como a determinação do índice de qualidade da água e outros (ARAÚJO, 2015; GUTIERREZ *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018; CASTRO; RODRIGUES; FILHO, 2020; SILVA *et al.*, 2020; BRITO *et al.*, 2020), porém nenhuma dessas pesquisas teve como objetivo a determinação de fármacos na águas. Por isso, essa pesquisa pioneira pode fornecer informações ao banco de dados e servir como suporte para possíveis órgãos gestores.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho faz parte do Projeto da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA): Avaliação da Presença de Fármacos e Desreguladores Endócrinos em Águas para Consumo Humano e Mananciais de Abastecimento das 5 regiões do Brasil (edital de chamamento público N° 1/2014, anexo I, área temática 1), coordenado pela Universidade Federal de Ouro Preto, em parceria com a Universidade Federal do Pará (UFPA), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Universidade Federal de Goiás (UFGO) e Universidade Tecnológica Federal do Paraná Câmpus Londrina (UTP). A pesquisa realizada pela UFPA foi dividida em três etapas, conforme Figura 9, sendo a primeira e a segunda etapa realizadas no ano de 2018.

Figura 9 – Esquema das etapas e atividades desenvolvidas na pesquisa.



4.1 Planejamento

Inicialmente foi realizada uma pesquisa bibliográfica referente o tema abordado e a área de estudo a partir de livros, relatórios técnicos, trabalhos publicados, entre outros, para obtenção de dados e informações relevantes ao assunto.

Durante a realização dessa pesquisa a ETA Bolonha passava por reformas e algumas unidades de tratamento não estavam operantes e por essa razão o sistema sofreu algumas modificações e ajustes. Inicialmente foi construída para ter uma vazão de projeto de 6,4 m³/s, porém durante a pesquisa sua capacidade de vazão estava reduzida para 5 m³/s. Apenas 9 dos 12 floculadores estavam em operação e com relação aos filtros, apenas o 8 estavam sendo utilizados. Vale ressaltar que, apesar da ETA Bolonha ser uma estação de ciclo completo, as turbinas dos floculadores não estavam em funcionamento e por essa razão, optou-se pela adição do coagulante na adutora de água bruta.

Durante a realização do levantamento da área de estudo, a ETA Bolonha utilizava Policloreto de Alumínio (PAC) como coagulante na dosagem de 6 a 14 mg/L adicionado entre a captação de água bruta e a câmara de chegada da água, dentro da adutora. Após a câmara de chegada, a água coagulada segue para duas calhas Pashall, para a mistura rápida, onde é inserido o floculante Polímero de Poliácridamida em dosagem de 0,05 a 1 mg/L (Figura 10).

Figura 10 – Adutora e entrada do coagulante (a), calhas Pashall (b), e ponto de aplicação do floculante na calha Pashall (c).



Fonte: Adaptado de Chaves, 2020.

Após esse processo a água é conduzida para 9 floculadores, mesmo sem o funcionamento das turbinas e, em seguida, segue para os 9 decantadores de alta taxa (Figura 11 A). Posteriormente, a água segue para somente 8 filtros rápidos, de fluxo descendente com camada dupla de areia e antracito, em operação (Figura 11B). Quanto ao sistema de lavagem dos filtros, foi projetado para ser realizada por ar seguido da passagem de água, porém os sopradores estavam inoperantes e a lavagem era feita apenas com a passagem de água em contracorrente.

Figura 11 – Decantadores de alta taxa (a) e filtro de camada dupla de fluxo descendente (b) da ETA Bolonha.



Fonte: Autor, 2020.

Após a passagem pelos filtros a água segue para armazenamento onde sofre a desinfecção com adição de cloro gasoso a 3 mg/L e por fim, a água é conduzida a um reservatório de água tratada e através das estações elevatórias de água tratada é distribuída para a RMB. A ETA Bolonha estava com o sistema de pós alcalinização desativado e por esse motivo não era realizada a correção do pH, quanto ao sistema de fluoretação, atualmente a estação não possui nenhum em funcionamento (COSANPA, 2019).

Com base nos objetivos da pesquisa e levando-se em consideração o processo de tratamento da ETA na atual situação de funcionamento, foram selecionados os pontos de coleta das amostras. Os pontos selecionados foram: 1 ponto localizado no reservatório Bolonha e 2 na ETA Bolonha, sendo o primeiro na água de saída dos filtros e o segundo no reservatório de água pós desinfecção, totalizando 3 pontos (Figura 12).

Figura 12 – Pontos de coleta no Reservatório Bolonha e na ETA Bolonha.



Fonte: Autor, 2020.

O primeiro ponto localizado no reservatório Bolonha e denominado água bruta (AB), na entrada da captação da EAB Bolonha. Sua determinação se deu pelo objetivo de analisar a presença ou não de fármacos na água bruta, permitindo assim avaliar estatisticamente a correlação da sua concentração antes e depois da ETA Bolonha e, além disso, determinar se existe e qual o grau de relação com as outras variáveis em estudo. O reservatório Bolonha é um ponto de extrema vulnerabilidade pois, apesar de estar localizado dentro de uma APA e um parque ecológico, sofre uma intensa pressão antrópica externa, conforme descrito no item 3.5.

O segundo ponto de coleta é após a filtração, denominado água filtrada (AF), localizado logo após a saída dos filtros. A seleção desse ponto se deu visando averiguar a eficiência do processo de filtração em relação aos fármacos estudados, além de avaliar a correlação da sua presença ou não com as outras variáveis, através da Equação 01.

$$Eficiência\ média\ da\ remoção\ (\%) = \frac{MédiaAB - MédiaAF}{MédiaAB} \times 100 \quad (1)$$

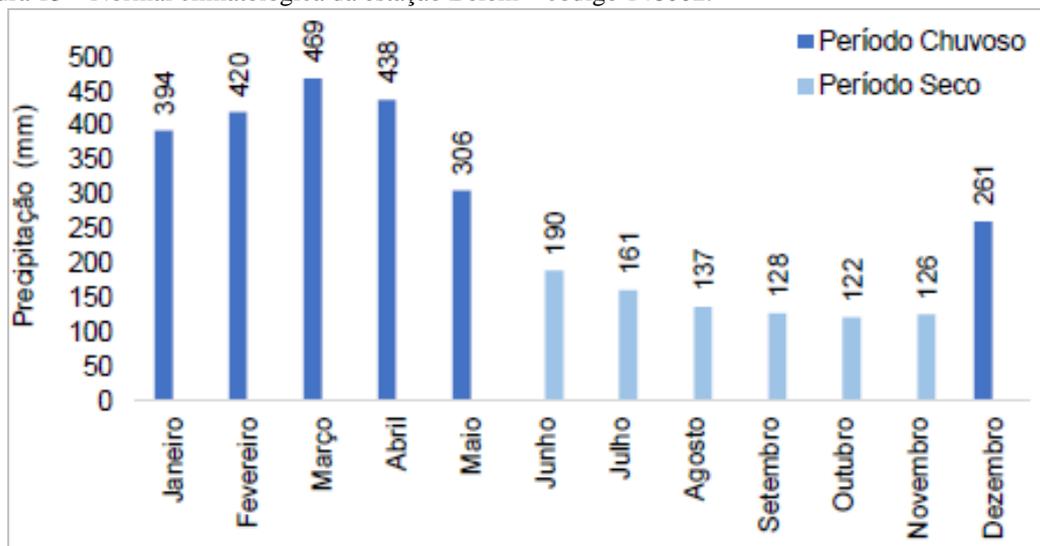
O terceiro ponto, denominado de água clorada (AC), localiza-se na entrada do reservatório de água tratada com a finalidade de escolha baseada na eficiência ou não de remoção de fármacos após a finalização do tratamento em uma ETA de ciclo completo e se há correlação entre as características físico-químicas selecionadas no estudo com a água clorada. Estima-se primeiro determinar se há ou não uma diferença entre a AB e a AC, ou seja, entre a água de entrada e a água de saída (Equação 02) e se há um efeito positivo na remoção de fármacos após a adição do cloro (Equação 03).

$$Eficiência\ média\ da\ remoção\ (\%) = \frac{MédiaAB - MédiaAC}{MédiaAB} \times 100 \quad (2)$$

$$Eficiência\ média\ da\ remoção\ (\%) = \frac{MédiaAF - MédiaAC}{MédiaAF} \times 100 \quad (3)$$

Com os pontos definidos, deu-se início ao planejamento das coletas levando-se em consideração a análise dos dados de precipitação da estação pluviométrica mais próxima da ETA Bolonha no período de 1985 a 2015. Para analisar o regime pluviométrico sazonal utilizou-se a normal climatológica da estação Belém, apresentado na Figura 13, por meio do ciclo anual pluviométrico que consiste no cálculo das precipitações mensais médias.

Figura 13 – Normal climatológica da estação Belém – código 148002.



Fonte: Adaptado de Chaves, 2020.

No geral, constatou-se que o regime apresenta os dois períodos durante o ano, o período chuvoso envolve os meses de dezembro, janeiro, fevereiro, março, abril e maio, enquanto o período menos chuvoso se estende de junho a novembro, com destaque para o mês de março que teve maior média (469 mm). Assim, com base nas informações pluviométricas, as coletas foram divididas em 12 campanhas, 6 no período chuvoso e 6 no período seco.

Na presente pesquisa optou-se pela identificação de período seco em detrimento de período menos chuvoso, como normalmente utilizado para se referir a região (MORAES, FILHO, 2018). Dessa forma, a nível de facilitação, a expressão seco se encaixa de forma mais adequada nos diferentes climas do país, por mais que na cidade de Belém não haja um período com ausência de chuvas, mas de menor intensidade de precipitações. Na Tabela 4 estão o período de coleta, o número de campanhas e a identificação das amostras.

Tabela 4 – Número de coleta, período e identificação das amostras.

(Continua)

Período chuvoso		Período seco	
Número da campanha	Identificação da amostra	Número da campanha	Identificação da amostra
1 ^a	UFPA_1C_AB_C	7 ^a	UFPA_7C_AB_S

Tabela 4 – Número de coleta, período e identificação das amostras.

			(Conclusão)
	UFPA_1C_AF_C		UFPA_7C_AF_S
	UFPA_1C_AC_C		UFPA_7C_AC_S
2 ^a	UFPA_2C_AB_C	8 ^a	UFPA_8C_AB_S
	UFPA_2C_AF_C		UFPA_8C_AF_S
	UFPA_2C_AC_C		UFPA_8C_AC_S
3 ^a	UFPA_3C_AB_C	9 ^a	UFPA_9C_AB_S
	UFPA_3C_AF_C		UFPA_9C_AF_S
	UFPA_3C_AC_C		UFPA_9C_AC_S
4 ^a	UFPA_4C_AB_C	10 ^a	UFPA_10C_AB_S
	UFPA_4C_AF_C		UFPA_10C_AF_S
	UFPA_4C_AC_C		UFPA_10C_AC_S
5 ^a	UFPA_5C_AB_C	11 ^a	UFPA_11C_AB_S
	UFPA_5C_AF_C		UFPA_11C_AF_S
	UFPA_5C_AC_C		UFPA_11C_AC_S
6 ^a	UFPA_6C_AB_C	12 ^a	UFPA_12C_AB_S
	UFPA_6C_AF_C		UFPA_12C_AF_S
	UFPA_6C_AC_C		UFPA_12C_AC_S

Legenda: Universidade_Coleta_Amostra_Período

Universidade: UFPA

Coleta: 1 à 12

Ponto: Água bruta (AB);

Água filtrada (AF);

Água clorada (AC)

Período: Seco e Chuvoso

A divisão das coletas e análises por período possibilitou uma visão mais ampla sobre a influência que os períodos exercem na qualidade da água. As coletas do período chuvoso foram realizadas de janeiro a março e as do período seco de setembro a novembro, totalizando 48 coletas no ano de 2018.

4.2 Atividades de campo e laboratoriais

A fim de se evitar interferências na qualidade da água, antes do início do processo de coleta era realizada a limpeza das vidrarias. A vidrarias eram inicialmente lavadas em água corrente da torneira, depois com detergente extram® diluído e enxaguadas com água da torneira novamente e posteriormente com água destilada. Cada frasco de coleta ficava mergulhado em ácido nítrico a 20% por 24 horas e depois era

novamente enxaguado com água ultrapura e finalmente, após secagem, era tampado com papel alumínio.

O material necessário para a realização da coleta era previamente separado sendo: frascos de vidro esterilizados de 4 L, caixas térmicas e gelo em gel para conservação das amostras, provetas de 100ml, béquer de 500ml, kits de leitura de cloro livre e ferro total (Hanna®), medidor multiparâmetro HI9829 (Hanna®), luvas para o procedimento e garrafas de água deionizada para eventuais emergências. Para preservação das amostras, foi adicionado 20 mL de metanol nos frascos de 4L, entretanto, as amostras de coliformes foram coletadas sem o uso do metanol, em frascos estéreis de 100mL. As amostras foram do tipo composta, por meio da técnica de imersão do frasco numa profundidade de 0 a 30 cm da lâmina d'água (CETESB, 2011). As coletas foram realizadas a cada 30 minutos entre 07:00 h à 19:00h e foi necessária uma equipe de 6 pessoas.

Devido a profundidade do nível da água em relação as passarelas de acesso, nos pontos AB e AC a coleta foi realizada com o auxílio de um frasco âmbar (1L) de vidro, amarrado a uma corda que era pendurado até o nível d'água para coleta. Inicialmente era realizada a ambientação do frasco que captava a água a cada 30 minutos, para então separar uma amostra desse material coletado utilizando uma proveta medindo-se 170 mL que era utilizado para preencher o recipiente final de volume de 4 L e, após as 12 horas de coleta, totalizou o valor de 4,080 L de amostra coletada. Na Figura 14 estão representadas as etapas e os materiais de coleta.

Figura 14 – Esquema do procedimento de coleta dos pontos: AB e AC.



Fonte: Adaptado de Chaves, 2020.

Diferentemente dos outros pontos, o ponto AF teve de ser coletado diretamente com a ajuda de um béquer, pois o fluxo era turbulento e o desnível em relação a passarela de acesso permitia. A coleta era realizada a cada 30 minutos no béquer de 500 mL previamente ambientado, e depois transferida para uma proveta onde media-se 170 mL para ser despejado no frasco âmbar de 4 L, totalizando no final da coleta 4,080 L. Na Figura 15 estão representadas as etapas e os materiais de coleta.

Figura 15 – Esquema do procedimento de coleta do ponto AF.



Fonte: Adaptado de Chaves, 2020.

Após cada campanha, as amostras eram separadas em 4 frascos de 1L cada, para desocupar os frascos de 4L para as próximas coletas. Com isso, a identificação dos frascos

de 1L era subdividida em: 2 frascos para o processo de extração em fase sólida (SPE) e 2 frascos para análise das demais variáveis físico-químicas, sendo que, um frasco de cada grupo era reservado para a necessidade de algum tipo de repetição ou substituição de análises. Ressalta-se que apenas na amostra do ponto AC era adicionado Tiosulfato de Sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) baseado na concentração média do cloro residual para neutralizar o cloro residual livre na amostra onde seria realizada etapa de SPE, com intuito de interromper o processo de oxidação.

As variáveis seguiram a metodologia padronizada do *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, AWWA e WEF, 2017) e foram analisadas alcalinidade, cloro livre, turbidez, cor aparente, cor verdadeira, ferro total, oxigênio dissolvido (OD), pH, turbidez, coliformes totais e *Escherichia coli*. As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Tratabilidade de Águas da Universidade Federal do Pará (LAMAG/UFPA), sob gerência do Grupo de Estudos em Gerenciamento de Água e Reuso de Efluentes (GESA). Os métodos, equipamento e os valores de referência estão listados na Tabela 5.

Tabela 5 – Método de análise das variáveis físico-químicas determinadas.

(Continua)

Variáveis (unidade)	Método	Equipamento	Limite de detecção
Alcalinidade (mg/L)	Titulometria	pHmetro PG 1800 Gehaka®, agitador magnético e pipeta automática	-
Cloro livre (mg/L)	Colorimetria	Checker® HC de Cloro Livre - HI701 (Hanna®)	0,05
Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Potenciometria	Medidor Multiparâmetro HI9829 (Hanna®)	
Cor aparente (UH)	Colorimetria	Colorímetro Aquacolor Cor - Policontrol®	5
Ferro total (mg/L)	Colorimetria	Checker®HC – Analisador de Ferro HI721 (Hanna®)	0,02
OD (mg/L)	Potenciometria	Medidor Multiparâmetro HI9829 (Hanna®)	0

Tabela 5 – Método de análise das variáveis físico-químicas determinadas.

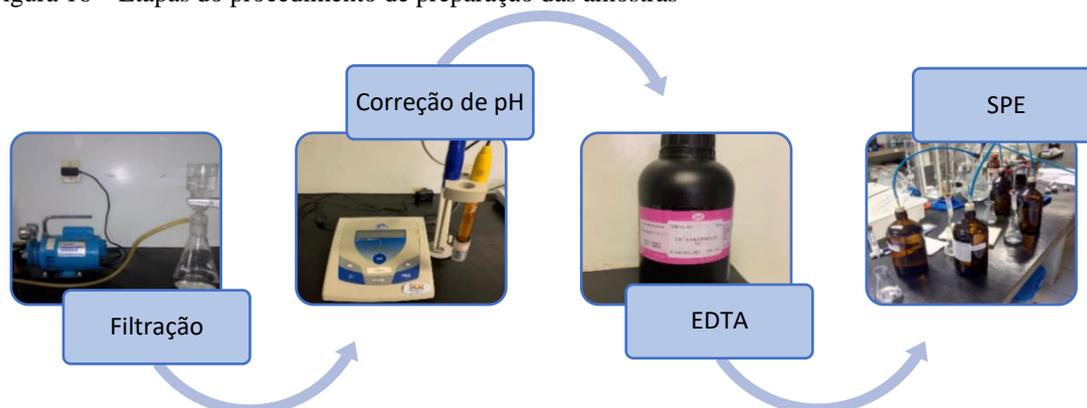
			(Conclusão)
pH (-)	Potenciometria	Medidor	pH= 7.0 - 99.38±0.97
		Multiparâmetro HI9829 (Hanna®)	pH= 4.0 - 95.79±0.51
Turbidez (UNT)	Nefelometria	Turbidímetro Ap2000 - Policontrol®	0,2
Coliformes totais (NMP/100 mL)	Colilert	Cartela, Seladora Quanti-Tray®/2000 e estufa Q316M2 Quimis©	-
E-coli (NMP/100 mL)	Colilert	Cartela, Seladora Quanti-Tray®/2000 e estufa Q316M2 Quimis©	-

Fonte: Chaves, 2020.

Os procedimentos utilizados para determinação dos fármacos: aciclovir, linezolida, sulfametozaxol, propranolol, diltiazem e losartan, seguiram o método de SPE desenvolvido por Sanson (2012a; 2014b). Para a análise de fármacos nas amostras de água, foram utilizados procedimentos internos do Laboratório de Caracterização Molecular e Espectrometria de Massas da Universidade Federal de Ouro Preto - (LABMASSAS/UFOP, 2019a, 2019b), para o método de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (*liquid chromatography tandem mass spectrometry* - LC-MS/MS).

Mediante as baixas concentrações de microcontaminantes presentes no ambiente, foi necessário realizar um processo de preparação das amostras no LAMAG/UFPA logo após cada campanha. As etapas desse processo estão representadas na Figura 16.

Figura 16 – Etapas do procedimento de preparação das amostras

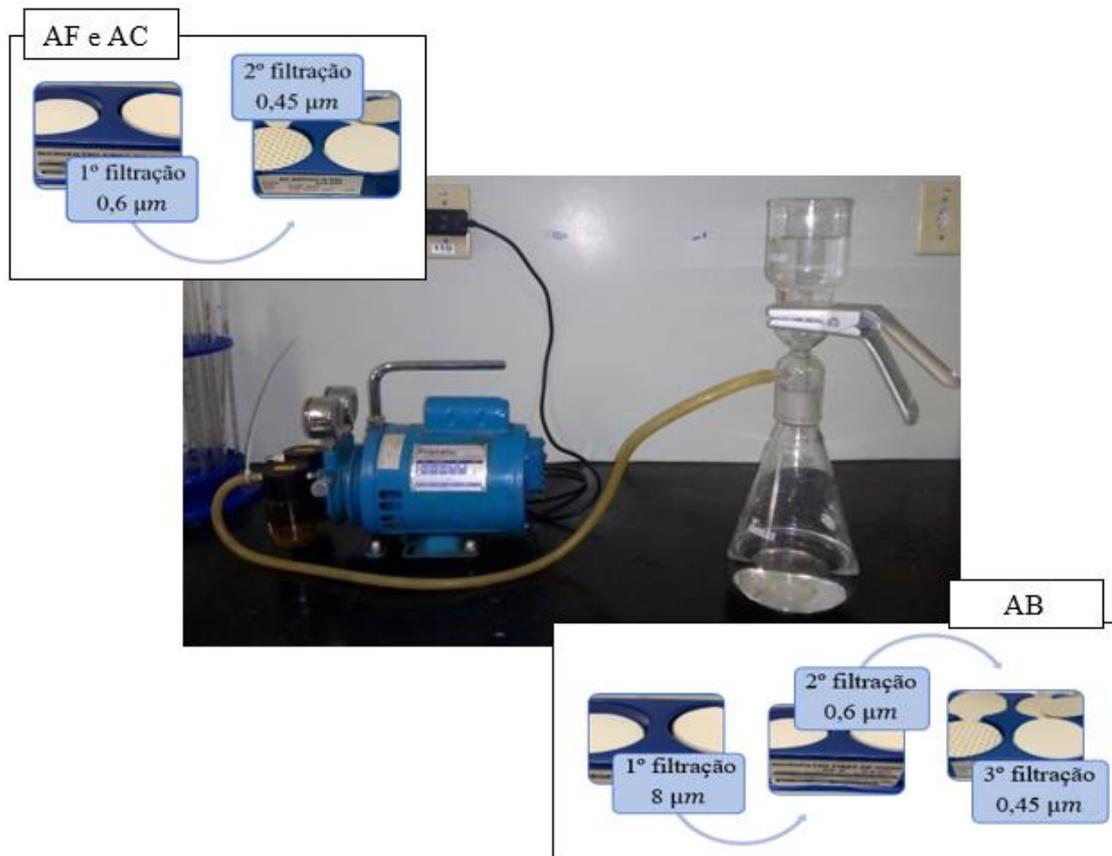


Fonte: Adaptado de Chaves, 2020.

Após cada campanha de coleta as amostras eram submetidas a filtração à vácuo para remoção dos sólidos suspensos para evitar o entupimento dos cartuchos na etapa de extração posterior. Um litro de cada uma das amostras era utilizado nesse procedimento. As amostras dos pontos AF e AC eram passadas pelo microfiltro de fibra de vidro GF-3 (0,6 μm de porosidade e 47 mm de diâmetro), e posteriormente pela membrana em ésteres de celulose (0,45 μm de porosidade e 47 mm de diâmetro), sendo assim, as amostras AC e AF eram filtradas duas vezes.

As amostras AB apresentaram maior quantidade de sólidos em suspensão e por isso foram filtradas três vezes. Primeiramente foram passadas através do filtro de papel de fluxo médio grau 40 (8 μm de porosidade e 47 mm de diâmetro), em seguida pelo microfiltro de fibra de vidro GF-3 e por último na membrana de ésteres de celulose. O sistema empregado na etapa de filtração para cada um dos grupos de filtragem está apresentado na Figura 17.

Figura 17 – Etapas do procedimento de preparação das amostras para extração da fase sólida.

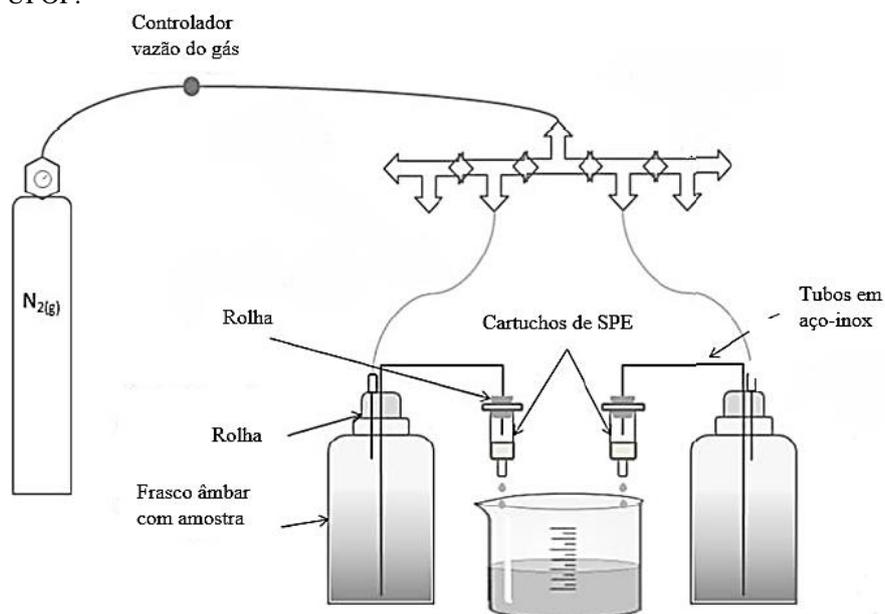


Fonte: Autor, 2020.

Após a filtração foi realizado o preparo das amostras para o processo de SPE, então, o pH foi ajustado para $2,00 \pm 0,20$ com solução de ácido clorídrico (HCl) 50 % v/v, com auxílio de um agitador magnético e um medidor de pH. Em seguida foi acrescentado 500 mg/L de ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) em cada uma das amostras. Posteriormente, estas permaneceram em repouso por uma hora para quelação dos metais que estivessem presentes, sendo suavemente agitadas a cada vinte minutos.

Vale ressaltar que o processo de SPE, iniciado após o repouso, requer cautela, pois o ajuste do pH da amostra antes da extração e a velocidade com que amostra permeia a fase estacionária do cartucho influencia na interação e na retenção dos fármacos de interesse. Outro fator crítico, é a contaminação da amostra que pode acontecer durante a sua manipulação. Dessa forma, a fim de minimizar esta manipulação utilizou-se o sistema de extração desenvolvido no LABMASSAS/UFOP (SANSON *et al.*, 2012; 2014). Na Figura 18 está a representação do sistema.

Figura 18 – Sistema de extração para SPE desenvolvido no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas - UFOP.



Fonte: Adaptado de Sanson et al. (2014).

Para o processo de SPE foram utilizados os materiais: cartucho Strata-X (Phenomenex®) 500mg/6mL, tubo de aço-inox, cilindro de gás nitrogênio, rolha, agulha para injetáveis, frasco âmbar com as amostras, acetato de etila, metanol e água ultrapura.

Para o início do processo foi necessário acoplar o cilindro de gás nitrogênio ($N_2(g)$) ao sistema, que por meio de um fluxo de saída constante, assegurou a pressão positiva dentro do frasco âmbar. Dessa forma, a amostra no interior do frasco flui pelo tubo de aço-inox passando diretamente pela fase estacionária do cartucho de extração em fluxo constante. Assim, reduziu-se o risco de contaminação e o fluxo se tornou simples (SANSÓN *et al.*, 2014). Em seguida, foi realizado o condicionamento do cartucho Strata-X (Phenomenex®) 500mg/6mL (Figura 19) para extração em fase sólida, que teve como objetivo a ativação dos sítios de ligação da fase polimérica do cartucho para que estes estivessem disponíveis para os analitos contidos na amostra.

Figura 19 – Cartucho Strata-X (Phenomenex®) 500mg/6mL

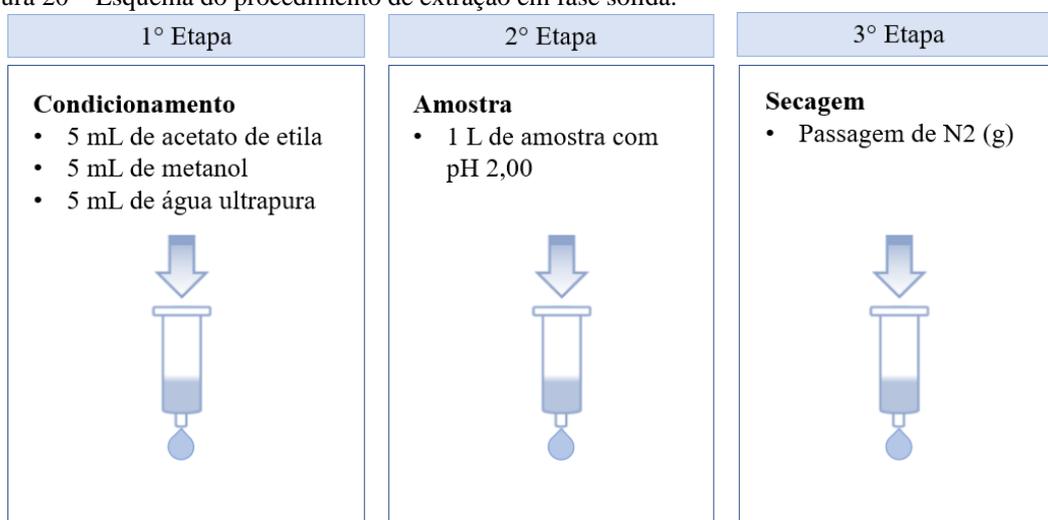


Fonte: Autor, 2020.

A primeira fase do SPE foi iniciada com a adição, por gravidade, no cartucho de 5 mL de acetato de etila, seguidos de 5 mL de metanol e 5 mL de água ultrapura, não ocorrendo contato dos solventes com a amostra. Em seguida, foi realizada a passagem de 1 L da amostra, com pH previamente ajustado, através do tubo de aço-inox acoplado ao frasco âmbar com rolha para garantir a vedação. A outra extremidade do tubo foi fixada ao cartucho, também com o auxílio de uma rolha, fato este que permitiu a passagem controlada da amostra pelo cartucho devido ao uso do gás nitrogênio. A amostra passou com uma vazão de aproximadamente 5 mL/min (\cong 20 gotas/ min).

Ao término da passagem de todo o volume da amostra manteve-se o fluxo de gás nitrogênio passando por mais 10 minutos para a secagem do cartucho, com a estrutura ainda montada e vedada, configurando a terceira etapa do processo de SPE (Figura 20). Após a secagem, a quarta e última etapa foi o acondicionamento das amostras, devidamente identificadas e protegidas com papel alumínio, a uma temperatura de -20°C , até o momento em que foram enviadas ao Laboratório de Caracterização Molecular e Espectrometria de Massas – UFOP.

Figura 20 – Esquema do procedimento de extração em fase sólida.

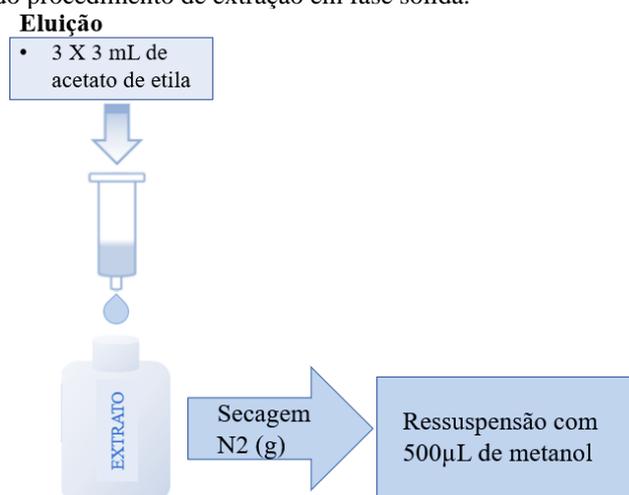


Fonte: Adaptado de Sanson (2012).

Após chegarem ao Laboratório de Caracterização Molecular e Espectrometria de Massas os analitos foram eluidos, onde 3mL de acetado de etila foram passados 3 vezes pelo cartucho, para que os analitos retidos na fase estacionária fossem transferidos para esse solvente que foi recolhido num frasco âmbar. Após a coleta, foi necessário fazer a secagem do solvente por meio de N₂ (g) para que no frasco restassem apenas os analitos e, finalmente para a realização das análises por cromatografia líquida, estes foram

resuspensão em 500 μL de metanol grau HPLC (JTBaker), agitados em vórtex por aproximadamente 30 segundos e 100 μL foram transferidos para vial contendo restritor de volume. Esse extrato foi seco novamente sob fluxo de $\text{N}_2(\text{g})$ e mantido em freezer (-26C°) até a análise (Figura 21). Todos os fármacos em estudos foram analisados por LCMS/MS.

Figura 21 – Esquema do procedimento de extração em fase sólida.



Fonte: Adaptado de Sanson (2012).

Para cada um dos analitos em estudo (aciclovir, linezolida, propranolol, diltiazem, losartan e sulfametoxazol) foram confeccionadas soluções estoque em metanol grau HPLC(JTBaker) na concentração de 1g/L para as curvas analíticas. Foi feita também, a partir destas, a solução de trabalho contendo todos os analitos em estudo na concentração de 1mg/L em metanol e armazenada em freezer.

Para as curvas analíticas foram realizadas diluições com metanol contendo 0,1 % v/v de ácido fórmico (88%, JTBaker) a partir da solução padrão de trabalho no dia da análise, numa faixa de concentração de 2,5 a 50 $\mu\text{g}/\text{L}$. Complementarmente, foram confeccionados vials, denominados de *spike*, os quais continham a solução padrão em metanol com 0,1 % v/v de ácido fórmico com todos os analitos na concentração de 30 $\mu\text{g}/\text{L}$ e, o outro vial denominado *solvente*, contendo apenas metanol com 0,1 % v/v de ácido fórmico.

Para o método de espectrometria de massa dos fármacos em estudo, as condições estabelecidas estão reportadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Condições determinadas no método para análise dos fármacos por espectrometria de massas (LCMS-8040).

Parâmetro	Condição utilizada
Gás na célula de colisão (CID) – argônio	230 kPa
Temperatura da interface	350 °C
Temperatura da linha de dessorção (DL)	200 °C
Fluxo do gás de nebulização (nitrogênio)	1,50 L/min
Temperatura do bloco de aquecimento	400 °C
Fluxo do gás de secagem (nitrogênio)	15,00 L/min

Fonte: LABMASSAS/UFOP, 2019.

Para a realização das análises os vials contendo extrato seco tiveram que ser ressuspendidos com 100 µL de metanol contendo 0,1 % v/v de ácido fórmico. Foram utilizados os equipamentos: LCMS-8040 (Shimadzu), acoplado ao UHPLC modelo Nexera (Shimadzu) com os seguintes módulos: controladora CBM-20A, 3 bombas LC-30AD, amostrador SIL-30AC, forno de coluna CTO-30A, desgaseificador DGU-20As e coluna cromatográfica C18 modelo Kinetex (Phenomenex) com 100 mm × 2,1 mm × 2,6 µm (Figura 22). A fase móvel (A) água ultrapura com 0,1 % v/v de ácido fórmico e (B) acetonitrila (grau HPLC, JTBaker) com 0,1 % v/v de ácido fórmico, realizando o seguinte gradiente, sob fluxo constante de 0,250 mL/min: 5% B de 0 a 1 minuto, alcançando 60% B a 12 min, aos 13 minutos 95% B e aos 14 min voltando a condição inicial com tempo total de 16 minutos. Uma terceira fase móvel (C) acetonitrila com 3,5 mM de hidróxido de amônio (28%, Sigma Aldrich), com vazão de 0,03 mL/min foi adicionado pós coluna.

Figura 22 – Sistema de Cromatografia Fase Líquida acoplado à Espectrometria de Massas - HPLC- LC-MS/MS 8040 (Shimadzu).



Fonte: LABMASSAS/UFOP, 2019.

Cada amostra foi injetada duas vezes, sendo: - (Asol) 10 µL de amostra + 5 µL de *solvente* e - (Aspike) 10 µL de amostra + 5 µL de *spike*. Esta análise é realizada para o cálculo do efeito matriz pontual de cada amostra e de cada analito.

A resposta plotada no modelo de regressão é a razão versus a concentração (Equação 04) levando-se em consideração que o mesmo modelo de injeção foi realizado com as soluções padrão das curvas analíticas.

$$\text{Razão} = \frac{\text{área analito}(Asol)}{\text{área analito}(Aspike) - \text{área analito}(Asol)} \quad (4)$$

O tempo de retenção em minutos para cada analito, os íons precursor massa/carga (m/z) e os produtos monitorados (m/z) no modo *Multiple Reaction Monitoring* (MRM), utilizado para cada fármaco analisado no equipamento LCMS-8040, estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 – Tempo de retenção, relação massa/carga (m/z) do precursor e produtos monitorados no modo *Multiple Reaction Monitoring* (MRM).

Analito	Tempo de retenção (min)	Precursor (m/z)	Produtos (m/z)
Aciclovir	1,065	226,00	151,95
			185,10
Linezolida	6,494	338,20	296,00
			235,00
			116,10
Propranolol	6,627	260,25	56,00
			74,15
			183,05
			177,95
Diltiazem	6,646	414,95	150,00
			109,10
			201,00
Losartan	6,762	423,10	207,10
			405,15
			180,00
Sulfametoxazol	6,500	253,95	155,95
			108,00
			92,10

Fonte: LABMASSAS/UFOP, 2019.

Os dados foram tratados considerando a porcentagem de recuperação de cada analito. A correção do efeito é pontual em relação à amostra e ao analito, sendo como resposta a correção do efeito matriz através da razão (Equação 04).

O equipamento utilizado estabelece o limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) para cada um dos fármacos analisados, descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Limites de detecção e de quantificação para os compostos analisados.

Composto	Método de detecção	Limite de detecção (ng L-1)	Limite de quantificação (ng L-1)
Aciclovir	LC-MS/MS	0,9	3,2
Linezolida	LC-MS/MS	1,7	5,8
Propranolol	LC-MS/MS	8,3	27,7
Diltiazem	LC-MS/MS	1,2	4,1
Losartan	LC-MS/MS	1,0	3,3
Sulfametozaxol	LC-MS/MS	2,0	6,8

5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Inicialmente, com a finalidade de identificar a existência de outliers, com exceção dos dados de fármacos que se apresentam em baixas concentrações, todos os dados coletados foram submetidos ao teste de valor extremo Grubbs, e em sequência aplicado o teste de normalidade Shapiro-Wilk em razão da população amostral. O trabalho possui população amostral de 6, em consequência da sua composição de 6 coletas em cada período seco e chuvoso e, segundo Rodrigues e Iemma (2014), o teste de aderência em questão é aplicado a amostras com tamanho $5 \leq n \leq 50$. Com base nos resultados do teste de Shapiro-Wilk foram aplicados os testes paramétrico e não paramétrico para avaliar se houve diferença significativa entre os períodos chuvoso e seco de 2018. As etapas foram realizadas com os softwares Minitab 17 e OriginPro 8 e o esquema estatístico dos dados obtidos nos laboratórios LAMAG/UFPA e LABMASSAS/UFOP está resumido na Figura 23.

A análise de estatística descritiva (mínimo, média, mediana, máximo, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV) e frequência de ocorrência no caso dos fármacos) foi realizada em todas as variáveis através dos softwares Minitab 17, OriginPro 8 e Microsoft Excel. A análise de estatística descritiva tem o intuito de organizar e sintetizar os dados obtidos, assim como representar os resultados do tratamento estatístico, apresentar gráficos boxplot por período e evidenciar a ocorrência dos fármacos graficamente nos pontos de amostragem. Após a obtenção dos resultados de média da concentração dos fármacos, nos pontos amostrais, foi possível verificar a eficiência de remoção nos processos de tratamento da ETA, fazendo uso das equações 1, 2 e 3, demonstradas no item 4.1.

Figura 23 – Esquema Metodológico para análise dos dados.

Dados de ocorrência de Fármacos	Dados físicos, químicos e biológicos	Dados de todas as variáveis em estudo
<ul style="list-style-type: none"> • Teste de Normalidade Shapiro-Wilk($n \geq 5$) ➤ Dados com distribuição normal- Teste paramétrico: T-Student para amostras independentes. ➤ Dados com distribuição não normal – Teste não-paramétrico: Teste U de Mann-Whitney. ➤ Estatística descritiva <ul style="list-style-type: none"> ○ Eficiência de remoção na ETA Bolonha 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de valor extremo Grubbs. ➤ Teste de Normalidade Shapiro-Wilk($n \geq 5$). <ul style="list-style-type: none"> ○ Dados com distribuição normal. Teste paramétrico: T-Student para duas amostras independentes. ○ Dados com distribuição não normal. Teste não-paramétrico: Teste U de Mann-Whitney. ➤ Estatística descritiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Matriz de Correlação de Pearson (MCP). • Análise de Componentes Principais (ACP). • Análise de Agrupamentos Hierárquicos (AAH).

Fonte: Autora, 2020.

Para a população normal foi aplicado o teste paramétrico t de *Student* (ou *t-Student*) para duas amostras independentes e para as variáveis com população não normal foi empregado o teste U de Mann-Whitney, que é o teste não paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável, medidas em duas amostras independentes (MARÔCO, 2018; VIEIRA, 2018). Segundo Marôco (2018), este teste é uma alternativa ao teste paramétrico *t-Student* para duas amostras independentes.

Para uma análise mais precisa, os resultados da ocorrência de fármacos foram avaliados por meio de correlações e análises multivariadas juntamente com os resultados das demais variáveis físico-químicas e biológicas, feitas por meio de Matriz de Correlação de Pearson (MCP), Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Agrupamentos Hierárquicos (AAH). Os valores contidos na MCP discriminam a correlação entre os pares de variáveis, mostrando vários níveis de correlação. Será utilizada a escala de classificação de Dancy e Reidy (2006), conforme Figura 24.

Figura 24 – Ilustração da intensidade de coeficientes de correlação positivos e negativos.

Classificação	Coeficiente de correlação	
Perfeito	+1	-1
Forte	+0,9	-0,9
	+0,8	-0,8
	+0,7	-0,7
Moderado	+0,6	-0,6
	+0,5	-0,5
	+0,4	-0,4
Fraco	+0,3	-0,3
	+0,2	-0,2
	+0,1	-0,1
Zero	0	

Fonte: Adaptado de Dancey e Reidy (2006).

As análises ACP e AAH descrevem a variação dos dados e tornam visível os agrupamentos formados nos pontos de coleta. Segundo Santos *et al.* (2013), na ACP as variáveis originais são linearmente combinadas com o intuito de projetar o máximo de informação no menor número de dimensões. A informação total compreendida no conjunto de dados de partida é quantificada pela matriz de covariância (SANTOS *opt. cit.*).

Dado o exposto, as análises feitas consistiram na avaliação das correlações entre os fármacos e as demais variáveis físico-químicas e biológicas da água e todos os procedimentos estatísticos foram fundamentais para explicar a representação dos resultados e as alterações e diferenças entre os períodos chuvoso e seco de 2018.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesse tópico são apresentados os resultados das características físicas, químicas e biológicas da água, além da detecção da presença dos fármacos em estudo, do reservatório Bolonha e da ETA Bolonha para os períodos seco e chuvoso do ano de 2018. A apresentação desses resultados está dividida em 3 principais itens: caracterização da qualidade da água através das determinações das variáveis físicas, químicas e biológicas; detecção de fármacos na água; e, análise multivariada de todas os parâmetros encontrados.

6.1 Caracterização da qualidade da água através da determinação das variáveis físicas, químicas e biológicas

Nesse item foram analisadas as características químicas, físicas e biológicas da água através da determinação dos parâmetros cor aparente, turbidez, condutividade elétrica, potencial hidrogeniônico (pH), oxigênio dissolvido (OD), alcalinidade total, cloro residual livre, ferro total, coliformes totais e *Escherichia coli* (*E. coli*). Os resultados foram obtidos para os pontos AB no reservatório Bolonha, AF e AC na ETA Bolonha nos períodos seco e chuvoso.

Após a aplicação do teste de valor extremo Grubbs, foi realizado o teste de normalidade para todas as variáveis em cada um dos pontos de coleta, conforme resultados na Tabela 9. Para o teste de normalidade Shapiro-Wilk aplicado, considerou-se o nível de significância $\alpha = 0,05$, ou $\alpha = 5\%$, para ambos os períodos, portanto, rejeita-se a hipótese de normalidades para $p\text{-valores} \leq 0,05$.

A partir do teste de normalidade, verificou-se que todos os valores para o ponto AB estão dentro do nível de significância $\alpha = 5\%$, dessa forma, todos os valores obtidos são de uma distribuição normal. Em relação ao ponto AF, apenas o valor do *E. coli* (p-valor = 0,02193), para o período seco, apresentou distribuição assimétrica, não indicando uma normalidade dos dados. Para o ponto AC, apenas os valores de ferro total para o período chuvoso (p-valor = 0,0422), e pH para o período seco (p-valor = 0,03173),

apresentaram valores não normal, o restante dos valores de ambos os pontos apresentaram distribuição normal dos dados.

Tabela 9 – Resultados do p -valor das variáveis físicas, químicas e biológicas do teste de normalidade Shapiro-Wilk para os períodos seco e chuvoso nos pontos AB, AF e AC.

Pontos	Período Chuvoso	Período Seco
AB	p-valor	
Alcalinidade	0,43401	0,0822
Condutividade	0,31033	0,1873
Cor aparente	0,92321	0,19243
Ferro total	0,0654	0,05286
OD	0,60115	0,79962
pH	0,30172	0,19489
Turbidez	0,63738	0,2716
<i>E. coli</i>	0,2412	0,18344
AF	p-valor	
Alcalinidade	0,05388	0,42066
Condutividade	0,42115	0,32909
Cor aparente	0,11263	0,81412
Ferro total	--	0,00514
pH	0,9015	0,06126
Turbidez	0,25097	0,99963
Coliformes totais	0,07105	0,10802
<i>E. coli</i>	0,88426	0,02193
AC	p-valor	
Alcalinidade	0,13547	0,73679
Cloro livre	0,60813	0,50261
Condutividade	0,40666	0,55166
Cor aparente	0,09935	0,78274
Ferro total	0,0422	0,2574
pH	0,08756	0,03173
Turbidez	0,30867	0,71285

Para avaliar a influência da sazonalidade sobre os dados das amostras, verificando se existe uma diferença significativa entre os períodos do ano de 2018, foi aplicado o teste de *t-Student* para duas amostras independentes para os valores que apresentaram uma distribuição normal e, para valores com distribuição não normal dos dados, optou-se pelo teste de Mann Whitney. Nos subitens a seguir foram analisados os resultados dos testes de distribuição e da estatística descritiva dos pontos AB e AF-AC, os dois últimos pontos foram analisados em conjunto por estarem após o início do tratamento da água. Por fim, foi realizada uma avaliação entre os pontos AB e AC como pontos inicial e final do tratamento da ETA Bolonha.

6.1.1 Caracterização da qualidade da água no ponto AB: Reservatório Bolonha.

Na Tabela 10 estão os resultados do teste *t-Student* para duas amostras independentes, com nível de significância $\alpha = 5\%$ e na Tabela 11 os resultados da estatística descritiva do ponto AB para os períodos de sazonalidade climática e para o ano de 2018.

Tabela 10 – Resultados do teste *t-Student* para amostras independentes das variáveis físicas, químicas e biológicas para os períodos seco e chuvoso no ponto AB, com nível de significância $\alpha = 5\%$ fixado.

<i>t-Student</i> para o ponto AB		
Variável	Significância (p-valor)	Conclusão do Teste para $\alpha = 5\%$
Alcalinidade	0,34661	As populações NÃO são significativamente diferentes
Condutividade	0,00652	As populações são significativamente diferentes
Cor aparente	0,0028	As populações são significativamente diferentes
Ferro total	0,73903	As populações NÃO são significativamente diferentes
OD	0,00006	As populações são significativamente diferentes
pH	0,0137	As populações são significativamente diferentes
Turbidez	0,0222	As populações são significativamente diferentes
<i>E. coli</i>	0,56816	As populações NÃO são significativamente diferentes

Considerando o nível de significância estabelecido, apenas os parâmetros alcalinidade e *E. coli* apresentaram valores acima do nível de significância, ou seja, as populações não são significativamente diferentes. Para os demais parâmetros analisados, todos apresentaram populações significativamente diferentes, o que leva a constatar que os períodos seco e chuvoso interferem diretamente nos resultados da qualidade da água do reservatório Bolonha.

Tabela 11 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AB para os períodos seco e chuvoso de 2018.

AB- Chuvoso								
Variável	Alcal. (mg/L)	Cond. (µS/cm)	Cor a. (uH)	OD (mg/L)	pH	Turb. (uT)	Col. t (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	6	6	5	6	6	6	6	6
Mínimo	10,2	58,0	56,0	3,3	5,6	7,5	2420	146,0
Média	11,5	85,3	84,6	4,3	5,9	17,0	2420	288,0
Máximo	12,5	112,0	108,0	4,9	6,3	23,7	2420	502,0
DP	0,7	23,3	20,4	0,6	0,3	5,9	0	149,0
Mediana	11,5	84,0	85,0	4,3	5,8	16,9	2420	272,0
CV%	6,5	27,4	24,1	15,1	4,5	34,5	0	51,9
AB- Seco								
Variável	Alcal. (mg/L)	Cond. (µS/cm)	Cor a. (uH)	OD (mg/L)	pH	Turb. (uT)	Col. t (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	6	6	6	6	6	6	6	6
Mínimo	8,8	40,0	26,9	5,8	6,0	4,8	2420	38,0
Média	12,4	49,6	41,8	6,0	6,3	9,4	2420	386,0
Máximo	13,9	68,8	56,7	6,4	6,5	13,5	2420	932,0
DP	2,0	10,5	13,3	0,2	0,2	3,7	0	380,0
Mediana	13,2	46,1	40,1	6,0	6,2	9,1	2420	320,0
CV%	16,3	21,1	31,7	3,1	3,4	39,2	0	98,4
AB- Anual								
Variável	Alcal. (mg/L)	Cond. (µS/cm)	Cor a. (uH)	OD (mg/L)	pH	Turb. (uT)	Col. t (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	12	12	11	12	12	12	12	12
Mínimo	8,8	40,0	26,9	3,3	5,6	4,8	2420	38,0
Média	11,9	67,5	61,2	5,2	6,1	13,2	2420	337,0
Máximo	13,9	112,0	108,0	6,4	6,5	23,7	2420	932,0
DP	1,5	25,4	27,5	1,0	0,3	6,1	0	280,0
Mediana	11,7	61,5	56,0	5,4	6,0	13,2	2420	272,0
CV%	12,7	37,7	44,8	20,3	5,2	47,5	0	83,1

Legenda: Alcal.: alcalinidade; Cond.: condutividade; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Col. t.: Coliformes totais; *E.coli*: *Escherichia coli*; N: número de coletas; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

No ponto AB os dados obtidos para cloro livre foram nulos ou insuficientes, portanto, não foram analisados neste ponto. Para ferro total foram obtidos baixos valores, não ultrapassando a concentração de 0,7 mg/L, comumente encontrado nos corpos d'água (DI BERNARDO; PAZ, 2008). Com a aplicação do teste *t-Student*, verificou-se que os valores obtidos pelo teste, conforme Tabela 10, indicam que os dados não são significativamente diferentes entre os períodos. Essa constatação também pode ser

observada na Figura 25, onde se observa a proximidade entre os valores obtidos no período chuvoso e seco

A condutividade elétrica apresentou durante o período chuvoso uma média de $85,3 \pm 23,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ e para o período seco a média foi de $49,6 \pm 10,5 \mu\text{S}/\text{cm}$ e através do teste *t-Student* verificou-se que os valores são significativamente diferentes para os dois períodos, com $p\text{-valor} = 0,00652$, e média anual de $67,5 \pm 25,4 \mu\text{S}/\text{cm}$. Conforme a Figura 25, o intervalo interquartilico para o período chuvoso evidencia valores mais elevados e maior dispersão dos dados, enquanto o período seco apresentou dados com valores mais próximos da mediana, ilustrando a diferença dos dados para os períodos chuvoso e seco. Nesse contexto, Oliveira (2018) também analisou a condutividade na área do reservatório Bolonha, encontrando valores de $43,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ para o período chuvoso e $41,8 \mu\text{S}/\text{cm}$ para o seco, o segundo valor se aproxima mais ao obtido neste estudo para o mesmo período, no entanto, vale ressaltar que praticamente não há variação da condutividade elétrica entre os períodos, divergindo dos valores constatados no presente trabalho.

Para pesquisas anteriores realizadas no Lago Água Preta e no reservatório Bolonha, Santos *et al.* (2014) e Silva, Morales e Lima (2014) encontraram valores médios no período chuvoso similares, com $63,2 \mu\text{S}/\text{cm}$ e $62,8 \mu\text{S}/\text{cm}$, respectivamente, porém, abaixo do valor de $85,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ obtido nessa pesquisa. No entanto, para o período seco, Brito *et al.* (2020) determinaram um valor médio de $48,95 \mu\text{S}/\text{cm}$, similar ao valor $49,6 \mu\text{S}/\text{cm}$ encontrado. Prévost *et al.* (1999) associam o aumento da disponibilidade de nutrientes ao aumento acentuado da condutividade elétrica. Alencar *et al.* (2019) estabelecem que atividades antrópicas são causas frequentes do aumento da disponibilidade de nutrientes. Nesse contexto, os altos valores encontrados durante o período chuvoso podem ser justificados pelo arraste maior de resíduos do entorno do PEUT para dentro das águas do reservatório e seus contribuintes.

Os valores médios obtidos para turbidez foram $17 \pm 5,9 \text{ uT}$ para o período chuvoso e $9,4 \pm 3,7 \text{ uT}$ para o seco, sendo classificadas como significativamente diferentes pelo teste de *t-Student* ($p\text{-valor} = 0,02220$). Vasconcelos e Souza (2011) fizeram um levantamento das médias anuais da turbidez no reservatório Bolonha nos anos de 2007, 2008 e 2009 com valores respectivos de $6,29 \text{ uT}$, $8,52 \text{ uT}$ e $9,44 \text{ uT}$ e afirmaram que a turbidez está aumentando a cada ano, fato que pode ser confirmado a partir dos resultados obtidos nesse estudo de turbidez média anual de $13,2 \text{ uT}$. Em estudos

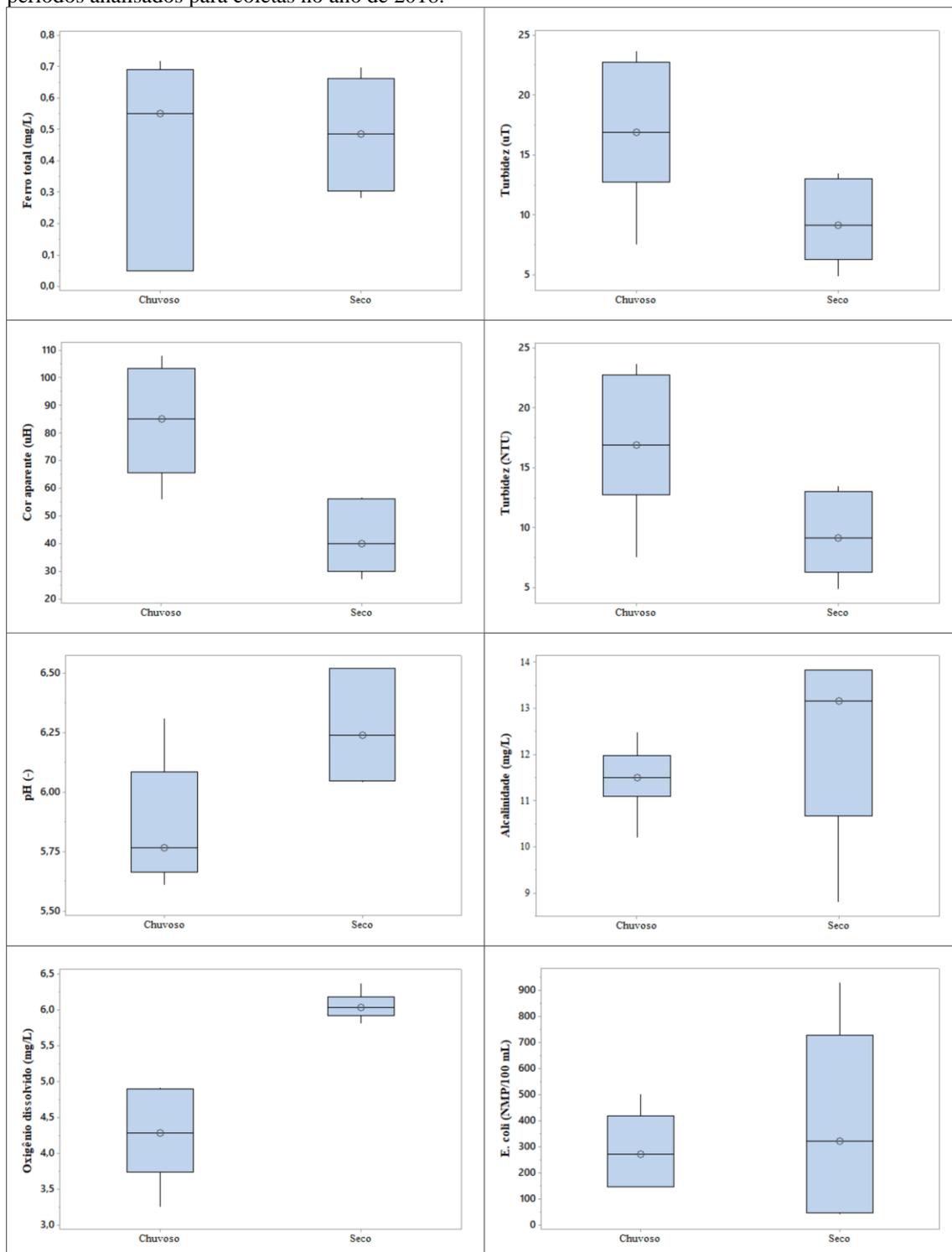
anteriores, Silva *et al.* (2019) também constataram valores mais elevados durante o período chuvoso em relação ao período seco. Oliveira (2018) identificou o mesmo comportamento e valores semelhantes aos apresentados para o período chuvoso (20 uT) e para o período seco (9,06 uT) no Reservatório Bolonha. Entretanto, para o lago Água Preta, Santos *et al.* (2014) obtiveram valores de 11,8 uT para o período chuvoso e 17,5 uT para o período seco, observando um comportamento inverso. Nesse contexto, referências alegam que as chuvas e o arraste de sedimentos e resíduos da população ao entorno podem justificar os valores mais elevados da turbidez nos meses de maior precipitação, assim como a influência das águas do rio Guamá e do Lago Água Preta (GONÇALVES *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2014; VASCONCELOS; SOUZA, 2011; SILVA *et al.*, 2019).

Como consequência dessa influência, e diretamente ligado aos resultados apresentados anteriormente pois apresenta uma parcela da turbidez, se destaca o parâmetro da cor aparente (VON SPERLING, 2014). As médias obtidas foram de $41,8 \pm 13,3$ uH e $84,6 \pm 20,4$ uH para o período seco e chuvoso, respectivamente. Através do teste *t-Student* com p-valor = 0,00228, os períodos foram classificados como significativamente diferentes. Em seu estudo, Brito *et al.* (2020) obtiveram para o período seco uma turbidez de 89,68 uH, esse resultado é maior do que o valor encontrado neste estudo para o período chuvoso, onde os valores de turbidez costumam ser mais elevados. Nesse cenário, verifica-se que Oliveira (2018) também apresentou valores médios mais elevados relacionados ao período de maior precipitação, o que corrobora a relação dos dados com a turbidez pelos motivos apresentados para o mesmo período.

O valor médio para a alcalinidade total no ponto AB para o período chuvoso do ano de 2018 foi de $11,5 \pm 0,7$ mg/L. O período de menor precipitação apresentou resultados ligeiramente superiores, com $12,4 \pm 2,0$ mg/L, conforme Tabela 11. Em estudos anteriores, Oliveira (2018) e Vasconcelos e Souza (2011) mostraram comportamento inverso, com maiores valores durante o período chuvoso, 20 mg/L ambos, em relação ao período seco 17 mg/L e 10 mg/L, respectivamente. No entanto, apesar dos resultados contrários, Oliveira (*op. cit.*) também apresentou em seu teste de avaliação temporal diferença não significativa entre as amostras, conforme resultados do teste *t-Student* (Tabela 10) e Figura 25. Nesse contexto, é válido ressaltar que águas como a do reservatório, com alcalinidade baixa (< 24 mg/L de CaCO_3), apresentam pouca

capacidade tamponante, sendo mais propensas a mudanças no pH (MIRANDA *et al.*, 2016; HELLER; PÁDUA, 2016).

Figura 25 – Boxplot dos parâmetros físico-químicos e bacteriológicos do ponto AB com comparativo dos períodos analisados para coletas no ano de 2018.



Esse fato pode ser observado com os dados obtidos para pH que apresentaram resultados ligeiramente inferiores para os meses chuvosos em relação aos secos. Durante

o período de maior precipitação o resultado médio foi de $5,9 \pm 0,3$, enquanto para o seco os valores foram de $6,3 \pm 0,2$, no entanto, diferente da alcalinidade total, o pH apresentou diferença significativa entre os períodos. Para o reservatório Bolonha, Oliveira (2018) identificou valores de 6,0 e 6,4 para os períodos chuvoso e seco, respectivamente. Vasconcelos e Souza (2011) analisaram as águas durante os anos de 2007, 2008 e 2009 e encontraram valores de 6,51, 6,66 e 6,42 para os anos respectivos. Além destes, Brito *et al.* (2020) determinaram o pH de 6,3 durante o período seco e Silva, Morales e Lima (2014) de 6,6 para o período chuvoso. Já no lago água Preta, que exerce influência direta sobre o reservatório, Silva, Morales e Lima (*op. cit.*) determinaram para o período chuvoso o pH de 6,5 e Santos *et al.* (2013), identificaram valores de 6,7 para o período chuvoso e 6,6 para o seco.

Além desses autores, Silva *et al.* (2019) analisaram as águas do rio Guamá, na entrada da adutora de água que abastece o lago Água Preta, as águas do próprio lago e do reservatório Bolonha e encontraram para pH valores médios de 4,89 para o período seco e 5,7 para o período chuvoso. Paiva *et al.* (2006) determinaram condições ácidas para as águas da baía do Guajará, ressaltando que não foge dos padrões de estuários da região amazônica. Ademais, outros trabalhos realizados em regiões próximas, como a Ilha de Mosqueiro e rio Ariri, também determinaram pH levemente ácido o que pode ser justificado pelo solo da Amazonia (MIRANDA *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2012).

Bertolo *et al.* (2009) elucidam que o pH depende da composição do solo, partindo dessa premissa o solo que predomina no Parque Estadual do Utinga é o latossolo amarelo (PARÁ, 2013), classificado como ácido e identificado em outras regiões da Amazonia como Marituba e Manaus (SILVA; SILVA; MELO, 2016; CRAVO; SMYTH, 1997). Anterior a isso, Santos e Ribeiro (1988) e Sanchez (1981) já haviam determinado as águas da Amazonia como ácidas em função da composição do solo da região, corroborando que o solo seja uma possível razão para as águas ácidas do reservatório.

Em acréscimo, outra provável explicação para os valores levemente baixos do pH dentro do lago e do reservatório pode se dar através da condição eutrofizada em que se encontram. Em consequência a esse processo de eutrofização, diversos estudos identificaram a presença de macrófitas no reservatório servindo como suporte para fitoplâncton, algas e cianobactérias (ARAUJO, 2015; POMPEU, 2017; SOUZA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). Di Bernardo e Paz (2008) e Pompeu (2017) afirmam que a

presença desses micro-organismos no meio pode gerar alterações no pH das águas através de seus processos metabólicos.

Esse estado em que o lago e o reservatório se encontram pode influenciar também na quantidade de oxigênio disponível nesses ambientes. Especialmente durante o período chuvoso, há maior arraste de resíduos de fontes poluidoras e do esgoto doméstico do entorno do PEUT, o que acarreta maior disposição de nutrientes nos meios aquáticos e uma maior proliferação de macrófitas (GUTIERREZ *et al.*, 2009; PEDRALLI, 2003; BIANCHINI, 2003). A presença dessas plantas no meio aquático provoca o aumento da matéria orgânica e conseqüentemente a diminuição do OD nos corpos d'água (BIANCHINI, 2003; VON SPERLING, 2014). Vale ressaltar que mesmo com o processo de fotossíntese dessas plantas, o oxigênio desprendido pode não ser capaz de compensar os déficits de OD (BIANCHINI *op. cit.*).

Nesse cenário, os valores médios obtidos de OD para os períodos foram de $4,3 \pm 0,6$ mg/L no chuvoso e $6,0 \pm 0,2$ mg/L no seco e através do teste *t-Student* (Tabela 10) verificou-se que os valores são significativamente diferentes para os períodos (p -valor = 0,00006), e Figura 25, onde o intervalo interquartil do período chuvoso ainda evidência maior variação dos dados obtidos para esse período.

Corroborando os dados obtidos para a mesma área de estudo, Silva *et al.* (2019) encontraram valores similares de 5,2 mg/L para o período seco e 4,4 mg/L para o período chuvoso, Santos *et al.* (2014) apresentaram valores de 5,1 mg/L e 5 mg/L para os períodos chuvoso e seco respectivamente e Brito *et al.* (2020), valores de 5,63 mg/L para o período seco. Silva, Morales e Lima (2014) apresentaram valores médios de 3,2 mg/L no reservatório e 4,7 mg/L no Lago Água Preta durante o período chuvoso. Os autores Silva *et al.* (2019) e Silva, Morales e Lima (2014), citados acima, relacionaram os baixos valores de OD com a poluição e decomposição da matéria orgânica.

Vasconcelos e Souza (2011) determinaram valores anuais de 2,98 mg/L, 4,51 mg/L e 1,49 mg/L no lago Bolonha e 3,65 mg/L, 4,45 mg/L e 2,35 mg/L para o Lago Água Preta para os anos 2007, 2008 e 2009, respectivamente. Os autores evidenciam que as águas do reservatório são uma mistura das águas do lago Água Preta e do rio Guamá, sofrendo influência direta dos dois e da população do entorno, indicando a decomposição da matéria orgânica como fator determinante no consumo do OD.

Outra variável ligada a influência antrópica é a concentração de coliformes totais. Todos os dados obtidos em ambos os períodos apresentaram valores superiores a 2420 NMP/100 mL. Pesquisa prévia realizada por Vasconcelos e Souza (2011) apresentou valores médios similares, todos acima de 2420 NMP/100 mL. Os autores deduziram a existência de focos de contaminação nas águas do reservatório Bolonha e estabeleceram a influência da precipitação sobre os números. Além disso, os autores determinam que o volume de poluição tende a ser maior a partir dos moradores da região metropolitana que fazem o lançamento de água residuárias na baía do Guajará e no rio Guamá, que é um dos rios que exerce influência direta sobre o manancial do Utinga.

Complementarmente, a determinação de *Escherichia coli* reitera a influência antrópica que o reservatório vem sofrendo. Os maiores valores foram determinados durante o período seco, com média de 386 ± 380 NMP/100mL e no período chuvoso 288 ± 149 NMP/100mL, apesar disso, não houve diferença significativa entre os meses de maior e menor precipitação. A presença de *E. coli* nas águas do reservatório pode ser majorada pela falta de coleta, tratamento de esgoto e disposição inadequada de resíduos realizada pela população que reside nas proximidades do Complexo Bolonha, fato que reflete diretamente na qualidade biológica da água usada no tratamento que abastece a RMB.

Diante dos os resultados apresentados, conclui-se que o regime pluviométrico exerce influência direta na qualidade da água bruta devido a diferença significativa na maioria das variáveis investigadas em relação aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018. No período de menor precipitação os valores de alcalinidade, pH, OD e de *E. coli* sofreram um aumento percentual de 8%, 7%, 40% e 34% respectivamente. No que diz respeito aos meses de maior precipitação, as variáveis que sofreram o aumento foram cor aparente (102%), turbidez (83%) e condutividade elétrica (72%).

6.1.2 Caracterização da qualidade da água nos pontos AF e AC: ETA Bolonha

Levando em consideração os resultados do teste *t-Student* (para variável com distribuição normal de dados) e do teste de Mann Whitney (para variável com distribuição não normal de dados), conforme Tabela 12, as variáveis foram analisadas para verificar

se havia diferença significativa entre os períodos (chuvoso e seco) analisados no ano de 2018.

Os resultados dos testes constataram que apenas as variáveis pH, alcalinidade total e *E. coli* apresentaram populações significativamente diferentes, ou seja, sofrem influência direta da sazonalidade climática. Fato inverso foi observado para as duas últimas variáveis no ponto AB, anteriormente analisado, onde apresentaram dados não significativamente diferente.

Tabela 12 – Avaliação dos testes *t-Student* e Mann Whitney para duas amostras de qualidade da água referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AF.

Variável	Método	AF	
		Significância (p-valor)	Conclusão do Teste para $\alpha=5\%$
Alcalinidade	<i>t-Student</i>	0,0000007028	As populações são significativamente diferentes
Condutividade	<i>t-Student</i>	0,07680	As populações NÃO são significativamente diferentes
Cor aparente	<i>t-Student</i>	0,08139	As populações NÃO são significativamente diferentes
pH	<i>t-Student</i>	0,02732	As populações são significativamente diferentes
Turbidez	<i>t-Student</i>	0,43437	As populações NÃO são significativamente diferentes
Coliformes totais	<i>t-Student</i>	0,33668	As populações NÃO são significativamente diferentes
<i>E. coli</i>	Mann-Whitney	0,03576	As populações são significativamente diferentes

A estatística descritiva das variáveis químicas, físicas e biológicas analisadas no ponto AF e AC é apresentada nas Tabela 13 e Tabela 14, respectivamente. Os resultados foram comparados com a Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021) que dispõe sobre o controle e vigilância dos padrões de potabilidade da água para consumo humano e padrão de potabilidade. Vale ressaltar que a referida Portaria não dispõe de todos os parâmetros analisados neste trabalho. Nesse contexto, a alcalinidade total é um exemplo de parâmetro que, apesar de não ter valor sanitário de potabilidade e não possuir valor máximo

estabelecido pela portaria, é importante para a operação de uma ETA (VON SPERLING, 2014).

A Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021) estabelece valor máximo permitido (VMP) de 0,5 uT para o parâmetro de turbidez em águas tratadas por filtração rápida (tratamento completo ou filtração direta). Para águas pós desinfecção o VMP é superior, podendo ser até 5 uT. Conforme a Tabela 13 e Figura 26, os resultados para essa variável no ponto AF tiveram média de $4,0 \pm 3,3$ uT no período chuvoso e $2,8 \pm 0,9$ uT no período seco, ficando ambos acima do estabelecido. Em contrapartida, as médias para o ponto AC foram de $2,1 \pm 0,9$ uT (chuvoso) e $2,7 \pm 0,6$ uT (seco), ficando dentro do VMP estabelecido, portanto se enquadram no padrão organoléptico de potabilidade. Conforme a aplicação do teste *t-Student* para duas amostras independentes (Tabela 12 e 15), os resultados de turbidez tanto para o ponto AF quanto para o AC mostraram que não houve diferença significativa entre os períodos analisados no ano de 2018, comportamento contrário ao apresentado no ponto AB, onde os valores foram significativamente diferentes.

Figura 26 – Comparação da sazonalidade climática para o parâmetro turbidez nos pontos AF e AC na ETA Bolonha.

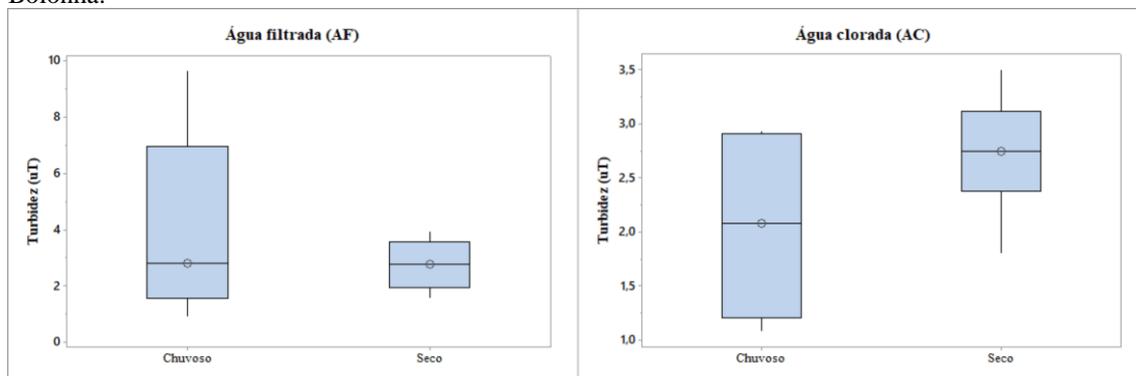


Tabela 13 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AF para os períodos seco e chuvoso de 2018.

AF – Chuvoso									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	6,0	6,0	5,0	6,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Mínimo	6,8	0,1	56,0	7,2	0,1	5,4	0,9	641	26
Média	7,3	0,1	57,8	25,6	0,1	5,7	4,0	836	326
Máximo	7,6	0,1	59,0	49,0	0,1	6,0	9,6	961	617
DP	0,4	0,0	1,3	18,4	0,0	0,2	3,3	146	218
Mediana	7,4	0,1	58,0	24,5	0,1	5,7	2,8	893	365
CV (%)	4,9	0,0	2,3	71,8	0,0	3,9	81,9	17	67
AF – Seco									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,0	6,0	5,0
Mínimo	12,5	0,0	41,0	7,9	0,0	5,9	1,6	158	19
Média	14,0	0,0	49,5	11,0	0,0	6,1	2,8	1270	47
Máximo	16,3	0,0	65,2	14,6	0,1	6,7	3,9	2420	122
DP	1,5	0,0	9,1	2,5	0,0	0,3	0,9	1045	43
Mediana	13,8	0,0	47,0	11,2	0,0	6,0	2,8	1106	30
CV (%)	10,5	*	18,4	22,4	157,3	5,2	31,7	82	92
AF – Anual									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Mínimo	6,8	0,0	41,0	7,2	0,0	5,4	0,9	158	19
Média	10,6	0,0	54,3	18,3	0,0	5,9	4,0	1053	208
Máximo	16,3	0,1	65,2	49,0	0,1	6,7	10,6	2420	617
DP	3,7	0,0	8,2	14,7	0,0	0,3	3,1	747	206
Mediana	10,1	0,0	56,5	11,2	0,1	5,9	2,9	893	125
CV (%)	34,4	104,5	15,1	80,2	93,3	5,7	77,9	71	99

Legenda: N: número de coletas; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; pH: potencial hidrogeniônico; *E.coli*: *Escherichia coli*. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

Tabela 14 – Estatística descritiva dos parâmetros físico-químicos e biológicos de qualidade da água no ponto AC para os períodos seco e chuvoso de 2018.

AC – Chuvoso									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	5,0	5,0	6,0	6,0	5,0	6,0	5,0	6,0	6,0
Mínimo	5,0	0,1	58,0	7,5	0,1	5,0	1,1	0	0
Média	5,8	0,1	87,4	38,6	0,1	5,3	2,1	0	0
Máximo	6,5	0,2	120,7	110,0	0,1	6,1	2,9	0	0
DP	0,7	0,1	26,3	39,3	0,0	0,4	0,9	0	0
Mediana	6,0	0,1	87,4	23,0	0,1	5,2	2,1	0	0
CV (%)	12,7	58,2	30,1	102,3	23,6	7,8	41,0	*	*
AC – Seco									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	6,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Mínimo	6,3	1,5	40,0	3,7	0,0	5,3	1,8	0	0
Média	9,6	1,9	49,7	12,0	0,2	5,7	2,7	0	0
Máximo	12,5	2,1	65,9	20,0	0,3	6,8	3,5	0	0
DP	2,3	0,2	9,4	5,3	0,1	0,6	0,6	0	0
Mediana	10,0	1,9	49,7	12,0	0,1	5,4	2,7	0	0
CV (%)	24,3	12,4	19,0	44,0	96,4	10,8	20,4	*	*
AC – Anual									
Variável	Alcalinidade (mg/L)	Cloro livre (mg/L)	Condutividade (μ S/cm)	Cor aparente (uH)	Ferro total (mg/L)	pH (-)	Turbidez (uT)	Coliformes totais (NMP/100 mL)	<i>E. coli</i> (NMP/100 mL)
N	12,0	12,0	12,0	11,0	11,0	12,0	11,0	12,0	12,0
Mínimo	5,0	0,1	40,0	3,7	0,0	5,0	1,1	0	0
Média	8,0	1,0	68,5	17,6	0,1	5,5	2,4	0	0
Máximo	12,5	2,1	120,7	57,0	0,3	6,8	3,5	0	0
DP	2,6	0,9	27,3	14,7	0,1	0,5	0,8	0	0
Mediana	8,0	0,8	68,5	13,0	0,1	5,3	2,7	0	0
CV (%)	32,0	94,7	39,8	83,5	104,7	9,8	31,1	*	*

Legenda: N: número de coletas; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; pH: potencial hidrogeniônico; *E.coli*: *Escherichia coli*. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

Tabela 15 – Avaliação dos testes t-Student e Mann Whitney para duas amostras de qualidade da água referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AC.

AC			
Variável	Método	Significância (p-valor)	Conclusão do Teste para $\alpha=5\%$
Alcalinidade	t-Student	0,00693	As populações são significativamente diferentes
Condutividade	t-Student	0,00792	As populações são significativamente diferentes
Cloro livre	t-Student	0,00001	As populações são significativamente diferentes
Cor aparente	t-Student	0,13276	As populações NÃO são significativamente diferentes
pH	Mann Whitney	0,12821	As populações NÃO são significativamente diferentes
Turbidez	t-Student	0,15377	As populações NÃO são significativamente diferentes
Ferro	Mann-Whitney	0,40593	As populações NÃO são significativamente diferentes
<i>E. coli</i>	Mann-Whitney	0,03576	As populações são significativamente diferentes

Outros padrões estabelecidos pela Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021) são cor aparente, turbidez, ferro, cloro residual livre ferro, coliformes totais e *E. coli*. Na Tabela 16 são apresentados os valores mínimos (quando existentes) e máximos permitidos para os parâmetros na publicação referida. Para o ferro, o padrão organoléptico de potabilidade estabelece um valor máximo permitido de 0,3 mg/L. Diante disso, no ponto AC todas as amostras se enquadraram dentro desse valor, sendo a média do período seco de $0,2 \pm 0,1$ mg/L e do período chuvoso de $0,1 \pm 0,0$ mg/L. Vale ressaltar que o pH não é mais um padrão de qualidade com faixa de valores estabelecidos pela Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021), entretanto, as tabelas presentes no documento que utilizam esse parâmetro para determinação de outras variáveis trabalham com uma faixa de 6,0 a 9,0 e os resultados obtidos em ambos os períodos ficaram dentro dessa faixa.

Tabela 16 – Valores mínimo e máximo permitidos para padrões de qualidade da água estabelecidos pela Portaria N° 888 do Ministério da Saúde.

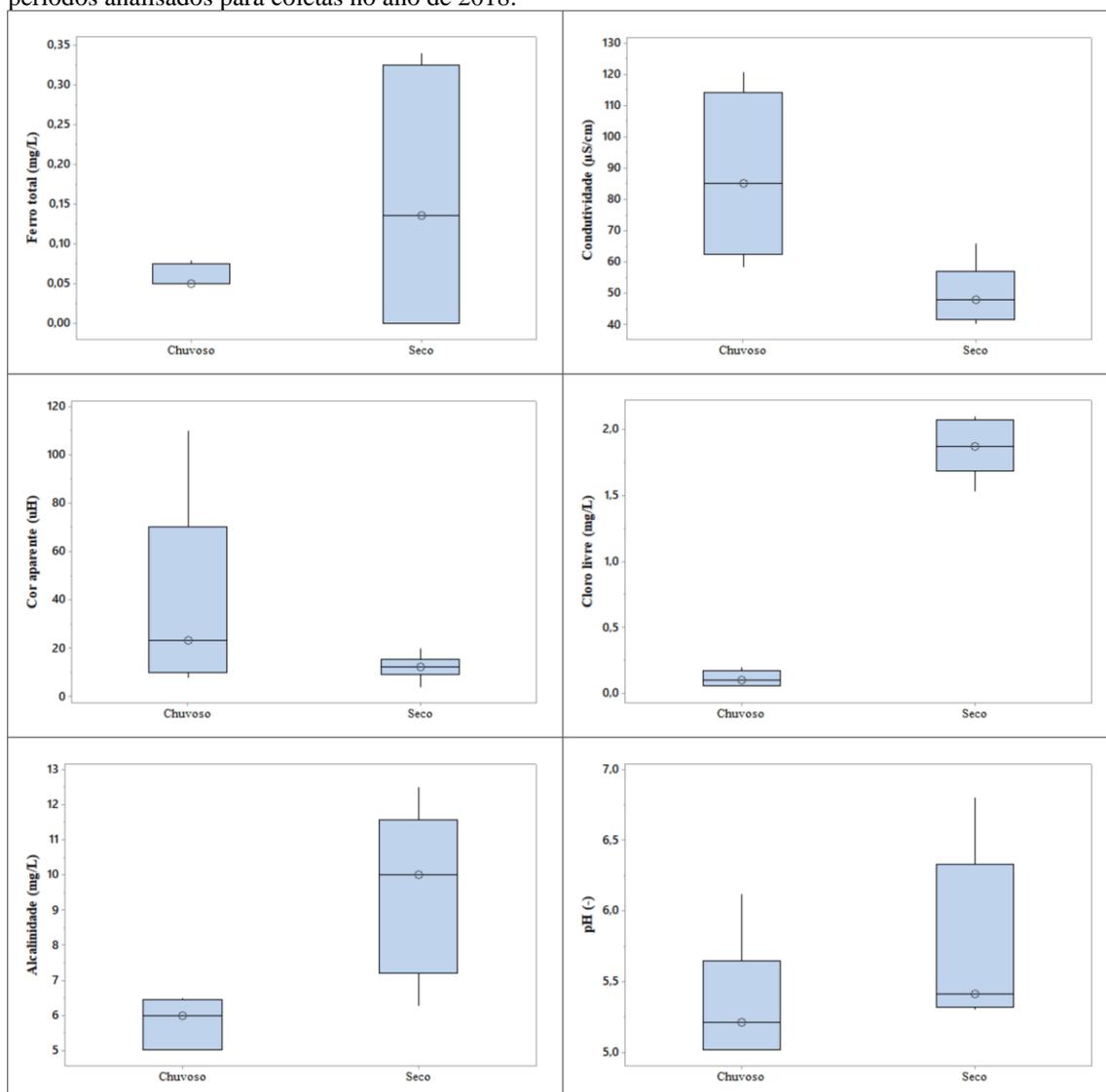
Parâmetro	Valor mínimo	Valor máximo permitido
Cor aparente		15 UH
Cloro residual livre	0,2 mg/L	5 mg/L
Ferro total		0,3 mg/L
Coliformes totais		Ausência em 100 mL
<i>E. coli</i>		Ausência em 100 mL
Turbidez		5 uT

Fonte: Brasil, 2021.

Outro padrão organoléptico de potabilidade é a cor aparente com VMP de 15 uH. De acordo com esse valor, para o ponto AC, apenas o período seco apresentou média de valor dentro do estabelecido, com $12 \pm 5,3$ uH, enquanto o período chuvoso apresentou média de $38,6 \pm 39,3$ uH, ultrapassando o valor estabelecido em mais de 157%. Apesar disso, o resultado do *t-Student* para AC (Tabela 15) no ponto mostrou que não houve diferença significativa entre os períodos, fato que pode ser evidenciado na Figura 27, onde o intervalo interquartil do período chuvoso se sobrepõe o do período seco.

De acordo com o Art. 32. (BRASIL, 2021) é obrigatório a presença de, no mínimo, 0,2 mg/L de cloro residual livre, ou 23 mg/L de cloro residual combinado, ou até de 0,2 mg/L de dióxido de cloro ao longo de todo o sistema de distribuição, reservatório e rede, e nos pontos de consumo. Além disso, na tabela de padrão de potabilidade para subprodutos da desinfecção que representam risco à saúde (Anexo 9) é estabelecido o VMP de 5 mg/L para esse padrão (BRASIL, 2021). De acordo com as recomendações, para o ponto AC, o período chuvoso apresentou média aquém do determinado, com 0,1 mg/L, somente o período seco se enquadrou no estabelecido, com média de 1,9 mg/L. Foi observado que as concentrações de cloro residual livre são significativamente diferentes nos períodos analisados através do *t-Student*, conforme Tabela 15.

Figura 27 – Boxplot dos parâmetros físico-químicos e bacteriológicos do ponto AC com comparativo dos períodos analisados para coletas no ano de 2018.



Outros dois parâmetros estabelecidos pela Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021) são coliformes totais e *E. coli*. O Anexo 1 considera coliformes totais como um indicador de eficiência do tratamento e *E. coli* como um indicador de contaminação fecal e apresenta a tabela de padrão bacteriológico da água para consumo humano estabelecendo o VMP em ausência em 100 mL. No ponto AC, todos os valores se enquadraram no estabelecido pela Portaria, indicando ausência de coliformes e *E. coli* e a eficiência do sistema de tratamento em relação a esses parâmetros. Para o referido ponto, os padrões que não foram estabelecidos pela Portaria GM/MS N° 888 (BRASIL, 2021) foram alcalinidade total com valor médio de $5,8 \pm 0,7$ mg/L no período chuvoso e $9,6 \pm 2,3$ mg/L no período seco e a condutividade elétrica com média de $87,4 \pm 26,3$ µS/cm no período chuvoso e $49,7 \pm 9,4$ µS/cm no período seco. Com a aplicação do teste

t-Student, apresentado na Tabela 15, foi constatado que as duas variáveis apresentaram valores significativamente diferentes entre os períodos.

Os resultados baseados na sazonalidade obtidos nessa pesquisa mostram que alguns parâmetros não estão em conformidade com o estabelecido pela Portaria GM/MS N°888 (BRASIL, 2021). Durante o período chuvoso as variáveis cor aparente e cloro residual livre no ponto AC e turbidez no ponto AF apresentaram médias em divergência com as estabelecidas pela Portaria. No período seco, apenas o parâmetro de turbidez do ponto AF ficou acima do recomendado. Entretanto, com base na média anual de 2018 para o ponto AC apenas o parâmetro cor aparente, com média de 17,6 uH, ficou acima do estabelecido. Os parâmetros cloro residual livre (1,0 mg/L), ferro total (0,1 mg/L), turbidez (2,4 uT), coliformes totais (ausência) e *E. coli* (ausência) do ponto referido se enquadraram nas recomendações preconizadas pela Portaria.

No que diz respeito ao ponto AF, o padrão de turbidez teve média de 4,0 uT, 800% maior que o estabelecido para pós filtração rápida de 0,5 uT, e para o ponto AC a variável cor aparente ficou 17% acima do VMP. Como possível explicação pode-se supor que as condições operacionais do filtro não estivessem sendo respeitadas, que a lavagem do material filtrante poderia ocorrer com mais frequência, que o material de enchimento não estava completo ou até mesmo que a tubulação estivesse ultrapassada e/ou corroída. Diante disso, se faz necessário um estudo sobre a otimização dos processos da ETA Bolonha, levando-se em consideração a sazonalidade climática.

6.2 Determinações de fármacos em matriz aquosa

Neste item são apresentados os fármacos determinados no ponto de captação de água bruta do Reservatório Bolonha (AB), nos pontos de água pós filtração (AF) e água após tratamento e uso de cloro (AC) na ETA Bolonha, levando em consideração a sazonalidade climática do ano de 2018.

Como exposto anteriormente, a determinação dos fármacos Aciclovir (ACV), Linezolida (LNZ), Propanolol (PNL), Diltiazem (DTZ), Losartan (LST) e Sulfametoaxol (SMX) foi através do método de cromatografia líquida realizado no

laboratório da UFOP e na Tabela 17 estão as frequências de cada um dos fármacos para os pontos de coleta e em todo sistema de tratamento de água.

Tabela 17 – Variações das concentrações e frequência de detecção dos fármacos em AB, AF e AC no ano de 2018.

Comp.	AB		AF		AC		Total	
	Conc. (ng L-1)	Fq.	Conc. (ng L-1)	Fq.	Conc. (ng L-1)	Fq.	Conc. (ng L-1)	Fq.
ACV	31,5	8,3%	64,8	8,3%	ND	0,0%	31,5 - 64,8	5,6%
LNZ	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%
PNL	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%
DTZ	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%	ND	0,0%
LST	86,9 - 578,8	100%	18,6 - 217,1	100%	7,2 - 414	83,3%	7,2 - 578,8	94,4%
SMX	ND	0,0%	44,8	8,3%	ND	0,0%	44,8	2,8%

Legenda: Comp.: composto; Conc.: concentração; Fq.: frequência de detecção; ND: não detectado (abaixo dos limites de detecção e quantificação); ACV: Aciclovir; LNZ: Linezolida; PNL: Propranolol; DTZ: Diltiazem; LST: Losartan; SMX: Sulfametoaxol.

Dentre os fármacos em estudo, o LST obteve maior frequência em todos os pontos de coleta, sendo que esteve 100% frequente nos pontos AB e AF. Além disso, foi quantificado em maiores concentrações, variando de 7,2 a 578,8 ng/L. Sua maior detecção e constância em relação aos outros compostos pode se dar ao fato de que houve um aumento no número de adultos com pressão arterial e esse medicamento ser disponibilizado de forma gratuita para a população pelo governo (SILVA *et al.*, 2017; SILVA; CAETANO, 2016; ZHOU *et al.*, 2017).

O fármaco ACV foi detectado nos pontos AB e AF, com frequência de 8,3%, ou seja, apenas uma coleta apresentou resultado acima do limite de detecção nos referidos pontos. A concentração foi de 31,5 ng/L no período seco no ponto AB e 64,8 ng/L no ponto AF durante o período chuvoso, com uma frequência de 5,6% em todo o sistema. Esse antiviral é normalmente empregado no combate a herpes e sua presença no sistema pode se dar ao fato que o número de pessoas infectadas tem aumentado nos últimos anos (JAMES *et al.*, 2020). Arruda (2021) encontrou valores médios de 18,83 ng/L para o período seco em água bruta do estado de Goiás, abaixo do obtido nesse trabalho. Souza *et al.* (2020) encontraram valores máximos de 0,184 ng/L na ETA Jequi, no Rio grande do Norte e para o mesmo estado, Diniz *et al.* (2020) detectaram a presença do fármaco na água bruta e na água tratada da ETA Extremoz, com frequência de mais de 20%. Glassmeyer *et al.* (2017) analisaram 9 ETAs nos Estados Unidos e detectaram a presença

do fármaco em águas superficiais e para consumo, porém todas abaixo dos limites de detecção.

Em contrapartida, verifica-se que o SMX foi detectado apenas no ponto AF, apresentando uma concentração de 44,8 ng/L e frequência de apenas 2,8% considerando todo o sistema de tratamento. Nesse contexto, é importante destacar que estudos prévios determinaram que o pH exerce influência na eficiência de remoção desse fármaco (HUANG *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2018). O fármaco SMX é largamente identificado em estações de tratamento de efluentes, corpos hídricos e estação de tratamento de água (GLASSMEYER *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2020; DIAS, 2014; YAN *et al.*, 2013; ZHENG *et al.*, 2011), porém como se trata de um antibiótico, a baixa concentração detectada nesse trabalho pode ser em decorrência do uso controlado do medicamento no país, conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 44 da Anvisa (BRASIL, 2010).

Quanto aos fármacos LNZ, PNL e DTZ, estes não foram detectadas em concentrações acima dos limites de detecção e quantificação em nenhum dos pontos de coleta analisados nesse trabalho. Santos *et al.* (2020) identificaram que o antibiótico LNZ não é muito utilizado por ser oneroso, o que pode justificar a ausência desse fármaco na água de abastecimento. De forma análoga, o uso do fármaco PNL é reduzido quando comparado ao uso do LST, ambos do grupo dos anti-hipertensivos. O DTZ é um anti-hipertensivo usado para controle de fibrilação arterial muito administrado em emergências hospitalares, porém seu uso vem decaindo por apresentar reações adversas nos pacientes, motivo pelo qual o fármaco pode não ter sido detectado (HOCHREITER *et al.*, 2020; NICHOLSON *et al.*, 2020; PON; PELSUE; GULBIS, 2020). Nesse contexto, apenas os fármacos detectados são abordados nos próximos itens.

Diante disso, nos subitens a seguir estão apresentados os dados da estatística descritiva para os fármacos nos pontos AB, AF e AC, assim como o teste de normalidade e teste de hipótese levando-se em consideração a sazonalidade climática para o ano de 2018 e em seguida a análise de eficiência de remoção de fármacos da ETA Bolonha.

6.2.1 Reservatório Bolonha - AB

Dentre os fármacos analisados houve ocorrência apenas de LST e ACV acima dos limites de detecção e quantificação no ponto AB. O antiviral ACV apresentou valor acima dos limites em um único ponto durante o período seco, por essa razão, não foi realizada a estatística descritiva, apenas a frequência foi fixada em 8,3 %. No reservatório de água superficial Bolonha foram encontradas concentrações do anti-hipertensivo LST em todas as coletas de ambos os períodos, ou seja, com frequência de 100% nas 12 campanhas realizadas em 2018, conforme Tabela 18.

Tabela 18 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.

AB					
Chuvoso		Seco		Anual	
N	6	N	6	N	12
Mínimo	143,7	Mínimo	86,9	Mínimo	86,9
Média	296	Média	157,4	Média	226,7
Máximo	578,8	Máximo	239,9	Máximo	578,8
DP	189,3	DP	64	DP	152,9
Mediana	194,2	Mediana	136,1	Mediana	174,6
CV (%)	63,95	CV (%)	40,63	CV (%)	67,46
Freq. (%)	100	Freq. (%)	100	Freq. (%)	100

Legenda: Freq: frequência de ocorrência. CV: coeficiente de variação; DP: desvio padrão; N: número de coletas. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

O fármaco LST apresentou média de $296 \pm 198,3$ mg/L para o período chuvoso, enquanto o período seco apresentou média inferior, com $157,4 \pm 64$ ng/L, com média anual de $226,7 \pm 152,9$. Após aplicação do teste de normalidade e do teste Mann Whitney para duas variáveis (Tabela 19), pode-se concluir que não há diferença significativa entre as concentrações do fármaco nos períodos chuvoso e seco de 2018.

Tabela 19 – Teste de normalidade Shapiro-Wilk e avaliação do teste Mann Whitney para duas amostras do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.

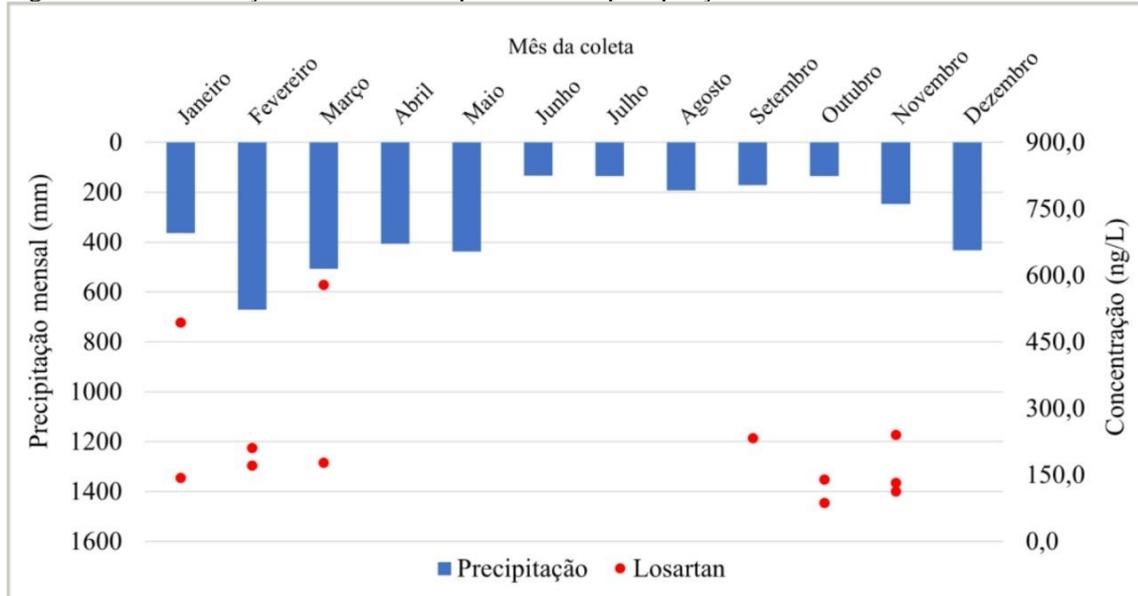
AB	
Período Chuvoso	Período Seco
p-valor	
0,03647	0,20046
Mann-Whitney	
Significância (p-valor)	Conclusão do Teste para $\alpha = 5\%$
0,12821	As populações NÃO são significativamente diferentes

Em estudos previamente realizados em águas superficiais no Brasil e em outros países, os valores determinados foram inferiores aos obtidos nesse trabalho. Na Baía de Santos, Pereira *et al.* (2016) determinaram a presença do LST com concentrações variando de 11,8 até 32 ng/L. Cortez *et al.* (2018) também detectaram a presença de LST em 100% das amostras, variando de 0,295 a 8,7 ng/L, em um estudo realizado também na Baía de Santos. Na Represa do Salto Grande no município de Americana, São Paulo, foram encontrados valores médios de 180 ± 48 ng/L e 222 ± 59 ng/L em dois pontos na represa, valores bem próximos a média anual obtida nesse trabalho (SHIHOMATSU *et al.*, 2015).

A nível global, para duas distintas regiões da Espanha foram obtidos valores máximos de 34 ng/L e 104 ng/L (GROS; RODRIGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2012; MORENO-GONZÁLEZ *et al.*, 2015). Em outro país da Europa, na Península Ibérica, Osório *et al.* (2016) obtiveram concentrações de 0,17 ng/L a 220,26 ng/L, valor próximo ao identificado nesse trabalho. Na Sérvia, Petrovic *et al.* (2014) determinaram a presença do LST em águas superficiais com concentração máxima de 154 ng/L, mas não detectaram na água tratada. Nesse mesmo contexto, Huerta-Fontela, Galceran e Ventura (2011) obtiveram uma média de 270 ng/L de LST na água bruta de um sistema de abastecimento de água no Canadá.

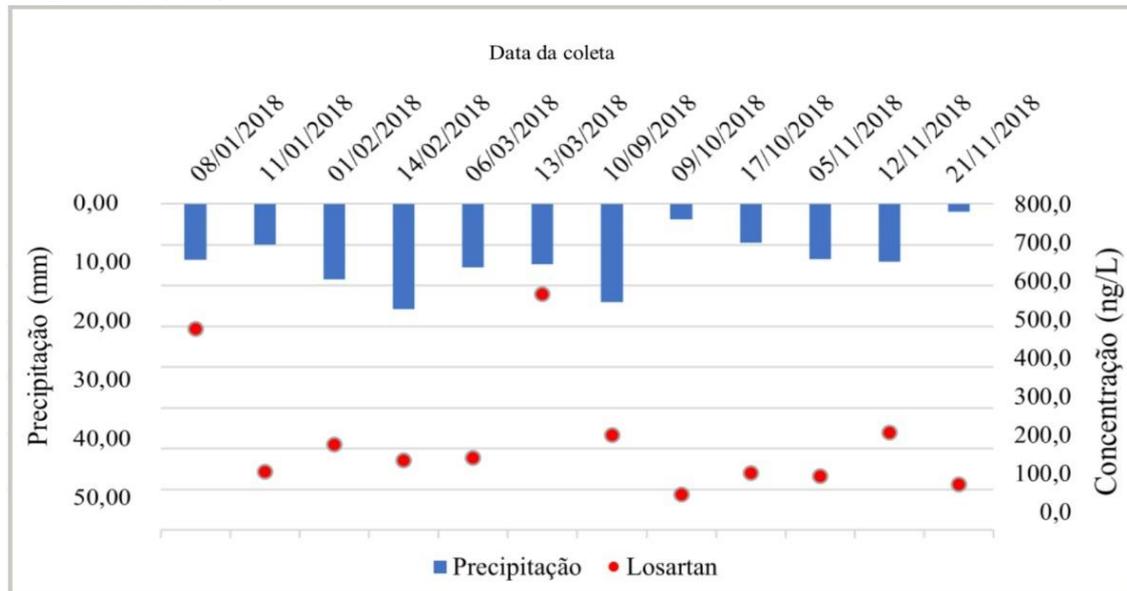
Apesar das populações não serem significativamente diferentes, a maior concentração de LST em média foi durante o período chuvoso. Esse fato pode estar relacionado com a turbidez, ou seja, maior concentração de sólidos suspensos na água, possivelmente ocasionado pelo maior arraste de material para dentro das águas do reservatório durante esse período. Nesse contexto, por possuir um alto potencial de sorção ($\text{Log } K_{ow} 4,01$) esse anti-hipertensivo tende a se associar com partículas suspensas na água (LIU *et al.* 2018). Na Figura 28 estão os dados das concentrações do LST e da precipitação mensal para o ano de 2018. Como as coletas não foram feitas regularmente entre os meses, e para maior representação da influência da precipitação sobre os valores diários de coletas, optou-se para a utilização da média acumulada de 7 dias consecutivos até a data da coleta, conforme Figura 29. Apesar da média do período chuvoso ser maior que a média do período seco, graficamente a precipitação não apresenta um padrão de influência na concentração, corroborando os resultados do teste de Mann-Whitney.

Figura 28 – Concentração do Losartan no ponto AB e a precipitação mensal do ano de 2018.



Fonte: Autor, 2021.

Figura 29 – Concentração de Losartan no ponto AB nas 12 coletas amostradas e média de precipitação acumulada de 7 dias.



Fonte: Autor, 2021.

Diante dos dados, pode-se concluir que a precipitação não influenciou nas concentrações de LST no ano de 2018 no ponto de água bruta do sistema de abastecimento de água de Belém. A presença constante desse fármaco no ponto AB pode ser explicado através do padrão de consumo populacional, da não degradação desses compostos, uso e ocupação do solo, falta de tratamento de efluentes e população residente próxima ao reservatório Bolonha (SANTOS *et al.*, 2020). A região Norte não possui condições de

saneamento adequadas em muitos de seus municípios, principalmente em relação a coleta e ao tratamento de efluentes (Santos *et al. op.cit.*).

Atualmente, Belém tem uma cobertura de 13% de sistema de esgotamento sanitário, e trata aproximadamente 20% do valor coletado, sendo que a APA Utinga não é uma das áreas atendidas com esse serviço. Um projeto para implantação de um sistema de esgotamento sanitário (SES APA Utinga) está em vigência com a primeira etapa, licença de instalação, deferida no ano de 2015. Entretanto, a obra que tinha previsão para conclusão no ano de 2018 não teve nenhum investimento e a está sem previsão para término (BELÉM, 2020).

6.2.2 ETA Bolonha – AF e AC

Dentre os compostos analisados no ponto AF foram identificados valores acima do limite de detecção para os fármacos LST, PNL e DTZ. Para ACV e SMX os valores obtidos foram insuficientes para análise. Dessa forma, apenas o anti-hipertensivo LST apresentou dados suficientes para análise estatística, com 100% de frequência dos dados. O antiviral ACV apresentou um dado no período chuvoso (64,8 ng/L) e o antibiótico SMX uma ocorrência no período seco (44,8 ng/L). No que diz respeito ao ponto AC, o LST foi o único fármaco identificado nas coletas do ano de 2018 nos períodos seco e chuvoso, com frequência de 83,3%. Na Tabela 21 e Tabela 22 estão os dados das concentrações de LST nos pontos AF e AC.

Tabela 20 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AB dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.

AF					
Chuvoso		Seco		Anual	
N	6	N	6	N	12
Mínimo	18,6	Mínimo	76,2	Mínimo	18,6
Média	99	Média	133,4	Média	116,2
Máximo	216,8	Máximo	217,1	Máximo	217,1
DP	67,8	DP	51	DP	60
Mediana	96,2	Mediana	135,2	Mediana	106,3
CV (%)	68,5	CV (%)	38,24	CV (%)	51,6
Freq. (%)	100	Freq. (%)	100	Freq. (%)	100

Legenda: N: número de coletas; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; Freq: frequência de ocorrência. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

Tabela 21 – Estatística descritiva da determinação do fármaco Losartan no ponto AC dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.

AC					
chuvoso		Seco		Anual	
N	5	N	5	N	10
Mínimo	14,6	Mínimo	7,2	Mínimo	7,2
Média	119,2	Média	19,04	Média	69,1
Máximo	414	Máximo	39,9	Máximo	414
DP	167,4	DP	13,34	DP	123,8
Mediana	67,7	Mediana	20,1	Mediana	20,3
CV (%)	140,41	CV (%)	10,06	CV (%)	179,04
Freq. (%)	83,33	Freq. (%)	83,33	Freq. (%)	83,33

Legenda: N: número de coletas; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; Freq: frequência de ocorrência. Nota: valores de mínimo, média, máximo, DP e mediana em ng/L

No ponto AF o LST obteve frequência de 100% das amostras com média no período chuvoso de $99 \pm 67,8$ ng/L e no período seco de $133,4 \pm 51$ ng/L, valores menores do que os identificados no AB. Em relação ao ponto AC, a média do período chuvoso foi de $119,2 \pm 167,4$ ng/L, valor 20,4% maior que o do ponto AF. Já no período seco o valor médio foi de $19,04 \pm 13,34$ ng/L. Vale ressaltar que, em uma coleta do período chuvoso, foi obtido um valor de 414 ng/L, em discordância com os outros valores que ficaram todos abaixo de 80 ng/L para o mesmo período. Se retirado esse dado, a média do período chuvoso passaria a ser 36,5 ng/L e 25,4 ng/L para o ano de 2018, mais condizente com a evolução do tratamento de água da ETA. Entretanto, esse valor não foi desconsiderado pois não foi realizado teste de outlier para fármacos, devido ao número reduzido de amostras coletadas. Ainda, não foi possível identificar fatores que pudessem ter influenciado esse valor destoante. Nas Tabelas 22 e 23 estão os resultados para o teste de Shapiro-Wilk e os testes de hipótese aplicados para cada período e, a partir destes, constatou-se que as populações não são significativamente diferentes.

Tabela 22 – Teste de normalidade Shapiro-Wilk do fármaco Losartan nos pontos AF e AC dos períodos seco e chuvoso no ano de 2018.

AF		
Período Chuvoso	Período Seco	Anual
	p-valor	
0,5457	0,62125	0,6922
AC		
Período Chuvoso	Período Seco	Anual
	p-valor	
0,00323	0,33041	2,10E-05

Tabela 23 – Avaliação dos testes *t-Student* e Mann Whitney para duas amostras referente aos períodos seco e chuvoso do ano de 2018 no ponto AF e AC.

Variável	Ponto	Método	Significância (p-valor)	Conclusão do Teste para $\alpha=5\%$
Losartan	AF	<i>t-Student</i>	0,34450	As populações NÃO são significativamente diferentes
Losartan	AC	Mann-Whitney	0,3785	As populações NÃO são significativamente diferentes

Dois estudos foram realizados em Rio Grande do Norte, Brasil. Souza (2019) obteve frequência de 50% para Losartan nos dados, com valor máximo de 93,06 ng/L na ETA do Jequi. Para mesma região do país, Diniz (2019) analisou a presença de fármacos na ETA Extremoz e obteve valores médios de 102,48 para AF e 132,79 para AT, valor maior do que o obtido nesse trabalho para o mesmo ponto. Em estudos prévios, em escala mundial, a presença do LST foi determinada em estações de tratamento de água (Tabela 3 do Item 3.4). Gros, Rodriguez-Mozaz, Barceló (2012) encontraram concentração de 5 ng/L em água para consumo em Girona, Espanha. No Canadá, Huerta-Fontela, Galceran e Ventura (2011) obtiveram uma média de 97 ng/L após filtração.

6.2.3 Eficiência de remoção de fármacos na ETA Bolonha

Na Tabela 24 estão as eficiências de remoção de fármacos da ETA Bolonha nos pontos pós filtração, pós cloração (desinfecção) e ao final do tratamento de ciclo completo. As eficiências foram calculadas nos períodos chuvoso, seco e anual de 2018. Nos casos em que as concentrações estiveram abaixo do limite de detecção ou do limite de quantificação, a eficiência de remoção foi calculada considerando a metade do limite em questão, dependendo do valor encontrado. Entretanto, se o composto não foi detectado acima dos limites em nenhum dos pontos, sua remoção não foi calculada.

Tabela 24 – Remoção de fármacos na ETA Bolonha, e nas etapas: pós filtração, pós cloração – períodos chuvoso e seco de 2018.

Período Chuvoso 2018						
Compostos detectados	AB	AF	AC	ER Pós filt. (%)	ER Pós clor. (%)	ER Total (%)
	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)			
Aciclovir	0,5 (<LD)	64,8	0,5 (<LD)	-	99	0
Losartan	296,0	99,0	119,2	67	0	60
Período Seco 2018						
Compostos detectados	AB	AF	AC	ER pós filt. (%)	ER Pós clor. (%)	ER Total (%)
	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)			
Aciclovir	31,5	0,5 (<LD)	0,5 (<LD)	98	0	98
Losartan	157,4	133,4	19,04	15	86	88
Sulfametoxazole	1,0 (<LD)	44,8	1,0 (<LD)	-	98	0
Ano 2018						
Compostos detectados	AB	AF	AC	ER Pós filt. (%)	ER Pós clor. (%)	ER Total (%)
	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)	Média Conc. (ng/L)			
Aciclovir	31,5	64,8	0,5(<LD)	-	99	98
Losartan	226,7	116,2	69,1	49	41	70
Sulfametoxazole	1,0 (<LD)	44,8	1,0 (<LD)	-	98	0

*Nota: Méd conc.: média de concentração; ER Pós Filt.: eficiência de remoção pós filtração; ER Pós Clor.: eficiência de remoção pós cloração; ER Total: eficiência de remoção da ETA Bolonha (ciclo completo); -: valores negativos.

A eficiência de remoção após a etapa de filtração (ER Pós filt.) no período chuvoso foi de 67 % para o fármaco LST, único composto com dados elegíveis para análise. Já no período seco, a eficiência de remoção do mesmo fármaco foi de apenas 15%. Em relação ao período anual, houve apenas a eficiência de remoção do fármaco

LST de 49%. Segundo Lima *et al.* (2017) as etapas de coagulação, floculação e decantação, que antecedem a filtração, apresentam baixa eficiência de remoção (< 50%) para diversos microcontaminantes. Vale ressaltar que essas etapas são responsáveis pela retenção de sólidos em meio aquoso. Logo, para fármacos com caráter hidrofóbicos ($k_{ow} > 4$), essas etapas geralmente se tornam mais eficientes, uma vez que compostos com essa característica possuem a tendência de se adsorver a essas partículas, como no caso do LST (VIANNA, 2014; CHRISTOFFOLETI *et al.*, 2009).

Nesse contexto, durante o período seco os valores da concentração média do anti-hipertensivo, relacionados com a turbidez, foram menores. Entretanto, durante o período chuvoso, com o aumento da precipitação e de arraste de material para dentro do lago, houve um aumento da turbidez e conseqüentemente um aumento na média da concentração de fármacos. Vale ressaltar que o LST é um composto anfifílico, ou seja, apresenta moléculas polar e apolar (DE PAULA *et al.*, 2011; FELIPE; DIAS, 2017), o que pode explicar a persistência do composto em altas concentrações na água ainda após filtração.

O ACV apresentou 98% de eficiência de remoção após a etapa de filtração (ER Pós filt.) no período seco. Durante o período chuvoso os valores ficaram abaixo dos limites. Nesse contexto, uma possível explicação para a presença desse fármaco no ponto AB apenas durante o período mais seco do ano pode ser em razão da diluição da concentração deste no meio aquoso durante o período de chuva, uma vez que o antiviral possui alta solubilidade ($K_{ow} < 0,1$).

A remoção após desinfecção (ER Pós clor.) do ACV foi de 99% durante o período chuvoso. Para o mesmo período, a etapa de cloração não foi eficiente na remoção do LST. Vale ressaltar que este fato pode estar relacionado à presença de um valor de concentração destoante dos demais do anti-hipertensivo (414 ng/L), sem causa detectável, como reportado anteriormente. Se esse valor não fosse levado em consideração, haveria uma ER Pós clor. de 63% para o LST durante o período chuvoso.

Para o período seco, tanto o LST como o SZX apresentaram eficiência de remoção superior a 88% (ER Pós clor.). No que se refere ao período anual, sem retirar nenhum dado, a ER Pós clor. do LST foi de 49%, enquanto o ACV e o SMX tiveram remoção de 99% e 98%, respectivamente. Assim, pode-se inferir que a desinfecção por

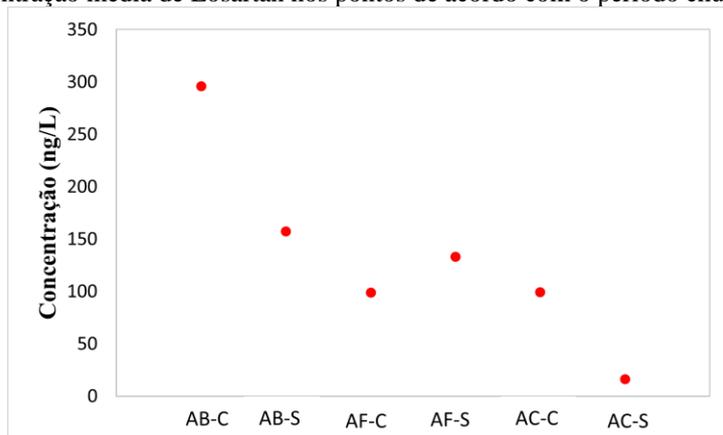
cloro gasoso da ETA Bolonha pode ter sido responsável pela remoção quase completa de dois dos três micropoluentes detectados neste estudo.

A etapa de desinfecção depende principalmente do tempo de contato e do potencial de oxidação do desinfetante (RIGOBELLO *et al.*, 2013; LIMA *et al.* 2017). O tempo de contato mínimo da ETA Bolonha é de 30 min, nesse caso, faz-se necessário estudos adicionais para determinar se um maior tempo de contato seria mais eficiente na remoção do LST, que obteve valor abaixo de 90%. Além deste, outro estudo necessário é se há formação de subprodutos após o contato com o cloro, pois apesar de relatado por outros autores (PEREIRA, 2011; RIGOBELLO *et al.*, 2013; SOUZA, 2014) ainda pouco se sabe acerca da toxicidade gerada pela vasta quantidade de micropoluentes emergentes.

Ao final do tratamento de ciclo completo da ETA Bolonha foi constatada uma eficiência de remoção total (ER Total) de 60% para o LST durante o período chuvoso. Como colocado anteriormente, se o valor extremo fosse retirado a eficiência seria de 85%. Para o período seco a eficiência foi de 98% para o ACV e 88% para o LST. Na Figura 30 tem-se o gráfico das concentrações médias por período e os pontos de coleta do LST e na Figura 31 o boxplot do mesmo, de acordo com as etapas de tratamento da ETA no ano de 2018. Pelos gráficos fica visível a eficiência do sistema de tratamento da estação e que as concentrações são menores durante o período seco.

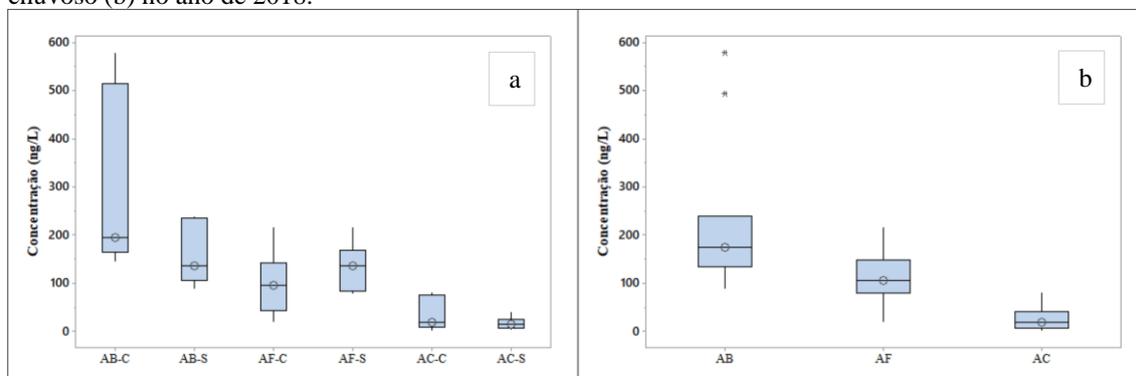
Em relação ao ACV e ao SMX vale destacar que maiores concentrações de fármacos na água tratada do que na água bruta também foram detectadas por Dias (2014) e Chaves *et al.* (2021), entretanto, foram deixados de fora do gráfico de concentração e do boxplot por não apresentarem significado estatístico. Como possível razão, Pescara (2014) e Alves (2020) apontam que o aumento da concentração de fármacos após o processo de filtração pode se dar em razão da dessorção de flocos formados nesse processo, a partir da adição dos coagulantes, através da lavagem dos filtros. Durante a limpeza, fármacos com baixo K_{ow} ($<2,5$), ou seja, de baixa sorção como o ACV (k_{ow} 0,002) e o SMX (k_{ow} 0,89), podem desprender dos flocos retidos no meio filtrante e permanecer dentro do filtro, o que aumentaria sua concentração no início da próxima carreira de filtração.

Figura 30 – Concentração média de Losartan nos pontos de acordo com o período chuvoso e seco de 2018



Legenda: C - chuvoso; S - seco.

Figura 31 – Boxplot da concentração de Losartan nos pontos AB, AF e AC por ponto (a) e período seco e chuvoso (b) no ano de 2018.



Legenda: C - chuvoso; S - seco.

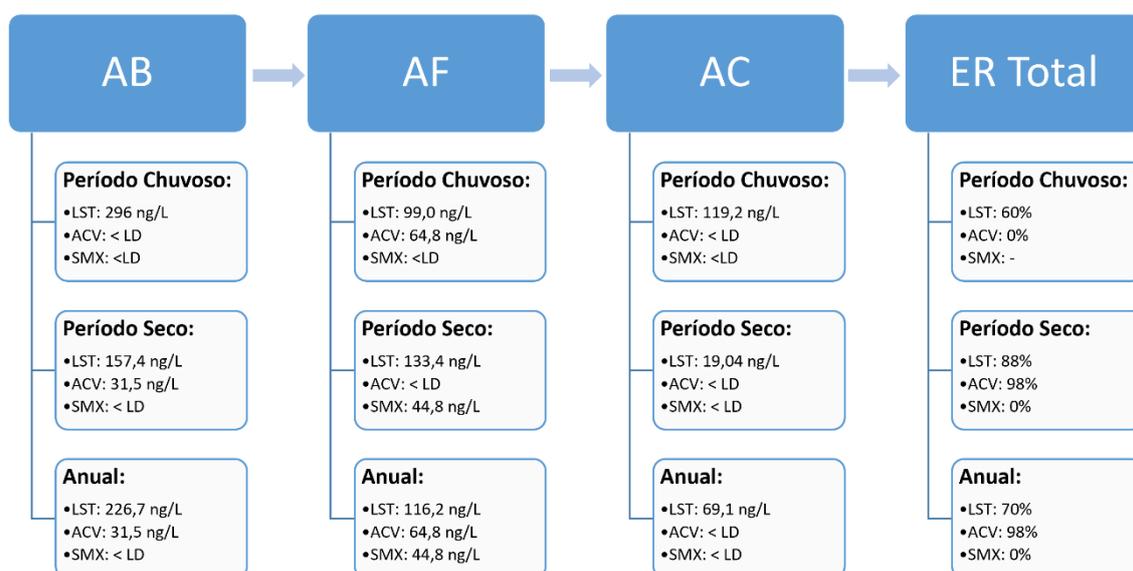
Para o ano de 2018 as eficiências foram de 70% para o LST (89% se retirado o valor extremo) e de 98% para o ACV. Apesar do valor elevado de remoção para o antiviral, sua eficiência de remoção podem não ter representatividade, uma vez que os dados obtidos foram em apenas 2 coletas, considerados insuficientes para retratar a real eficiência de remoção da ETA para esse fármaco. No caso do anti-hipertensivo LST, conforme Figura 30, verifica-se que a sua ocorrência no período seco é menor do que no chuvoso no ponto AB e AC e, em conjunto com a Figura 31, a eficiência de remoção na ETA fica visível através do intervalo interquartil cada vez menor para cada etapa do tratamento. Entretanto, o fármaco não foi completamente removido ao final do tratamento.

Uma hipótese a ser levantada a respeito da eficiência de remoção do LST está relacionada à suas propriedades físico-químicas. Conforme Item 3.4, a pKa e o pH do meio influenciam na solubilidade do fármaco. A partir disso, a pKa do LST é 5,5 e em 9

das 12 campanhas realizadas no ponto AC o valor de pH encontrou-se entre 5,0 e 5,5, fazendo com que o fármaco estivesse em sua forma não dissociada, ou seja, mais hidrofóbico. Nesse caso, a redução da concentração desse fármaco pode ter se dado apenas em função das condições do meio.

Com base nos resultados, pode-se concluir que o tratamento de ciclo completo da ETA Bolonha não é o mais apropriado para a remoção dos fármacos determinados. A Figura 32 reúne um resumo das concentrações médias determinadas e a eficiência total de remoção nos pontos AB, AF e AC de acordo com a sazonalidade e o ano de 2018. Ainda, a eficiência de remoção está relacionada com as propriedades físico-químicas dos fármacos, as características da água e com os parâmetros operacionais da ETA. Autores a nível global determinaram eficiência parcial de remoção em ETAs como Glassmeyer *et al.* (2017) nos Estados Unidos, Tak, Tiwari e Vellamki (2020) na Índia e Rodil *et al.* (2012) na Espanha. No Brasil, Reis *et al.* (2019) determinaram a eficiência parcial em ETA em Belo Horizonte e Santos *et al.* (2020) em várias regiões do país.

Figura 32 – Quadro resumo das concentrações de fármacos determinadas nos pontos AB, AF e AC e eficiência total de remoção da ETA Bolonha no ano de 2018.



Legenda: AB: água bruta; AF: água filtrada; AC: água clorada; LST: losartan; ACV: aciclovir; SMX; sulfametoxazole; ER Total: eficiência de remoção total; LD: limite de detecção.

Estudos complementares para garantir a eficiência do tratamento de água, no que diz respeito à presença de fármacos, vêm sendo desenvolvidos a nível global. Teodosiu *et al.* (2018) ratificam a necessidade de implantação de novas tecnologias de tratamento. Os processos oxidativos avançados têm sido amplamente utilizados para remoção desses

poluentes persistentes (PAI *et al.*, 2020), como a oxidação fotocatalítica (DUARTE; AMORIN, 2020) e a oxidação eletroquímica avançada (KOMTCHOU *et al.*, 2017; ANTONIN *et al.*, 2019). Outros tratamentos experimentais também foram feitos por Vieno *et al.* (2007) com ozonização, Pai *et al.* (2020) com desinfecção num sistema de UV e cloro e Stackelberg *et al.* (2007) por filtro de carvão ativado. Tak, Tiwari e Vellamki (2020) testaram o biofilme como forma de degradação dos compostos, porém alertam para a necessidade de mais estudos sobre a geração de subprodutos a partir da degradação de fármacos.

6.3 ANÁLISE MULTIVARIADA E CORRELAÇÕES

Neste item são apresentados os resultados da Matriz de Correlação de Pearson (MCP), Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Agrupamentos Hierárquicos (AAH). As análises foram divididas por ponto coletado (AB, AT e AC) e por período (chuvoso e seco) para verificar se houve representatividade da influência sazonal. Para os testes MCP e ACP foi estabelecida a cor azul para identificar os dados com forte correlação positiva entre todas as variáveis investigadas e a cor vermelho para os dados com forte correlação negativa. Vale destacar que na ACP sinais opostos indicam correlação negativa entre as variáveis da CP, e que quanto maior um valor dentro de uma componente maior sua representatividade com as variáveis do mesmo conjunto.

Neste item apenas o LST foi utilizado, uma vez que foi o único fármaco com quantidade de dados suficientes para a realização dos testes. Vale ressaltar que fortes correlações positivas ou negativas não necessariamente significam uma causalidade entre as variáveis. Assim, para maior esclarecimento das relações seria necessário análises complementares e maior tempo de estudo.

6.3.1 Reservatório Bolonha-AB

A seguir têm-se as Tabelas 25 e 26 referentes as análises MCP e ACP, respectivamente, e a Figura 33 com os gráficos de ACP e AAH, todos considerando a sazonalidade do ano de 2018. Durante o período chuvoso no ponto AB, a ACP, conforme

Tabela 26 e Figura 33, verifica-se que as 3 componentes principais foram necessárias para explicar 92,9% da variabilidade dos dados. As duas primeiras componentes do período chuvoso têm um valor acumulado de 83,5 %, onde a CP 1 descreveu 59,5% dos dados e a CP 2 0,24% dos dados. Quanto ao período seco, o valor acumulado nas duas primeiras componentes foi de 71,1%, sendo a CP 1 47% e a CP 2 com 24% dos dados.

Tabela 25 - Matriz de correlação de Pearson (MCP) das variáveis no ponto AB, considerando período chuvoso e seco de 2018.

AB Chuvoso								
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	OD	pH	Turb.
Alc.	-0,678							
Cond.	-0,048	0,417						
Cor a.	0,276	-0,672	0,153					
Ferro t.	-0,242	0,711	0,908	-0,180				
OD	0,725	-0,715	-0,084	0,728	-0,269			
pH	0,039	-0,345	-0,817	-0,295	-0,848	-0,143		
Turb.	-0,335	0,528	0,777	-0,011	0,710	-0,154	-0,479	
<i>E. coli</i>	-0,607	0,630	0,310	-0,510	0,367	-0,938	0,065	0,347
AB Seco								
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	OD	pH	Turb.
Alc.	0,096							
Cond.	-0,572	-0,608						
Cor a.	-0,147	0,011	-0,475					
Ferro t.	-0,033	0,087	-0,628	0,918				
OD	-0,737	-0,485	0,943	-0,358	-0,465			
pH	0,072	-0,430	-0,327	0,714	0,805	-0,308		
Turb.	0,097	-0,003	-0,316	0,355	0,327	-0,474	0,507	
<i>E. coli</i>	0,025	0,154	-0,407	0,249	0,416	-0,447	0,529	0,854

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; *E. coli*: *Escherichia coli*; Valores destacados indicam correlação forte: azul (positiva) ou vermelho (negativa).

Tabela 26 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AB.

(Continua)

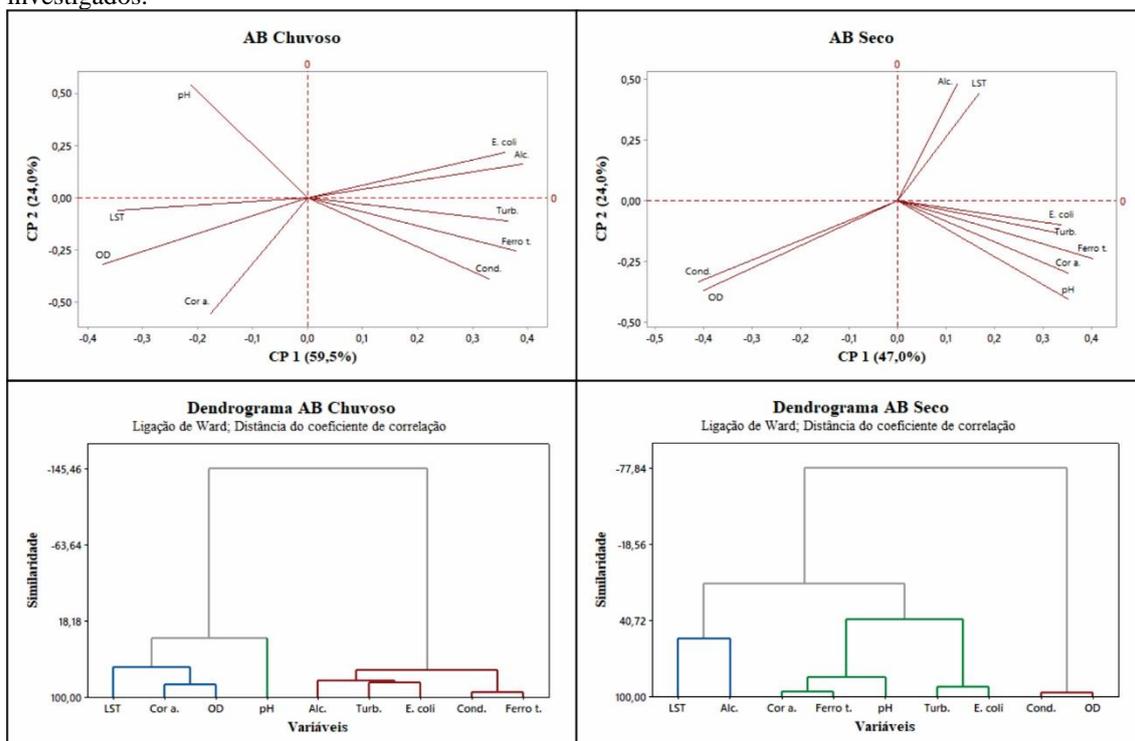
AB						
Período	Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Chuvoso	Autovalor	5,355	2,158	0,845	0,642	
	Proporção	0,595	0,240	0,094	0,071	
	Acumulado	0,595	0,835	0,929	1,000	
Seco	Autovalor	4,232	2,164	1,263	1,087	0,255
	Proporção	0,470	0,240	0,140	0,121	0,028
	Acumulado	0,470	0,711	0,851	0,972	1,000
Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
Chuvoso	LST	-0,346	-0,058	0,480	-0,498	0,362
	Alc.	0,390	0,161	0,182	0,393	-0,064
	Cond.	0,330	-0,385	0,094	-0,373	0,161
	Cor a.	-0,177	-0,552	-0,430	-0,170	-0,182

Tabela 26 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AB.

							(Conclusão)
	Ferro t.	0,379	-0,254	0,324	0,050	0,128	
	OD	-0,372	-0,319	-0,060	0,239	-0,290	
	pH	-0,212	0,540	-0,342	-0,221	0,231	
	Turb.	0,364	-0,108	-0,559	-0,017	0,504	
	<i>E. coli</i>	0,358	0,218	-0,073	-0,566	-0,631	
Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	
Seco	LST	0,168	0,440	-0,141	-0,634	0,014	
	Alc.	0,123	0,479	0,197	0,599	-0,058	
	Cond.	-0,409	-0,332	-0,191	-0,001	0,154	
	Cor a.	0,351	-0,297	0,417	0,060	0,506	
	Ferro t.	0,402	-0,236	0,376	0,038	-0,240	
	OD	-0,401	-0,366	0,031	0,142	-0,176	
	pH	0,351	-0,404	-0,012	-0,301	-0,320	
	Turb.	0,327	-0,128	-0,564	0,166	0,560	
	<i>E. coli</i>	0,337	-0,096	-0,521	0,309	-0,460	

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Ferro t.: ferro total; *E. coli*: *Escherichia coli*; CP: componente principal.

Figura 33 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AB quanto as variáveis e períodos investigados.



***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Ferro t.: ferro total; *E. coli*: *Escherichia coli*; CP: componente principal.

Na ACP, a CP1 teve como variáveis positivas mais relevantes o ferro total e a alcalinidade, seguidos pela condutividade, turbidez e pela *E. coli*. Em contrapartida, os valores negativos foram OD, LST, pH e cor aparente. A CP 2 reuniu todos os valores negativos com a exceção do pH, alcalinidade e *E. coli*.

Na Figura 33, o gráfico da AAH do período chuvoso evidenciou a aproximação das variáveis LST e OD, que tiveram maior representatividade na CP 1. Além destes, o grupo na AAH é formado também pela cor aparente, variável que teve maior peso na CP 2. Apesar disso, na MCP, pode-se confirmar a correlação forte positiva do LST com o OD (0,725) e do OD com a cor aparente (0,728).

O pH na MCP apresentou forte correlação negativa com a condutividade e o ferro total, confirmada na ACP, onde apresentou maior representatividade na CP 2 com valores opostos a cor aparente dentro da componente. Sendo assim, o pH formou um grupo apenas com ele mesmo na AAH.

Por fim, o último grupo formado pela AAH no período chuvoso foi das variáveis alcalinidade, *E.coli*, condutividade, ferro total e turbidez, sendo essas as variáveis que apresentaram valores positivos na CP 1. Dentro desse grupo, segundo a MCP, a alcalinidade apresentou alta correlação positiva com o ferro total, que por sua vez apresentou forte correlação positiva com a condutividade e com a turbidez. Ainda, a turbidez apresentou forte correlação com o ferro total e a alcalinidade apresentou moderada positiva moderada com o *E. coli*.

Essa interação entre as variáveis alcalinidade, ferro total, turbidez e *E. coli* pode se explicar através dos dados brutos, pois na coleta UFPA-3C-AB-C todos apresentaram os maiores valores e na coleta UFPA-6C-AB-C todos apresentaram os menores valores. Entretanto, vale ressaltar que os dados podem apenas estar variando de forma conjunta, o que, não necessariamente, representa uma causalidade entre as amostras. Ainda, os maiores e menores valores não apresentam relação com a precipitação do período.

No que diz respeito ao LST no período chuvoso, o fármaco apresentou correlação negativa moderada com a alcalinidade e *E.coli* e positiva forte com o OD na MCP. Na ACP, o fármaco apresentou valor maior na CP 1, com valor negativo juntamente com cor aparente, OD e pH, contrastando com os valores positivos de alcalinidade, condutividade, ferro total, turbidez e *E.coli*. Nota-se que, com exceção do OD, houve uma ausência de

fortes correlações do fármaco, tanto na MCP quanto na ACP. Ainda é necessário destacar que, mesmo sendo um composto com caráter ácido de pKa igual a 5,5, o LST não apresentou grande afinidade com o pH, sendo que este era considerado menor durante o período chuvoso, ou seja, qualificando as águas essa época como mais ácidas em relação ao período seco.

Na AAH, o LST ficou no mesmo grupo do OD e da cor aparente, confirmando os resultados dos testes anteriores MCP e ACP. Vale ressaltar que, contrariando a relação entre LST e turbidez sugerida anteriormente (Item 5.2.3), a relação do fármaco se deu mais próxima com a cor aparente. Essa condição, pode ser explicada pelo fato da varável ser formada tanto por sólidos suspensos quanto dissolvidos, o que não anula a hipótese anterior, apenas abre margem para a possível suposição dos micropoluentes se agregarem mais a partículas dissolvidas do que suspensas. Por fim, através dos resultados da ACP nota-se uma correlação negativa entre o LST e o *E. coli*. Esse comportamento inverso pode se dar pela toxicidade que alguns fármacos apresentam em relação a bactérias (HERNANDO *et al.* 2006; MIZUKAWA, 2016).

No período chuvoso o LST apresentou forte correlação positiva com o OD. Uma possível explicação seria em relação à precipitação, uma vez que, ao mesmo tempo que gera a reentrada de ar no meio aquoso, também traz consigo maior carga poluidora através do arraste superficial, elevando simultaneamente as duas variáveis. Essa teoria pode ser embasada no fato de que nas coletas com maiores valores para OD, também foram obtidos os maiores valores para LST. Entretanto, quando analisado juntamente com a precipitação nas Figuras 28 e 29 do Item 5.2.1, nota-se que as coletas que apresentaram maiores valores de fármaco, não foram as de maior precipitação. Nesse caso, pode-se desconfiar que alguma fonte desconhecida de contaminação tenha atingido as águas do lago Bolonha elevando os níveis de LST.

Em relação ao período seco, a partir dos resultados obtidos na ACP e verificou-se que foram necessárias 4 CP para explicar 97,2 da variabilidade dos dados. As duas primeiras componentes apresentaram 71,1% dos dados acumulados, sendo a CP1 com apenas as variáveis condutividade e OD com valores negativos e as variáveis cor aparente, ferro total e pH com os maiores valores positivos, ou seja, com maior representatividade dentro do componente. A correlação das variáveis OD e condutividade é confirmada na MCP e AAH, com um único grupo formado pelas duas. O segundo grupo formado pelo

mesmo teste foi o LST com a alcalinidade que, apesar de serem as únicas variáveis positivas na CP2 do teste ACP, apresentaram baixa correlação positiva na MCP. O último grupo da AAH é formado por cor aparente, ferro total, pH, turbidez e *E. coli*, sendo essas as variáveis que apresentaram maior valor positivo na CP1 e alta correlação positiva na MCP.

Na ACP, o LST teve maior valor na CP 2 e, junto com a alcalinidade, foram os únicos valores positivos da componente. Dessa forma, nota-se a aproximação do fármaco com a alcalinidade total, que foi levemente superior em relação ao período chuvoso, confirmado pela AAH, onde o fármaco forma um grupo com essa variável. Na MCP essas variáveis tiveram correlação positiva de 0,096, sendo a segunda correlação positiva de maior valor. Apesar disso, esse valor extremamente baixo de correlação entre alcalinidade e LST torna inconclusivo a influência de uma variável sobre a outra.

No período seco, o LST apresentou forte correlação negativa com o OD (-0,737) e moderada correlação negativa com a condutividade (-0,572), não apresentando nenhuma forte correlação positiva com as variáveis. A forte correlação negativa com o OD no período seco era esperada, pois a menor precipitação traz menos arraste para o reservatório, conseqüentemente menos resíduos orgânicos e outros, entre eles fármacos, e o nível de OD sobe. Esse fato contrasta com o estabelecido no período chuvoso onde a correlação entre OD e LST foi positiva.

Diante das suposições, apesar da sazonalidade não ter apresentado influência significativa nas concentrações de fármacos, o número de amostras coletadas não permite uma conclusão definitiva em relação à interação do fármaco com as variáveis nos períodos. Portanto, caberia uma análise complementar relacionando o LST à precipitação e OD, considerando suas fontes introdutoras e consumidoras, além de um número maior de campanhas para resultados mais conclusivos.

6.3.2 ETA Bolonha: AF

A seguir têm-se as Tabelas 27 e 28, referentes as análises dos testes MCP e ACP para a AF, bem como os gráficos de ACP e AAH (Figura 34). Por meio da análise de ACP verificou-se que no período chuvoso foram necessárias 3 CP para explicar 90,7%

da variabilidade dos dados, enquanto no período seco explicou praticamente 100% da variabilidade em 3 CP.

Tabela 27 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis no ponto AF, considerando período chuvoso e seco de 2018.

AF Chuvoso							
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	pH	Turb.	Coli.
Alc.	0,434						
Cond.	-0,667	0,207					
Cor a.	-0,375	-0,816	-0,272				
pH	-0,146	-0,225	0,428	0,277			
Turb.	0,805	0,071	-0,893	-0,238	-0,380		
Coli.	-0,266	0,090	0,458	0,272	0,563	-0,415	
<i>E.coli</i>	0,242	0,380	0,389	-0,821	0,000	0,240	-0,452
AF Seco							
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	pH	Turb.	Coli.
Alc.	-0,282						
Cond.	-0,674	-0,374					
Cor a.	0,250	-0,296	-0,052				
pH	-0,663	-0,090	0,688	0,299			
Turb.	0,579	0,160	-0,302	-0,687	-0,898		
Coli.	-0,064	0,764	-0,168	-0,316	-0,279	0,591	
<i>E.coli</i>	0,933	-0,372	-0,560	0,686	-0,471	-0,067	-0,191

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; *E. coli*: *Escherichia coli*; Valores destacados indicam correlação forte: azul (positiva) ou vermelho (negativa).

Tabela 28 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AF.

(Continua)

AF						
Período	Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Chuvoso	Autovalor	3,2806	2,7820	1,1955	0,7419	
	Proporção	0,4100	0,3480	0,1490	0,0930	
	Acumulado	0,4100	0,7580	0,9070	1,0000	
Seco	Autovalor	4,6651	2,0119	1,3231	0,0000	
	Proporção	0,5830	0,2510	0,1650	0,0000	
	Acumulado	0,5830	0,8350	1,0000	1,0000	
Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
Chuvoso	LST	-0,478	0,121	-0,403	0,147	-0,110
	Alc.	-0,378	-0,393	-0,053	-0,360	-0,432
	Cond.	0,288	-0,508	0,079	-0,051	0,248
	Cor a.	0,373	0,435	-0,054	0,141	0,156
	pH	0,284	-0,168	-0,622	0,512	-0,370
	Turb.	-0,413	0,337	-0,312	-0,103	0,428
	Coli t.	0,289	-0,154	-0,584	-0,583	0,295
	<i>E. coli</i>	-0,267	-0,467	-0,005	0,463	0,555

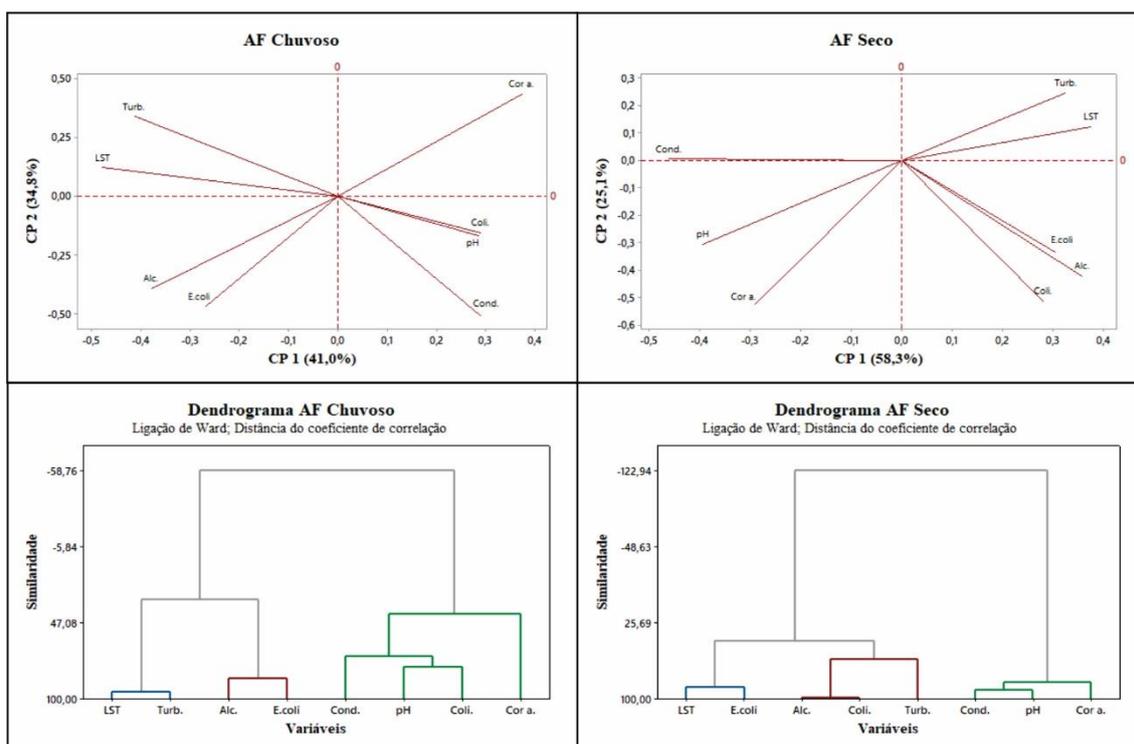
Tabela 28 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AF.

Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
Seco	LST	0,376	0,123	-0,485	0,264	-0,198
	Alc.	0,358	-0,421	0,184	-0,480	0,519
	Cond.	-0,462	0,005	0,054	0,528	0,483
	Cor a.	-0,291	-0,525	0,195	0,033	-0,562
	pH	-0,394	-0,307	-0,253	-0,321	-0,144
	Turb.	0,324	0,246	0,541	0,023	-0,341
	Coli t.	0,281	-0,514	0,276	0,548	0,059
	<i>E. coli</i>	0,305	-0,336	-0,507	0,126	-0,046

(Conclusão)

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Coli.: coliformes totais; *E. coli*: *Escherichia coli*; CP: componente principal.

Figura 34 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AF quanto as variáveis e períodos investigados.



***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Coli.: coliformes totais; *E. coli*: *Escherichia coli*; CP: componente principal.

No ponto AF, durante o período chuvoso, foi observado na MCP que o fármaco LST teve forte correlação positiva com a turbidez e no período seco a correlação positiva forte se deu entre LST e *E. coli*. A proporção acumulada da ACP no período chuvoso foi de 75,8%, sendo a CP 1 com 41,0% da variação dos dados e a CP 2 com 34,8% da variação dos dados. No período seco, a proporção acumulada da ACP foi de 83,8%, sendo a CP 1 com 58,3% da variação dos dados e a CP 2 com 25,5% da variação dos dados.

variação dos dados e no período seco o acumulado foi de 83,5% com a CP 1 com 58,3% e CP 2 com 25,1% da variação dos dados.

Na ACP, a primeira componente apresentou que o LST, a alcalinidade, a turbidez e a *E. coli* foram as únicas variáveis negativas da componente. A partir disso, formaram-se dois grupos na AAH, um com LST e turbidez e um segundo formado pela alcalinidade e *E. coli*, Vale ressaltar que, apesar da variável alcalinidade só apresentar correlações moderadas, ainda assim o maior valor de correlação positiva foi com a *E. coli* (0,380). Ainda na CP 1, as variáveis positivas condutividade, cor aparente, pH e coliformes totais formaram o último grupo na AAH.

No que diz respeito ao fármaco LST, apenas a turbidez apresentou forte correlação positiva (0,805). A correlação positiva com alcalinidade (0,434) e negativa com condutividade (-0,667) foram moderadas e todas as correlações restantes consideradas como fracas. A forte correlação positiva do LST com a turbidez nesse ponto do tratamento reforça a teoria apresentada anteriormente no item 5.2.3 sobre o acúmulo desses compostos no meio filtrante e a dessorção durante o processo de limpeza.

Quanto ao período seco, na MCP, a alcalinidade e os coliformes totais apresentaram uma alta correlação positiva. Ainda, alcalinidade, turbidez e coliformes totais apresentaram valores positivos na CP 1. Diante disso, essas variáveis formaram um grupo na AAH. O segundo grupo formado foi do LST com a *E. coli* que apresentou correlação positiva de 0,933 na MCP e, também na CP 1 com valores positivos dentro da componente.

O LST, no período seco, apresentou correlação positiva forte com a *E. coli* (0,993), moderada com a turbidez (0,579) e correlação negativa moderada com condutividade (-0,674) e pH (-0,663). Essa correlação entre o LST e a *E. coli* contraria os trabalhos de Hernando *et al.*, (2006) e Mizukawa (2016), que identificaram a toxicidade de alguns fármacos em relação a bactérias. Diante disso, pode-se supor que houve uma aleatoriedade nos dados do LST que resultaram nessa forte correlação sem causa determinável. Diniz (2019) realizou um estudo na ETA Extremoz e identificou o mesmo comportamento, uma vez que os dados para o LST não apresentaram um padrão ao longo do tratamento.

Por fim, vale destacar que o LST teve forte correlação positiva com a turbidez no período chuvoso e com a *E. coli* no período seco, sendo as únicas significativas correlações que o fármaco apresentou. Levando-se em consideração que a remoção do LST pode estar associada ao seu alto potencial de adsorção à sólidos suspensos, uma possível hipótese é que a concentração do fármaco foi reduzida devido a remoção de partículas suspensas, coloidais e de micro-organismos na etapa de filtração (DI BERNARDO; PAZ, 2008).

6.3.3 ETA Bolonha: AC

A seguir têm-se as Tabelas 29 e 30, referentes aos testes MCP e ACP feitas para o ponto AC, bem como os gráficos de ACP e AAH, conforme Figura 35. Verificou-se, pelos resultados da ACP, que no período chuvoso apenas 2 CP foram suficientes para explicar praticamente 100% da variabilidade dos dados, enquanto o período seco precisou de 4 CP para o mesmo resultado. Para o mesmo teste, durante o período chuvoso, as duas componentes apresentaram valores de 68,7% na CP 1 e 31,3% na CP 2. Para o período seco, o valor acumulado da variação dos dados das duas primeiras componentes foi de 69,1%, sendo a CP 1 com 47,8% e a CP 2 com 21,3% dos dados.

Tabela 29 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis no ponto AC, considerando período chuvoso e seco de 2018.

AC Chuvoso							
	LST	Alc.	Cloro l.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	pH
Alc.	0,534						
Cloro l.	-0,013	0,649					
Cond.	-0,603	-0,964	0,424				
Cor a.	-0,073	0,613	0,985	0,315			
Ferro t.	-0,483	0,512	0,717	0,522	0,718		
pH	-0,033	0,480	0,979	0,423	0,974	0,733	
Turb.	0,032	0,431	0,060	-0,542	-0,097	-0,118	-0,165
AC Seco							
	LST	Alc.	Cloro l.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	pH
Alc.	0,518						
Cloro l.	0,394	-0,529					
Cond.	-0,291	-0,118	0,460				
Cor a.	-0,281	-0,349	-0,521	-0,582			
Ferro t.	0,313	-0,065	-0,434	-0,879	0,789		
pH	-0,047	-0,098	0,143	0,275	-0,145	-0,256	
Turb.	0,427	0,210	-0,595	-0,510	0,626	0,753	0,187

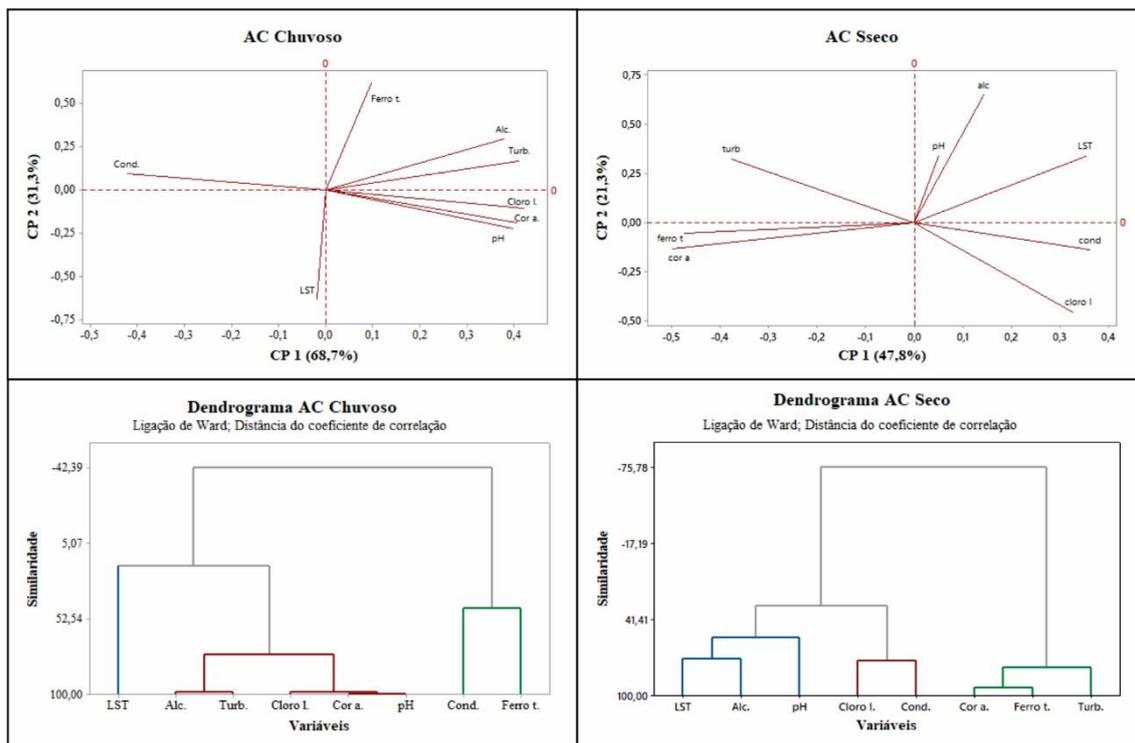
***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; *E. coli*: *Escherichia coli*; Valores destacados indicam correlação forte: azul (positiva) ou vermelho (negativa).

Tabela 30 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água quanto as variáveis e períodos investigados na AC.

AC						
Período	Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Chusovo	Autovalor	5,4998	2,5002			
	Proporção	0,6870	0,3130			
	Acumulado	0,6870	1,0000			
Seco	Autovalor	3,8263	1,7052	1,4514	1,0172	
	Proporção	0,4780	0,2130	0,1810	0,1270	
	Acumulado	5,4998	2,5002	0,8730	1,0000	
Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
Chuvoso	LST	-0,018	-0,632	0,093	-0,243	-0,158
	Alc.	0,378	0,294	0,252	-0,273	-0,504
	Cloro l.	0,420	-0,105	0,184	-0,659	0,093
	Cond.	-0,422	0,094	-0,219	-0,133	-0,651
	Cor a.	0,407	-0,191	0,446	0,627	-0,238
	Ferro t.	0,098	0,616	0,067	0,033	-0,096
	pH	0,398	-0,226	-0,651	0,144	-0,362
	Turb.	0,411	0,168	-0,467	0,010	0,303
Período	Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
Seco	LST	0,353	0,336	-0,109	0,555	0,326
	Alc.	0,143	0,647	0,365	-0,117	0,045
	Cloro l.	0,328	-0,459	-0,316	0,290	-0,044
	Cond.	0,362	-0,140	-0,185	-0,638	0,618
	Cor a.	-0,498	-0,135	-0,068	-0,112	-0,063
	Ferro t.	-0,473	-0,057	-0,014	0,367	0,668
	pH	0,050	0,336	-0,742	0,009	-0,220
	Turb.	-0,376	0,322	-0,408	-0,198	0,095

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Ferro t.: ferro total; Cloro l.: cloro livre; CP: componente principal.

Figura 35 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AC quanto as variáveis e períodos investigados.



***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; Ferro t.: ferro total; Cloro l.: cloro livre; CP: componente principal.

De acordo com MCP, no período chuvoso, apenas as variáveis alcalinidade, condutividade, ferro total, cor aparente e pH apresentaram fortes correlações. Em relação ao período seco, a MCP apresentou apenas as variáveis condutividade, cor aparente, ferro total e turbidez com correlações fortes, todas as outras apresentaram correlações moderadas ou fracas. Vale destacar que dentre essas variáveis, apenas ferro total e cor aparente apresentaram correlações fortes em ambos os períodos, confirmando os testes de hipóteses no Item 5.1.2, onde foram classificadas como não significativamente diferentes.

A variável LST, durante o período chuvoso não apresentou nenhuma correlação forte, apenas correlações moderadas com alcalinidade (0,534) e com condutividade (-0,603) na MCP. Na CP 2 da ACP, apresentou valor de -0,632 contrastando com o ferro total (0,616), sendo as duas as variáveis de maior representatividade da componente. Diante da falta de correlação positiva forte, na AAH o LST formou um grupo sozinho. A falta de correlação com outras variáveis se evidencia nos testes ACP e AAH. Esse

comportamento era esperado, uma vez que praticamente todas as variáveis se encontram com os baixos valores estabelecidos pela Portaria GM/MS Nº 888 (BRASIL, 2021).

No que diz respeito ao LST no período seco, o composto novamente não apresentou nenhuma forte correlação com as variáveis físico-químicas, apenas correlação moderada positiva com alcalinidade (0,518) e turbidez (0,427), sendo (-0,291) o maior valor de correlação negativa, obtido com a condutividade. Na ACP, o LST teve maior representatividade no primeiro componente com 0,353, apesar da CP 2 ele apresentar valor próximo de 0,336 se relacionando com a alcalinidade (0,647) e o pH (0,336), sendo as variáveis de maiores valores positivos na componente.

Confirmando as correlações anteriores, na AAH, o fármaco integrou um grupo juntamente com a alcalinidade e o pH. É preciso notar que comportamento similar se deu na AB durante o período seco para LST e alcalinidade. Os valores de alcalinidade para o período seco foram superiores quando comparados ao período chuvoso, tanto no ponto AB quanto no ponto AC. Esse aumento da concentração de alcalinidade pode ter contribuído para o aumento da concentração de LST no período.

6.3.4 Ponto AB, AF e AC no ano de 2018

Nesse tópico foram analisadas as variáveis físico-químicas e a concentração do LST sem levar em consideração a sazonalidade, ou seja, para as 12 coletas anuais. A seguir, têm-se as Tabelas 31 e 32 referentes as análises MCP e ACP, respectivamente, e a Figura 30 com os gráficos de ACP e AAH.

Tabela 31 – Matriz de correlação de Pearson das variáveis nos pontos AB, AF e AC no ano de 2018. AB 2018

AB 2018								
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	OD	pH	Turb.
Alc.	-0,305							
Cond.	0,278	-0,284						
Cor a.	0,409	-0,335	0,570					
Ferro t.	-0,226	0,272	0,301	-0,065				
OD	-0,201	0,116	-0,651	-0,646	-0,028			
pH	-0,297	-0,037	-0,831	-0,486	-0,131	0,568		
Turb.	0,138	-0,082	0,752	0,549	0,385	-0,650	-0,526	
<i>E. coli</i>	-0,263	0,256	-0,169	-0,118	0,333	-0,025	0,362	0,270
AF 2018								
	LST	Alc.	Cond.	Cor a.	pH	Turb.	Coli.	
Alc.	0,266							
Cond.	-0,524	-0,653						
Cor a.	-0,382	-0,556	0,365					
pH	-0,102	0,586	-0,019	-0,205				
Turb.	0,787	-0,071	-0,411	-0,099	-0,350			
Coli.	0,030	0,488	-0,285	-0,162	0,057	-0,187		
<i>E. coli</i>	0,053	-0,575	0,278	-0,192	-0,494	0,195	-0,066	
AC 2018								
	LST	Alc.	Cloro l.	Cond.	Cor a.	Ferro t.	pH	
Alc.	-0,150							
Cloro l.	-0,484	0,227						
Cond.	-0,093	-0,373	-0,321					
Cor a.	0,480	-0,292	-0,464	-0,098				
Ferro t.	-0,096	0,240	0,001	-0,481	-0,035			
pH	-0,164	0,422	0,396	-0,080	-0,089	-0,005		
Turb.	-0,146	0,225	0,083	-0,648	0,414	0,532	0,164	

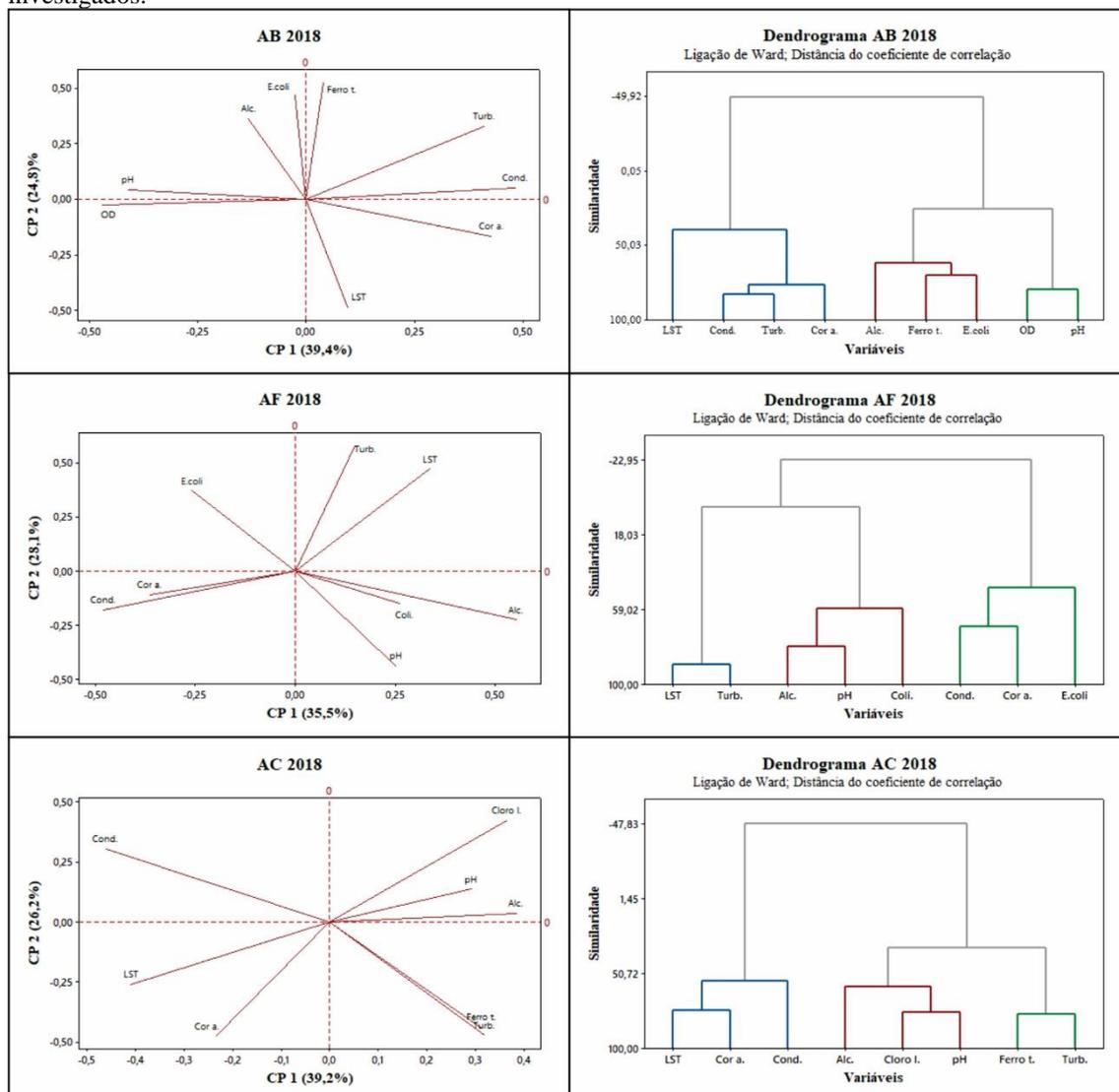
***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cloro l.: cloro livre; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; Ferro t.: ferro total; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; *E. coli*: *Escherichia coli*; Coli.: coliformes totais. Valores destacados indicam correlação forte: azul (positiva) ou vermelho (negativa).

Tabela 32 – Componentes principais – matriz de correlação para avaliação da qualidade da água nos pontos AB, AF e AC no ano de 2018. AB 2018

AB 2018					
Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Autovalor	3,5466	2,2298	1,142	0,8368	0,5575
Proporção	0,394	0,248	0,127	0,093	0,062
Acumulado	0,394	0,642	0,769	0,862	0,924
Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
LST	0,095	-0,486	0,283	0,487	0,436
Alc.	-0,133	0,363	-0,399	0,726	-0,060
Cond.	0,481	0,053	-0,179	-0,261	0,04
Cor a.	0,426	-0,164	0,215	0,096	0,280
Ferro t.	0,040	0,524	-0,095	-0,186	0,765
OD	-0,470	-0,028	-0,088	-0,205	0,223
pH	-0,411	0,042	0,517	-0,156	-0,020
Turb.	0,410	0,328	0,253	-0,029	-0,301
<i>E. coli</i>	-0,026	0,467	0,578	0,236	-0,038
AF 2018					
Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Autovalor	2,841	2,252	1,135	0,944	0,454
Proporção	0,355	0,281	0,142	0,118	0,057
Acumulado	0,355	0,637	0,778	0,896	0,953
Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
LST	0,337	0,471	-0,151	0,083	0,418
Alc.	0,552	-0,225	0,040	0,009	-0,069
Cond.	-0,479	-0,178	0,097	0,271	0,524
Cor a.	-0,364	-0,107	-0,479	-0,541	0,258
pH	0,252	-0,438	-0,168	0,458	0,469
Turb.	0,148	0,578	-0,289	-0,023	0,245
Coli.	0,260	-0,148	0,529	-0,612	0,435
<i>E. coli</i>	-0,258	0,371	0,587	0,205	0,099
AC 2018					
Autoanálise (Autovalores e Autovetores) da Matriz de Correlação					
Autovalor	3,5466	2,2298	1,1420	0,8368	0,5575
Proporção	0,3940	0,2480	0,1270	0,0930	0,0620
Acumulado	0,3940	0,6420	0,7690	0,8620	0,9240
Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
LST	-0,410	-0,261	-0,017	0,465	-0,506
Alc.	0,385	0,036	0,201	0,764	0,314
Cloro l.	0,364	0,424	-0,199	-0,259	-0,026
Cond.	-0,462	0,306	-0,153	0,076	0,162
Cor a.	-0,235	-0,475	-0,453	-0,132	0,299
Ferro t.	0,312	-0,436	0,360	-0,254	-0,416
pH	0,292	0,138	-0,674	0,207	-0,502
Turb.	0,318	-0,471	-0,327	0,045	0,322

***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cloro l.: cloro livre; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; Ferro t.: ferro total; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; *E. coli*: *Escherichia coli*; Coli.: coliformes totais. CP: componente principal.

Figura 36 – Gráficos de ACP e AAH para avaliação da qualidade do AB quanto as variáveis e períodos investigados.



***Legenda:** LST: Losartan; Alc.: alcalinidade total; Cloro l.: cloro livre; Cond.: condutividade elétrica; Cor a.: cor aparente; Ferro t.: ferro total; OD: oxigênio dissolvido; pH: potencial hidrogeniônico; Turb.: turbidez; E. coli: *Escherichia coli*; Coli.: coliformes totais. CP: componente principal.

Pode-se observar que a MCP apresentou apenas três fortes correlações. Duas no ponto AB, entre condutividade com pH e turbidez, e outra no ponto AF, entre LST e turbidez. Todas essas correlações também apareceram quando analisadas levando-se em consideração a sazonalidade. Na ACP pode-se constatar que em todos os pontos foram necessárias 5 componentes para explicar 90% da variação dos dados.

A partir do dendrograma da AAH pode-se observar que nenhum agrupamento foi similar ao dos períodos seco e chuvoso e, ainda, evidenciou-se a falta de correlações fortes. Esse comportamento era esperado, uma vez que, no ponto de coleta AB, a maioria das variáveis apresentou diferença significativa entre os períodos e nos pontos AF e AC as variáveis já se encontravam em faixas estabelecidas pela Portaria GM/MS N°888

(BRASIL, 2021), assim tendo menor variação dos dados. Dessa forma, a falta de correlação positiva entre as variáveis reafirma os resultados dos testes MCP e ACP. Apesar disso, nota-se através dos gráficos da AAH (Figura 36) que o LST esteve no mesmo grupo das variáveis relacionadas com a presença de sólidos na água nos três pontos, o que pode confirmar a capacidade de iteração desse fármaco com as partículas do meio em decorrência do seu K_{ow} (4,01).

Pode-se destacar que no teste MCP, no ponto AF, o LST apresentou forte correlação positiva (0,787) com a turbidez, assim como na análise do período chuvoso para o mesmo ponto. Essa relação pode ser embasada no acúmulo desse fármaco nos sólidos retidos no material filtrante e consequente dessorção durante o processo de lavagem do filtro. Entretanto, a média obtida para turbidez no período chuvoso foi menor que no seco, e para o LST houve o inverso, onde a média do período chuvoso foi maior que no seco, mesmo se desconsiderasse o valor extremo de 414 ng/L. Diante disso, destaca-se uma aleatoriedade nos dados e ressalta a necessidade de um número maior de campanhas para melhores conclusões.

A ETA Bolonha foi projetada para corrigir e remover as variáveis físico-químicas e biológicas de acordo com padrões qualidade de água para consumo humano, hoje estabelecidos pela Portaria GM/MS N°888 (BRASIL, 2021). A partir disso, a falta de fortes correlações do LST com as demais variáveis pode justificar a parcial eficiência de remoção da ETA em relação ao fármaco, tendo em vista que os testes não apresentaram resultados conclusivos sobre a relação do fármaco com as variáveis estudadas.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicaram influência antrópica no Complexo Bolonha, possivelmente por despejos irregulares de efluentes domésticos. A área de estudo não apresenta sistema de coleta e tratamento de esgoto e o entorno do reservatório de abastecimento sofre com o aumento populacional desordenado. Este fato pode ser corroborado pela presença de Coliformes totais e *E.coli* na água bruta e na água filtrada da ETA Bolonha, além da presença de fármacos tanto na água bruta e filtrada quanto na água após cloração.

Os resultados das análises físico-químicas e biológicas na água bruta indicaram que o índice pluviométrico influenciou nos dados de qualidade da água. Apenas as variáveis alcalinidade, ferro total e *E. coli* não apresentaram diferença significativa entre os períodos chuvoso e seco do ano de 2018. Durante o período chuvoso, as variáveis que sofreram elevação em percentual em relação à média foram cor aparente (102%), turbidez (83%) e condutividade elétrica (72%). Nos meses de menores precipitações elevaram-se os valores de alcalinidade (8%), de pH (7%), de OD (40%) e da concentração de *E. coli* (34%).

Os resultados da AC, com base nas médias anuais, mostraram que a metade dos parâmetros físico-químicos e biológicos investigados não sofreram influência sazonal, porém, com exceção da cor aparente, todos estiveram em conformidade com a Portaria GM/MS Nº 888 (BRASIL, 2021). Os parâmetros ferro total ($0,1 \pm 0,1$ mg/L), turbidez ($2,4 \pm 0,8$ NTU), cloro residual livre ($1,0 \pm 0,9$ mg/L), concentrações de coliformes totais (ausência) e *E. coli* (ausência) da AC se enquadraram nas recomendações preconizadas. Em relação à cor aparente conforme recomendado para água após tratamento, a média anual esteve acima em 17%. Na AF, a turbidez esteve acima em 800% ao preconizado pela Portaria GM/MS Nº 888 (BRASIL, 2021) para pós filtração rápida, o que pode indicar problemas operacionais na unidade de filtração.

Relativamente aos fármacos, o LST (94%) apresentou a maior frequência de ocorrência, sendo o único presente em todos os pontos analisados. Em seguida o aciclovir (5,6%) foi detectado somente na água bruta e pós filtração, enquanto o SMX (2,8%) foi detectado apenas na água bruta. Os fármacos LNZ, PNL e DTZ não foram detectados no meio aquoso durante o ano de 2018. Uma possível razão para esses fármacos não

serem detectados na ETA Bolonha é devido ao seu uso restrito em comparação aos outros fármacos em estudo. Quanto ao SMX, uma possível razão para não ser identificado é a venda controlada de antibióticos no Brasil através da RDC nº44 da Anvisa (BRASIL, 2010).

O LST foi detectado em todas as campanhas acima dos limites de detecção e quantificação. Na AB, o fármaco apresentou frequência de 100%, sendo o maior valor 578,8 ng/L, assim como na AF, onde os valores variaram de 18,6 à 217,1 ng/L. Na AC o fármaco foi detectado em 94% das amostras, variando de 7,2 à 414 ng/L. É possível constatar que houve redução da concentração do fármaco ao longo do processo, apesar de não ter sido completamente eliminado do sistema de tratamento de água. Ainda, em conjunto com os dados de precipitação, pôde-se concluir que a precipitação não influenciou nas concentrações do fármaco. Dessa forma, a presença do LST foi atribuída ao consumo populacional por ser distribuído de forma gratuita e a falta de tratamento de efluentes domésticos na região.

Com base nos resultados da AC, ao final do tratamento da ETA Bolonha foi observado que, no período chuvoso, apenas o LST apresentou remoção (ER_{total}) de 70%. No período seco, os números variam de 88% (LST) à 98% (ACV). A remoção de fármacos pós desinfecção por cloro ($ER_{pósClor.}$) para o ano de 2018 foi de 99% para o ACV, 41 % para o LST e 98% para o SMX. Assim, concluiu-se que o tratamento de ciclo completo da ETA Bolonha, bem como a etapa de desinfecção por cloro, não foram totalmente adequados para a remoção completa do anti-hipertensivo LST.

Levando-se em consideração a falta de dados qualificáveis para a aplicação dos testes de correlação, apenas o LST foi utilizado na realização dos testes. No ponto AB o LST apresentou forte correlação positiva com o OD durante o período chuvoso, enquanto durante o período seco a correlação foi negativa, o que indica a influência da sazonalidade para a correlação dessas variáveis na água bruta. No ponto AF, o LST apresentou forte correlação positiva com a turbidez durante o período chuvoso, podendo estar relacionado com o potencial elevado de sorção do fármaco às partículas suspensas que são removidas nessa etapa do tratamento. No período seco, o LST apresentou correlação forte positiva com *E.coli* contrariando estudos prévios que identificaram a toxicidade de alguns fármacos em relação as bactérias. Essa correlação sugere uma aleatoriedade dos dados de LST sem causa determinável. Por fim, no ponto AC o fármaco não apresentou nenhuma forte correlação como já esperado, pois as variáveis físico-químicas se encontraram em

conformidade com a Portaria GM/MS nº 888 (BRASIL, 2021), ou seja, sem grande variação em relação à média.

Diante dos resultados expostos, a análise de micropoluentes emergentes em um sistema de tratamento de água se mostrou uma análise importante sobre os efeitos antropogênicos que o Complexo Bolonha vêm sofrendo. Os dados gerados também podem contribuir para futuros estudos na cidade de Belém e na região Norte, a fim de que possa haver análises mais extensas e seja iniciado um banco de dados, com o intuito de monitorar a água que abastece a RMB. Desta maneira, recomenda-se realizar uma análise de risco para fármacos, com a finalidade de se tomar medidas, caso necessário, para evitar danos à saúde humana. Indica-se ainda, a investigação de misturas de micropoluentes como também de metabólitos e subprodutos resultantes da cloração, que podem exercer riscos maiores ainda ao meio aquático e a vida humana. Além disso, faz-se necessário o estudo da aplicação de diferentes técnicas de remoção, bem como otimização das unidades da ETA já utilizadas no tratamento de ciclo completo do Brasil.

REFERÊNCIAS

ADEIZA, S. S., Onaolapo, J. A., & Olayinka, B. O. (2020). Molecular detection of chloramphenicol-florfenicol resistance (cfr) genes among linezolid resistant MRSA isolates in Sokoto State, Nigeria. **Journal of Health & Biological Sciences**, 8(1), 1-6.

ALENCAR, V. E. S. A., da Rocha, E. J. P., de Souza Júnior, J. A., & Carneiro, B. S. Análise de Parâmetros de Qualidade da Água em Decorrência de Efeitos da Precipitação na Baía de Guajará–Belém–PA (Analysis of water quality parameters as a result of the effects of the rainfall on the Guajará bay-Belém-PA). **Revista Brasileira de Geografia Física**, v. 12, n. 2, p. 661-680, 2019.

ALVES, I. C. C., El-Robrini, M., Santos, M. D. L. S., Monteiro, S. D. M., Barbosa, L. P. F., & Guimarães, J. T. F. Qualidade das águas superficiais e avaliação do estado trófico do Rio Arari (Ilha de Marajó, norte do Brasil). **Acta Amazonica**, v. 42, p. 115-124, 2012.

ALVES, M. C. P. **Ocorrência e remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas de abastecimento de água na Região Metropolitana de Belo Horizonte**[s.l.] Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto, 2020.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION - Apha; American Water Works Association - Awwa; Water Environment Federation - WEF. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 23. ed. [s.l.] **APHA American Public Health Association**, 2017.

AMÉRICO, Juliana Heloisa Pinê et al. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região Centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 17, n. 3, p. 61-67, 2012.

ANDRADE, J. R., da Silva, M. G. C., Gimenes, M. L., & Vieira, M. G. A. (2019). Performance of organoclay in adsorptive uptake of antihypertensive losartan potassium: A comparative batch study using micro-grain activated carbon. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, 103562.

ANDRADE, J. R., Oliveira, M. F., Canevesi, R. L. S., Landers, R., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2020). Comparative adsorption of diclofenac sodium and losartan potassium in organophilic clay-packed fixed-bed: X-ray photoelectron spectroscopy characterization, experimental tests and theoretical study on DFT-based chemical descriptors. **Journal of Molecular Liquids**, 113427.

ANDRADE, J. R., Vieira, M. G. A., da Silva, M. G. C., & Wang, S. (2019). Oxidative degradation of pharmaceutical losartan potassium with N-doped hierarchical porous carbon and peroxymonosulfate. **Chemical Engineering Journal**, 382, 122971.

ANTONIN, V. S., Aquino, J. M., Silva, B. F., Silva, A. J., & Rocha-Filho, R. C. (2019). Comparative study on the degradation of cephalexin by four electrochemical advanced

oxidation processes: Evolution of oxidation intermediates and antimicrobial activity. **Chemical Engineering Journal**. doi:10.1016/j.cej.2019.04.185

ANTON-VAZQUEZ, V., Mehra, V., Mbisa, J. L., Bradshaw, D., Basu, T. N., Daly, M.-L., Mufit, G. J., Pagliuca, A., Potter, V., Zuckerman, M. (2020). Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. **Journal of Clinical Virology**, 128, 104421.

ARAÚJO JÚNIOR, A. C. R. INDICADORES DE QUALIDADE AMBIENTAL NO LAGO BOLONHA, PARQUE ESTADUAL DO UTINGA, BELÉM-PARÁ. **Boletim Gaúcho de Geografia**, 2015.

ARRUDA, Poliana Nascimento. **OCORRÊNCIA DE CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE EM ÁGUA DE ABASTECIMENTO PÚBLICO NO ESTADO DE GOIÁS**. [s.l.] Tese de doutorado. Programa de Pós Graduação em Ciências Ambientais da Universidade Federal de Goiás. Goiania, 2021.

BACON, T. H., Levin, M. J., Leary, J. J., Sarisky, R. T., & Sutton, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. **Clinical microbiology reviews**, 16(1), 114-128.

BALAKRISHNA, Keshava et al. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 137, p. 113-120, 2017.

BAQUERO, F.; Martínez, J. L.; Canton, R. (2008). Antibiotics and Antibiotic Resistance in Water **Environments**. **Current opinion in biotechnology**. 19. 260-5. 10.1016/j.copbio.2008.05.006.

BELÉM. Plano Municipal de Saneamento Básico de Abastecimento de Água e Esgotamento Sanitário de Belém - Pará, 2014.

BENDER, J. K., Cattoir, V., Hegstad, K., Sadowy, E., Coque, T. M., Westh, H., ... & Novais, C. (2018). Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: towards a common nomenclature. **Drug Resistance Updates**, 40, 25-39.

Bernardo, M. R., Feitosa, R. V., de Sousa Neto, L. R., Bernardo, G. R., & Franco, S. C. (2020). PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES HIPERTENSOS DE UMA UNIDADE DE SAÚDE DE BELÉM-PARÁ. **Revista Artigos**. Com, 17, e3665-e3665.

Bertolo, R. A., Marcolan, L. N. O., & Bourotte, C. L. M. Relações água-rocha e a hidrogeoquímica do cromo na água subterrânea de poços de monitoramento multiníveis de Urânia, SP, Brasil. **Geologia USP. Série Científica**, v. 9, n. 2, p. 47-62, 2009.

BIANCHINI Junior, Irineu.; Modelos de crescimento e decomposição de macrófitas aquáticas. *In*: THOMAZ, Sidinei Magela; BINI, Luis Mauricio (Org.). **Ecologia e Manejo de Macrófitas Aquáticas**. Maringá: EDUEM, 2003. p. 85- 126.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Química nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.

BISOGNIN, Ramiro Pereira; WOLFF, Delmira Beatriz; CARISSIMI, Elvis. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, n. 210, 2018.

BITTENCOURT, Simone et al. Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 21, n. 1, p. 43-53, 2016.

Botero-Coy, A. M., Martínez-Pachón, D., Boix, C., Rincón, R. J., Castillo, N., Arias-Marín, L. P., Manrique-Losada, L., Torres-Palma, R., Moncayo-Lasso, A., & Hernandez, F.. An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 642, p. 842-853, 2018.

BRANCHET, P., Ariza Castro, N., Fenet, H., Gomez, E., Courant, F., Sebag, D., ... Gonzalez, C. (2019). Anthropogenic impacts on Sub-Saharan urban water resources through their pharmaceutical contamination (Yaoundé, Center Region, Cameroon). **Science of The Total Environment**.

BRANDT, E. M. F., de Queiroz, F. B., Afonso, R. J. C. F., Aquino, S. F., & Chernicharo, C. A. L. (2013). Behaviour of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in simplified sewage treatment systems. **Journal of Environmental Management**, 128, 718–726.

BRASIL. **Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 357, de 17 de março de 2005**. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>>. Acesso em: 15/10/2020.

BRASIL. **Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 396, de 3 de abril de 2008**. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 2008. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=562>>. Acesso em: 15/10/2020.

BRASIL. **Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011**. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA. Diário Oficial da União, Brasília, 2011. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=646>>. Acesso em: 15/10/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. 1º Edição. Brasília: MS, 2019.

BRASIL. **Portaria GM/MS nº 888. Altera o ANEXO XX da Portaria De Consolidação Nº 5**. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. 04 DE MAIO DE 2021.

BRASIL. **Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC nº44**. Ministério da Saúde. Agência Nacional De Vigilância Sanitária 44 DE AGOSTO DE 2009.

BRICKNER, S. J., Barbachyn, M. R., Hutchinson, D. K., & Manninen, P. R. (2008). Linezolid (ZYVOX), the first member of a completely new class of antibacterial agents for treatment of serious gram-positive infections. **Journal of medicinal chemistry**, 51(7), 1981-1990.

BRITO, F. S. L.; Pimentel, B. A.; Vilhena, J. C.; Rosário, K. K. L.; Morais, M. S.; Cruz, R. H. R.; Corrêa, V. L. S. Comportamento das variáveis físico-químicas da água do lago Bolonha-Belém-PA/Behavior of physicochemical variables of water Bolonha-Belém-PA. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 1738-1757, 2020.

CARVALHO, P. N., Basto, M. C. P., Almeida, C. M. R., & Brix, H. (2014). A review of plant-pharmaceutical interactions: from uptake and effects in crop plants to phytoremediation in constructed wetlands. **Environmental Science and Pollution Research**, 21(20), 11729-11763.

CASTIGLIONI, S., Davoli, E., Riva, F., Palmiotto, M., Camporini, P., Manenti, A., & Zuccato, E. (2018). Mass balance of emerging contaminants in the water cycle of a highly urbanized and industrialized area of Italy. **Water Research**, 131, 287–298.

CASTRO, D. C. de C.; Rodrigues, R. S. S.; Filho, D. F. F. (2020). Escoamento superficial na área convergente aos lagos Bolonha e Água Preta em Belém e Ananindeua, Pará. **Research, Society and Development**.

CETESB - COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras - Água, Sedimento, Comunidades Aquáticas e Efluentes Líquidos**.

CHANG, H.-S.; CHOO, K.-H.; LEE, B.; CHOI, S.-J. The methods of identification, analysis, and removal of endocrine disrupting compounds (EDCs) in water. **Journal of hazardous materials**, v. 172, n. 1, p. 1-12, 15 dez 2009.

CHAVES, J. R. D., Teixeira, L. C. G. M., Mendonça, N. M., & Aquino, S. F. D. Investigação de cafeína, Genfibrozila, Bezafibrato, Metformina, Prometazina e Loratadina em águas de sistema de abastecimento público. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 26, p. 1143-1154, 2021.

CHAVES, J. R. **Ocorrência de fármacos em manancial de abastecimento e em água para consumo Humano: Complexo Bolonha. (2020)** Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Pará.

CHRISTOFFOLETI, P. J., López-Ovejero, R. F., Damin, V., Carvalho, S. D., & Nicolai, M. Comportamento dos herbicidas aplicados ao solo na cultura da cana-de-açúcar. **Piracicaba: CP**, v. 2, p. 72, 2009.

CLOUZOT, L., Marrot, B., Doumenq, P., & Roche, N. (2008). 17 α -Ethinylestradiol: An endocrine disrupter of great concern. Analytical methods and removal processes applied to water purification. A review. **Environmental Progress**, 27(3).

CORTEZ, F. S., Souza, L. da S., Guimarães, L. L., Almeida, J. E., Pusceddu, F. H., Maranhão, L. A., ... Pereira, C. D. S. (2018). Ecotoxicological effects of losartan on the brown mussel *Perna perna* and its occurrence in seawater from Santos Bay (Brazil). **Science of The Total Environment**, 637-638, 1363–1371.

CORTEZ, L.M., Marinov, D., Sanseverino, I., Cuenca, A. N., Niegowska, M., Rodriguez. E. P., Lettieri, T. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive. **JCR Technical Suport**. 2020

COSANPA. (1983). **Diagnóstico do estudo urbanístico de proteção sanitária dos lagos Bolonha e Água Preta** – Estudo da qualidade da proteção das águas. Belém: Companhia de Saneamento do Pará

COSANPA. **Projeto Executivo Para A Revitalização E Modernização Do Sistema Produtor Bolonha - Eta Bolonha E Ampliação Do Sistema De Reservação / Adução De Água De Ananindeua / Marituba (2019)**

COSTA B.K., Sato D.K. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 12-19, 2020.

CRAVO, M. S.; SMYTH, T. J. Manejo sustentado da fertilidade de um Latossolo da Amazônia Central sob cultivos sucessivos. **Revista brasileira de ciência do solo**, v. 21, p. 607-616, 1997.

DALTIN, D. Introdução e primeiros conceitos. Tensoativos: química, propriedades e aplicações. São Paulo: **Blucher**, 2011. Cap. 1, p. 1-44.

DANCEY, Christine & REIDY, John. (2006), **Estatística sem matemática para psicologia: Usando SPSS para Windows**. Porto Alegre, Artmed.

DANVE-SZATANEK, C., Aymard, M., Thouvenot, D., Morfin, F., Agius, G., Bertin, I., ... & Fleury, H. (2004). Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. **Journal of Clinical Microbiology**, 42(1), 242-249.

DE MIRANDA, M. V. T., Santos, M. D. L. S., Pereira, J. A. R., & Mesquita, K. F. C. Índices de qualidade da água da Ilha de Mosqueiro-PA. **DAE** 2016.

DE PAULA, W. X.; DENADAI, Â.M.L.; Santoro, M.M.; BRAGA, A.N.G.; SANTOS, R.A.S.; SINISTERRA, R.D. (2011). Supramolecular interactions between losartan and hydroxypropyl- β -CD: ESI mass-spectrometry, NMR techniques, phase solubility, isothermal titration calorimetry and anti-hypertensive studies. **International journal of pharmaceutics**, v. 404, n. 1-2, p. 116-123, 2011

DEMIRCAN, C., Cikriklar, H. I., Engindeniz, Z., Cebicci, H., Atar, N., Guler, V., Unlu, E.O. & Ozdemir, B. (2005). Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation. **Emergency medicine journal**, 22(6), 411-414.

DI BERNARDO, L.; SABOGAL PAZ, L. P. **Seleção de Tecnologias de Tratamento de Água**. 1ª Edição. v. 1. São Carlos: Editora LDiBe, 878 páginas, 2008.

DIAS, R. V. A. **Avaliação da Ocorrência de Microcontaminantes Emergentes em Sistemas de Abastecimento de Água e da Atividade Estrogênica do Etinilestradiol**. [s. l.], Dissertação de mestrado - Programa de Pós- Graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Universidade Federal de e Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

DINIZ, G. J. S.; **Ocorrência e remoção de fármacos no sistema de abastecimento de água da zona norte de Natal/RN**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.

DROLET B.A., Frommelt, P.C., Chamlin, S.L., Haggstrom, A, Bauman, N.M., Chiu, Y.E., Chun, R.H., Garzon, M.C., Holland, K.E., Liberman, L, MacLellan-Tobert, S., Mancini, A.J., Metry, D., Puttgen, K.B., Seefeldt, M., Sidbury, R., Ward, K.M., Blei, F., Baselga, E., Cassidy, L., Darrow, D.H., Joachim, S., Kwon, E.K., Martin, K., Perkins, J., Siegel, D.H., Boucek, R.J., Frieden, I.J. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. **Pediatrics**. 2013 Jan;131(1):128-40.

DRUGBANK. **banco de dados DrugBank**. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/>>.

DUARTE, ANTÔNIO ALS; AMORIM, M. T. Performance assessment of micropollutants removal from water using advanced oxidation processes. 2020.

ESCHER, M. A. S. et al. A problemática ambiental da contaminação dos recursos hídricos por fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais (Online)**, n. 51, p. 141-148, 2019.

FAJFR, M., Pliskova, L., Bolehovská, R., Uhlířová, Z., & Vrbacký, F. (2019). Herpes simplex virus resistant to acyclovir: A single-centre experience from the Czech Republic. **Journal of global antimicrobial resistance**, 19, 269-273.

FARRÉ, M. la, Pérez, S., Kantiani, L., & Barceló, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, 27(11), 991–1007

FAZOLO, A., Batista, L. F. A., Nonaka, F. M., Sanson, A. L., Alves, M. C. P., Afonso, R. J. D. C. F., & Aquino, S. F. D. (2021). Assessment of Conventional Full-Scale Treatment for the Removal of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals Present in the Tibagi River (Paraná State, Brazil). **Frontiers in Environmental Science**, p. 339, 2021.

FEENEY, M. E., Rowe, S. L., Mah, N. D., Barton, C. A., & Ran, R. (2018). Achieving ventricular rate control in patients taking chronic beta-blocker therapy. **The American journal of emergency medicine**, 36(1), 110-113.

FEKADU, G., Adamu, A., Gebre, M., Gamachu, B., Bekele, F., Abadiga, M., Mosisa, G., & Oluma, A. (2020). Magnitude and Determinants of Uncontrolled Blood Pressure Among Adult Hypertensive Patients on Follow-Up at Nekemte Referral Hospital, Western Ethiopia. **Integrated Blood Pressure Control**, 13, 49.

FELIPE, L. O.; DIAS, S. C. Surfactantes sintéticos e biossurfactantes: vantagens e desvantagens. **Química Nova da Escola**, v. 39, n. 03, p. 228-236, 2017.

FLORIPES, T. C., Aquino, S. F. D., Quaresma, A. D. V., Afonso, R. J. D. C. F., Chernicharo, C. A. D. L., & Souza, C. L. D. (2018). Ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em esgoto bruto e tratado na cidade de Belo Horizonte (MG). **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, 23(6), 1199-1211.

FROBERT E, Burrel S, Ducastelle-Lepretre S, Billaud G, Ader F, Casalegno JS, Nave V, Boutolleau D, Michallet M, Lina B, Morfin F. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. **Antiviral Res.** 2014 Nov;111:36-41.

GAFFNEY, V., Almeida, C. M., Rodrigues, A., Ferreira, E., Benoliel, M. J., & Cardoso, V. V. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. **Water research**, 72, 199-208.

GATIDOU, G., Thomaidis, N. S., Stasinakis, A. S., & Lekkas, T. D. Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1138, n. 1-2, p. 32-41, 2007.

GENTILI, F.G., Fick, J. Algal cultivation in urban wastewater: an efficient way to reduce pharmaceutical pollutants. **J Appl Phycol** 29, 255–262 (2017).

GIGER, W. (2008). Hydrophilic and amphiphilic water pollutants: using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393(1), 37–44.

GLASSMEYER, S.T.; Furlong, E.T.; Kolpin, D.W.; Batt, N.L.; Benson, Ro.; Boone, J. S.; Conerly, O.; Donohue, M.J.; King, D.N.; Kostich, M.S.; Mash, H.E.; Pfaller, S.L.; Schenck, K.M.; Simmons, J.E.; Varughese, E.A.; Vesper, S.J.; Villegas, E.N.; Wilson, V. S. Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States. **Science of the Total Environment**, v. 581, p. 909-922, 2017.

GODOY AA, Kummrow F, Pamplin PA. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment - A review. **Chemosphere.** 138. 281-291. 10.1016/j.chemosphere.2015.06.024.

GODOY AA, Kummrow F, Pamplin PA. Ecotoxicological evaluation of propranolol hydrochloride and losartan potassium to *Lemna minor* L. (1753) individually and in binary mixtures. **Ecotoxicology.** 2015 Jul;24(5):1112-23.

GONÇALVES, E. D., Santos, M. D. L. S., Soares, J. A. C., de Souza, P. H. N., Mourão, F. V., Castro, K. F., & de Sousa, A. C. S. R. Aplicação do Sistema de Informação Geográfica na Microbacia dos Lagos Bolonha e Água Preta (PA). **TROPICAL JOURNAL. Bol. Téc. Cient. Cepnor**, v. 15, n. 1, p. 43-50, 2015.

GONÇALVES, E. S. **Ocorrência e distribuição de fármacos, cafeína e bisfenol-A em alguns corpos hídricos do estado do Rio de Janeiro.** 2012. 197 f. Tese de Doutorado em Geociências, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

GRABICOVÁ, K., Grabic, R., Fedorova, G., Staňová, A. V., Bláha, M., Randák, T., ... & Žlábek, V. (2020). Water reuse and aquaculture: Pharmaceutical bioaccumulation by fish during tertiary treatment in a wastewater stabilization pond. *Environmental Pollution*, 267, 115593.

GREELEY, Z. W., Giannasca, N. J., Porter, M. J., & Margulies, B. J. (2020). Acyclovir, cidofovir, and amenamevir have additive antiviral effects on herpes simplex virus TYPE 1. **Antiviral Research**, 104754.

GROS, M., Petrović, M., Barceló, D., 2006. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. **Talanta**, v. 70, n. 4, p. 678-690, 2006.

GROS, M., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2012). Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, 1248, 104–121.

GU, H. (2016). Infected cell protein 0 functional domains and their coordination in herpes simplex virus replication. **World journal of virology**, 5(1), 1.

GU, Q., Burt, V. L., Dillon, C. F., & Yoon, S. (2012). Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. **Circulation**, 126(17), 2105-2114.

GUATEQUE-LONDOÑO, J. F., Serna-Galvis, E. A., Silva-Agredo, J., Ávila-Torres, Y., & Torres-Palma, R. A. (2020). Dataset on the degradation of losartan by TiO₂-photocatalysis and UVC/persulfate processes. Data in Brief, 105692.

GUO, X., Dong, C., Liu, Q., Zhu, X., Zuo, S., & Zhang, H. (2019). The sustained and targeted treatment of hemangiomas by propranolol-loaded CD133 aptamers conjugated liposomes-in-microspheres. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 114, 108823.

GUTIERREZ, C. B. B., Ribeiro, H. M. C., Morales, G. P., Gutierrez, D. M. G., SANTOS, L. D., & PAULA, M. D. (2017). Análise espaçotemporal do uso e cobertura do solo no interior da APA Belém e correlação com os parâmetros de água dos seus mananciais. **Rev Bras Geogra Física**, 10(1), 521-534.

GUTIERREZ, C. B. B., Ribeiro, H. M. C., Morales, G. P., Gutierrez, D. M. G., SANTOS, L. D., & PAULA, M. D. Análise espaço-temporal do uso e cobertura do solo no interior da APA Belém e correlação com os parâmetros de água dos seus mananciais. **Revista Brasileira de Geografia Física**, v. 10, n. 1, p. 521-534, 2017.

HABASHI JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. **Science**. 2006 Apr 7;312(5770):117-21.

HELLER, Léo; DE PÁDUA, Valter Lúcio. **Abastecimento de água para consumo humano**. Editora UFMG, 2006.

HERNANDO, M.D.; M. Mezcuca; A.R. Fernández-Alba; D. Barceló (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**. 69(2), 0–342.

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

HILLER JG, Cole SW, Crone EM, Byrne DJ, Shackelford DM, Pang JB, Henderson MA, Nightingale SS, Ho KM, Myles PS, Fox S, Riedel B, Sloan EK. Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. **Clin Cancer Res**. 2020 Apr 15;26(8):1803-1811.

HOCHREITER, M., Schmidt, T., Siegler, B. H., Sisic, L., Schmidt, K., Bruckner, T., Muller-Stich, B. P., Diener, M. K., Weigand, M. A., Buchler, M. W. & Busch, C. J. (2020). Diltiazem Prophylaxis for the Prevention of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Thoracoabdominal Esophagectomy: A Retrospective Cohort Study. **World Journal of Surgery**, 1-10.

HONG, S., JianCheng, H., JiaWen, W., ShuQin, Z., GuiLian, Z., HaiQin, W., Ru, Z., Zhen, G., HongWei, R. (2019). Losartan inhibits development of spontaneous recurrent seizures by preventing astrocyte activation and attenuating blood-brain barrier permeability following pilocarpine-induced status epilepticus. **Brain Research Bulletin**.

HUANG, J., Zimmerman, A. R., Chen, H., & Gao, B. (2020). Ball milled biochar effectively removes sulfamethoxazole and sulfapyridine antibiotics from water and wastewater. **Environmental Pollution**, 258, 113809.

HUERTA-FONTELA, M., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. **Water Research**, 45(3), 1432–1442.

INYANG, M., Gao, B., Zimmerman, A. Zhou, Y., Cao, X. Sorption and cosorption of lead and sulfapyridine on carbon nanotube-modified biochars. **Environ Sci Pollut Res** 22, 1868–1876 (2015)

JACKSON, S. L., Tong, X., Yin, X., George, M. G., & Ritchey, M. D. (2017). Emergency department, hospital inpatient, and mortality burden of atrial fibrillation in the United States, 2006 to 2014. **The American journal of cardiology**, 120(11), 1966-1973.

JAMES, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M., Abu-Raddad, L. J., Gottlieb, S. L., & Looker, K. J. (2020). Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. **Bulletin of the World Health Organization**, 98(5), 315.

JAMES, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., ... & Smith, S. C. (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth **Joint National Committee (JNC 8)**. *Jama*, 311(5), 507-520.

JANUARY, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Conti, J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. D., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C.M. & Murray, K. T. (2014). 2014

AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **Journal of the American College of Cardiology**, 64(21), e1-e76.

Ji, Y., Chen, S., Wang, Q., Xiang, B., Xu, Z., Zhong, L., Yang, K., Lu, G., & Qiu, L. (2018). Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. **Scientific reports**, 8(1), 1-7.

Ji, Y., Chen, S., Xiang, B., Yang, Y., Qil, L. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study. **Sci Rep** 7, 1503 (2017).

JÚNIOR, A. C. R. A. Indicadores de qualidade ambiental no lago Bolonha, parque estadual do Utinga, Belém-Pará. **Boletim Gaúcho de Geografia**, v. 42, n. 1, 2015.

KEITH, L. H. Recent advances in the identification and analysis of organic pollutants in water. **Life sciences**, v. 19, n. 11, p. 1631-1635, 1976.

KOMESLI, O. T., Muz, M., Ak, M. S., Bakırdere, S., & Gokcay, C. F. (2015). Occurrence, fate and removal of endocrine disrupting compounds (EDCs) in Turkish wastewater treatment plants. **Chemical Engineering Journal**, 277, 202–208.

KOMTCHOU, S., Dirany, A., Drogui, P., Robert, D., & Lafrance, P. (2017). Removal of atrazine and its by-products from water using electrochemical advanced oxidation processes. **Water Research**, 125, 91–103.

KOT-WASIK, Agata; JAKIMSKA, A.; ŚLIWKA-KASZYŃSKA, Magdalena. Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants. **Environmental monitoring and assessment**, v. 188, n. 12, p. 1-13, 2016.

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

LABORATÓRIO DE CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E ESPECTROMETRIA DE MASSAS - UFOP - LABMASSAS/UFOP. **Análise de Fármacos em Amostras por LCMS/ MS de Amostras de Água Projeto Funasa/UFOP/ 135 UFG/UTFPR/UFPA/UFRN**. 2019a

LABORATÓRIO DE CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E ESPECTROMETRIA DE MASSAS - UFOP - LABMASSAS/UFOP. **Análise de Microcontaminantes e Fármacos em Amostras por GCMS de Amostras de Água - Projeto Funasa/UFOP/UFG/UTFPR/UFPA/ UFRN**. 2019b

LANÇAS, Fernando M. et al. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”. **Scientia chromatographica**, v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009.

LAPWORTH, D. J., Das, P., Shaw, A., Mukherjee, A., Civil, W., Petersen, J. O., ... MacDonald, A. M. (2018). Deep urban groundwater vulnerability in India revealed

through the use of emerging organic contaminants and residence time tracers. **Environmental Pollution**, 240, 938–949.

LÉAUTE-LABRÈZE, C., Boccara, O., Degrugillier-Chopin, C., Mazereeuw-Hautier, J., Prey, S., Lebbé, G., Gautier, S., Ortis, V., Lafon, M., Montagne, A., Delarue, A., Voisard, J. (2016). Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. **PEDIATRICS**. 138. e20160353-e20160353. 10.1542/peds.2016-0353.

LIMA, C. C., Benjamim, S. C. C., & Santos, R. F. S. D. (2017). Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, 105-113.

LIN, D. et al. Screening of Pharmaceuticals in San Francisco Bay Wastewater. **Regional Monitoring Program for Water Quality in San Francisco Bay**, n. 910, out. 2018.

LIU, J. et al. Investigation of pharmaceutically active compounds in an urban receiving water: Occurrence, fate and environmental risk assessment. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 154, p. 214–220, 2018.

LOMBA, L., Lapeña, D., Ros, N., Aso, E., Cannavò, M., Errazquin, D., & Giner, B. (2020). Ecotoxicological study of six drugs in *Aliivibrio fischeri*, *Daphnia magna* and *Raphidocelis subcapitata*. **Environmental Science and Pollution Research**.

LONG, B., Robertson, J., Koyfman, A., Maliel, K., & Warix, J. R. (2018). Emergency medicine considerations in atrial fibrillation. **The American journal of emergency medicine**, 36(6), 1070-1078.

LUO, Yunlong et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the total environment**, v. 473, p. 619-641, 2014.

MAGNÉR, Jörgen; FILIPOVIC, Marko; ALSBERG, Tomas. Application of a novel solid-phase-extraction sampler and ultra-performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for determination of pharmaceutical residues in surface sea water. **Chemosphere**, v. 80, n. 11, p. 1255-1260, 2010.

MARÔCO, J. **Análise Estatística com o SPSS Statistics**. 7a ed. Pêro Pinheiro: Report Number, 2018.

MILH, H., Schoenaers, B., Stesmans, A., Cabooter, D., & Dewil, R. (2019). Degradation of sulfamethoxazole by heat-activated persulfate oxidation: elucidation of the degradation mechanism and influence of process parameters. **Chemical Engineering Journal**, 122234.

MIZUKAWA, A. **Avaliação de contaminantes emergentes na água e sedimento na Bacia do Alto Iguaçu/PR**. [s.l.] Tese de doutorado - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

MOHAMMAD, M. B., Zhou, J. L., Ngo, H. H., & Guo, W. (2015). Adsorptive removal of antibiotics from water and wastewater: Progress and challenges. **Science of The Total Environment**, 532, 112–126.

MONTAGNER, c. C.; vidal, c.; acayaba, r. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Quim. Nova**, v. 40, n. 9, p. 1094–1110, 2017.

MORENO-GONZÁLEZ, R., Rodriguez-Mozaz, S., Gros, M., Barceló, D., & León, V. M. (2015). Seasonal distribution of pharmaceuticals in marine water and sediment from a mediterranean coastal lagoon (SE Spain). **Environmental Research**, 138, 326–344.

MOURE, Z., Lara, N., Marín, M., Sola-Campoy, P. J., Bautista, V., Gómez-Bertomeu, F., ... Oteo-Iglesias, J. (2020). Interregional spread in Spain of linezolid-resistant *Enterococcus* spp. isolates carrying the *optrA* and *poxtA* genes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 105977.

MURPHY, S.L., Xu, M. D. J., Kochanek, D. K., & Arias, E. (2018). Mortality in the United States, 2017 Key findings Data from the National Vital Statistics System. **NCHS data brief**, 328.

NICHOLSON, J., Czosnowski, Q., Flack, T., Pang, P. S., & Billups, K. (2020). Hemodynamic comparison of intravenous push diltiazem versus metoprolol for atrial fibrillation rate control. **The American Journal of Emergency Medicine**.

NÖDLER, K., Licha, T., Bester, K., & Sauter, M. (2010). Development of a multi-residue analytical method, based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry, for the simultaneous determination of 46 micro-contaminants in aqueous samples. **Journal of Chromatography A**, 1217(42), 6511–6521

OLIVEIRA, G. M. T, S.; Oliveira, E. S.; Santos, M. de L. S., Melo, N. F. A. C. de.; Krag, M. N.. (2018). Concentrações de metais pesados nos sedimentos do lago Água Preta (Pará, Brasil). **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, 23(3), 599-605

OSORIO, V., Larrañaga, A., Aceña, J., Pérez, S., & Barceló, D. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. **Science of the Total Environment**, v. 540, p. 267-277, 2016.

OSWALDO CRUZ. **Manual farmacêutico** 2018/2019.

PADIAL, L. R., Baron-Esquivias, G., Madrid, A. H., Martín, D. M., Pallares-Carratala, V., & de la Sierra, A. (2016). Clinical experience with diltiazem in the treatment of cardiovascular diseases. **Cardiology and therapy**, 5(1), 75-82.

PAI, C.-W., Leong, D., Chen, C.-Y., & Wang, G.-S. (2020). Occurrences of pharmaceuticals and personal care products in the drinking water of Taiwan and their removal in conventional water treatment processes. **Chemosphere**, 127002.

PAILLER, J.-Y. Krein, A., Pfister, L., Hoffmann, L., & Guignard, C. Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. **Science of the total Environment**, v. 407, n. 16, p. 4736-4743, 2009.

Paiva, R. S., Eskinazi-Leça, E., de Oliveira Passavante, J. Z., da Silva, M. D. G. G., & de Melo, N. F. A. C. Considerações ecológicas sobre o fitoplâncton da baía do Guajará e foz

do rio Guamá (Pará, Brasil). **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi-Ciências naturais**, v. 1, n. 2, p. 133-146, 2006.

PARÁ. **Secretaria de Estado de Meio Ambiente**. Resumo Executivo do Plano de Manejo do Parque Estadual do Utinga / Secretaria de Estado de Meio Ambiente. Belém: SEMA; Belém, 2013.

PARÁ. **Decreto Estadual nº 1551, de 3 de maio de 1993. Dispõe sobre a Implantação da Área de Proteção Ambiental dos Mananciais de Abastecimento de Água de Belém - APA Belém.**, 1993. Disponível em: https://documentacao.socioambiental.org/ato_normativo/UC/5129_20200928_201835.pdf. Acesso em 19/10/2020.

PARÁ. **Decreto Estadual nº 1552, de 3 de maio de 1993. Dispõe sobre a Criação do Parque Ambiental de Belém e dá outras providências.**, 1993. Disponível em : <https://ideflorbio.pa.gov.br/wp-content/uploads/2015/10/1993-Decreto-Estadual-1552-1993-Cria-Parque-Ambiental-de-Bel%C3%A9m.pdf>: Acesso em 19/10/2020.

PARÁ. **DECRETO Nº 1.329, de 2 de outubro de 2008. Altera o Decreto Estadual nº 1.551, de 3 de maio de 1993, que dispõe sobre a Implantação da Área de Proteção Ambiental dos Mananciais de Abastecimento de Água de Belém - APA Belém, e dá outras providências.** Disponível em: https://documentacao.socioambiental.org/ato_normativo/UC/41_20100623_160743.pdf. Acesso em 19/10/2020.

PARÁ. **DECRETO Nº 1.330, de 2 de outubro de 2008. Altera o Decreto Estadual nº 1.552, de 3 de maio de 1993. Dispõe sobre a Criação do Parque Ambiental de Belém e dá outras providências.** 2008. Disponível em : <http://ideflorbio.pa.gov.br/wp-content/uploads/2015/10/2008-Decreto-Estadual-1330-08-Renomeia-para-PEUt-e-insere-no-SNUC.png> Acesso em 19/10/2020

PARLAMENTO EUROPEU. Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de agosto de 2013. Altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água. Jornal Oficial da União Europeia, 2013. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=IT> >. Acesso em: 26/ 10/ 2020.

PEDRALLI, Gilberto Macrófitas Aquáticas Como Bioindicadoras Da Qualidade Da Água: Alternativas Para Usos Múltiplos De Reservatórios. *In*: THOMAZ, Sidinei Magela; BINI, Luis Mauricio (Org.). **Ecologia e Manejo de Macrófitas Aquáticas**. Maringá: EDUEM, 2003. p. 171- 189

PEREIRA, A. R. F.; Aun, M. V.; Kelmann, N. C. P., Motta, A. A., Kalil, J., Giavina-Bianchi, P. (2020). Perda da tolerância 5 dias após suspensão de sulfonamida introduzida através de dessensibilização por reação tardia. **Einstein (São Paulo)**, 18, eRC5002. Epub 25 de novembro de 2019

Pereira, C. D. S., Maranhão, L. A., Cortez, F. S., Pusceddu, F. H., Santos, A. R., Ribeiro, D. A., ... & Guimarães, L. L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment**, v. 548, p. 148-154, 2016.

PEREIRA, E. L., & Oliveira, A. F. A. (2016). A produção de antibióticos por processos fermentativos aeróbios. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 14(2), 1058-1078.

PEREIRA, R. D. O. **Formação de subprodutos do estrona e 17 β -estradiol na oxidação utilizando cloro e ozônio em água**. [s.l.] Tese de doutorado - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

PESCARA, Igor Cardoso. [s.l.] **Ocorrência e remoção de contaminantes emergentes por tratamentos convencionais de água e esgoto**. Tese de Doutorado Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2014.

PETROVIĆ, M., Škrbić, B., Živančev, J., Ferrando-Climent, L., & Barcelo, D. (2014). Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia. **Science of The Total Environment**, 468-469, 415–428. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.08.079

Plano Diretor do Sistejma de Abasstecimento de Água da Região Metropolitana de Belém. Belém, Universidade Federal do Pará- UFPA, Companhia de Saneamento do Pará, 2006.

PON, G., Pelsue, B., & Gulbis, B. (2020). Improving appropriate dosing of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or flutter with rapid ventricular response in the emergency department. **Journal of Emergency Nursing**, 46(2), 246-253.

PRÉVOST, M., Plamondon, A.P., Belleau, P. 1999. Effects of drainage of a forested peatland on water quality and quantity. **Journal of Hydrology**, 214.130-143

QIANG, Zhimin; ADAMS, Craig. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pKa) for human and veterinary antibiotics. **Water research**, v. 38, n. 12, p. 2874-2890, 2004.

QUARESMA, A. DE V. **Monitoramento de Microcontaminantes Orgânicos por Métodos Cromatográficos Acoplados à Espectrometria de Massa e Elementos Inorgânicos por Fluorescência de Raios – X por Reflexão Total nas Águas da Bacia do Rio Doce**. [s.l.] Dissertação de mestrado - Programa de Pós- Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2014.

QUEIROZ, F. B., Brandt, E. M. F., Aquino, S. F., Chernicharo, C. A. L., & Afonso, R. J. C. F. (2012). Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times. **Water Science and Technology**, 66(12), 2562–2569.

REIS, E. O., Foureaux, A. F. S., Rodrigues, J. S., Moreira, V. R., Lebron, Y. A., Santos, L. V., ... & Lange, L. C. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. **Environmental Pollution**, v. 250, p. 773-781, 2019.

RIGOBELLO, E. S. et al. Removal of diclofenac by conventional drinking water treatment processes and granular activated carbon filtration. **Chemosphere**, v. 92, n. 2, p. 184–191, 2013.

ROBLES-VERA, I., Toral, M., de la Visitación, N., Sánchez, M., Gómez-Guzmán, M., Muñoz, R., Algieri, F., Vezza, T., Jiménez, R., Gálvez, J., Romer, M., Redondo, J. M. & Romero, M. (2020). Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. **British Journal of Pharmacology**, 177(9), 2006-2023.

RODIL, R., Quintana, J. B., Concha-Graña, E., López-Mahía, P., Muniategui-Lorenzo, S., & Prada-Rodríguez, D. (2012). Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). **Chemosphere**, 86(10), 1040–1049.

RODRIGUES, M. I.; IEMMA, A. F. **Planejamento de Experimentos e Otimização de Processos**. 3a ed. Campinas: Cárita Editora, 2014.

SALAMA, Z. A., Sadek, A., Abdelhady, A. M., Darweesh, S. K., Morsy, S. A., & Esmat, G. (2016). Losartan may inhibit the progression of liver fibrosis in chronic HCV patients. **Hepatobiliary surgery and nutrition**, 5(3), 249.

SÁNCHEZ, Pedro. Suelos del Trópico: características y manejo. **Dirección de Información Pública y Comunicaciones del Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura**. 660p, 1981.

SANSON, A. L. **Estudo da Extração e Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Simultânea de Microcontaminantes Orgânicos em Água Superficial por GC-MS e Métodos Quimiométricos**. [s.l.] Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Ouro Preto, 2012.

SANSON, A. L. et al. Equipamento de baixo custo para extração em fase sólida em amostras aquosas de grande volume utilizando pressão positiva de N₂. **Quim. Nova**, v. 37, n. 1, p. 150–152, 2014.

SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). **Environment International**, v. 33, n. 4, p. 596-601, 2007.

SANTOS, M. D. L. S., Bordalo, A. O., Pereira, J. A. R., Chira, P. A., Alves, I. C. C., & Sodré, S. S. V. (2014). Influência da expansão urbana na qualidade da água em reservatório da região Amazônica (Belém, Pará). **Boletim Técnico Científico do CEPNOR**, 13(1), 15-22.

SANTOS, M. DE L. S. et al. Influência da expansão urbana na qualidade da água em reservatório da região Amazônica (Belém, Pará). **Tropical journal of Fisheries and Aquatic Sciences**, v. 13, n. 1, p. 15–22, 2013.

SANTOS, Patrícia & Silva, Gedaias & Coêlho, Thaís & Oliveira, Raniele & Neto, Manoel. (2020). Análise farmacoeconômica dos antimicrobianos na unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. **Research, Society and Development**. 9. 104953179. 10.33448/rsd-v9i5.3179.

SANTOS, U. M.; RIBEIRO, M. N. G. A Hidroquímica do Solimões. *Acta Amazônica*. v.18, n.3-4, p.145-172, 1988.

SARGANAS, G., Knopf, H., Grams, D., & Neuhauser, H. K. (2016). Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among adults with hypertension in Germany. **American journal of hypertension**, 29(1), 104-113.

SAVIN, M., Bierbaum, G., Hammerl, J. A., Heinemann, C., Parcina, M., Sib, E., ... Kreyenschmidt, J. (2020). Antibiotic-resistant bacteria and antimicrobial residues in wastewater and process water from German pig slaughterhouses and their receiving municipal wastewater treatment plants. **Science of The Total Environment**, 138788.

SELLERS, S. L., Milad, N., Chan, R., Mielnik, M., Jermilova, U., Huang, P. L., Crom, R., Hirota, J. A., Hogg, J. C., Sandor, G. G., Breemen, C. V., Esfandiarei, M., Seidman, M. A. & Van Breemen, C. (2018). Inhibition of Marfan Syndrome Aortic Root Dilatation by Losartan: Role of Angiotensin II Receptor Type 1–Independent Activation of Endothelial Function. **The American Journal of Pathology**, **188**(3), 574-585.

SHIHOMATSU, H. M., MARTINS, E. A., COTRIM, M. E., LEBRE, D. T., & PIRES, M. A. Avaliação da ocorrência de fármacos nas águas de represas do estado de São Paulo, SP, Brasil. 2015

SILVA, Carla Grazieli Azevedo da; COLLINS, Carol H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

Silva, G. M., Gomes, A. L., da Silva Cunha, C. J., da Costa Tavares, V. B., Pinheiro, S. C. C., & de Sousa, E. B. Caracterização de *Nostoc* sp. LBALBR-2 (Cianobactéria) isolada das raízes de macrófitas do reservatório Bolonha (Belém-Pará) sob diferentes condições de temperatura, luz e umidade. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 4, p. 4242-4256, 2020.

Silva, G. R. D., Silva Jr, M. L. D., & Melo, V. S. D. Efeitos de diferentes usos da terra sobre as características químicas de um latossolo amarelo do Estado do Pará. **Acta Amazonica**, v. 36, n. 2, p. 151-157, 2006.

Silva, J. P., Mesquita, K. F. C., Pereira, J. A. R., de Sousa, R. R., Varela, A. W. P., Sousa, P. H. C., ... & Santos, M. D. L. S. Índices de qualidade da água no sistema de captação de água da região amazônica (Brasil). **Scientia Plena**, v. 15, n. 12, 2019.

SILVA, Jaqueline Portal et al. Índices de qualidade da água no sistema de captação de água da região amazônica (Brasil). **Scientia Plena**, v. 15, n. 12, 2020.

SILVA, L. R. D., & Ferreira, M. (2003). Estudo do coeficiente de partição octanol-água de bifenilas policloradas (PCBs) utilizando parâmetros topológicos. **Química Nova**, **26**(3), 312-318.

SILVA, L., Morales, G., & Lima, A. M. Avaliação da qualidade das águas superficiais dos mananciais do Utinga e dos rios Guamá e Aurá, Belém, Pará. **Enciclopédia Biosfera**, v. 10, n. 18, 2014.

SILVA, R. M. D., & Caetano, R. (2016). Custos da assistência farmacêutica pública frente ao Programa Farmácia Popular. **Revista de Saúde Pública**, **50**, 74.

SILVA, R. M. D., Chaves, G. C., Chaves, L. A., Campos, M. R., Luiza, V. L., Bertoldi, A. D., Ross- Degnan, D. & Emmerick, I. C. M. (2017). Farmácia Popular Program: pharmaceutical market analysis of antihypertensive acting on the renin-angiotensin system medicines. **Ciência & Saúde Coletiva**, **22**, 2501-2512.

SINGH, M. N., & Lacro, R. V. (2016). Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications. **Canadian Journal of Cardiology**, 32(1), 66–77.

Sousa, E. B., dos Santos Pinto, S. L., Gomes, A. L., da Silva Cunha, C. J., da Costa Tavares, V. B., & Pinheiro, S. C. C. Composição, riqueza e índices ecológicos do fitoplâncton do lago Bolonha (Belém, Pará). **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 4, p. 3263-3275, 2020.

SOUZA, A. G. R. D. **Ocorrência de fármacos e compostos desreguladores endócrinos na água tratada da ETA Jiqui, Natal/RN**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.

SOUZA, A. G. R. DE. **Ocorrência de fármacos e compostos desreguladores endócrinos na água tratada da ETA Jiqui, Natal / RN**. [s.l.] Departamento de Engenharia Civil, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

SOUZA, C. B. G. Conflitos territoriais na gestão de parques urbanos na Amazônia: O caso do Parque Estadual do Utinga–Belém/PA/Territorial conflicts in the management of urban parks in the Amazon: The case of Utinga State Park-Belém/PA. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 1377-1394, 2020.

STACKELBERG, P. E., Gibs, J., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Zaugg, S. D., & Lippincott, R. L. (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. **Science of The Total Environment**, 377(2-3), 255–272.

STEINKEY D, Lari E, Woodman SG, Steinkey R, Luong KH, Wong CS, Pyle GG. The effects of diltiazem on growth, reproduction, energy reserves, and calcium-dependent physiology in *Daphnia magna*. **Chemosphere**. 2019 Oct;232:424-429.

STUMPF, M. et al. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1–2, p. 135–141, 1999.

TAK, S., Tiwari, A., & Vellanki, B. P. (2020). Identification of emerging contaminants and their transformation products in a moving bed biofilm reactor (MBBR)–based drinking water treatment plant around River Yamuna in India. **Environmental Monitoring and Assessment**, 192(6).

TCHEKALAROVA, J. D., Ivanova, N. M., Pechlivanova, D. M., Atanasova, D., Lazarov, N., Kortenska, L., Mitreva, R., Lozanov, V., Stoynev, A. (2014). Antiepileptogenic and neuroprotective effects of losartan in kainate model of temporal lobe epilepsy. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 127, 27–36.

TIAN, Y., Gao, B., Morales, V. L., Chen, H., Wang, Y., & Li, H. (2013). Removal of sulfamethoxazole and sulfapyridine by carbon nanotubes in fixed-bed columns. **Chemosphere**, 90(10), 2597–2605.

TORNHEIM, J. A., Intini, E., Gupta, A., & Udwadia, Z. F. (2020). Clinical features associated with linezolid resistance among multidrug resistant tuberculosis patients at a tertiary care hospital in Mumbai, India. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, 20, 100175.

TOSCO, P., Rolando, B., Fruttero, R., Henchoz, Y., Martel, S., Carrupt, P.-A., & Gasco, A. (2008). Physicochemical Profiling of Sartans: A Detailed Study of Ionization Constants and Distribution Coefficients. **Helvetica Chimica Acta**, 91(3), 468–482.

USEPA – **Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos**. (2010) Endocrine Disruptor Screening Program: second list of chemicals for tier 1 screening.

VARIANI, G. C. C. R., Palludo, A. G., Pensin, N. R., Hahn, C. F. P., & Boleta-Ceranto, D. D. C. F. (2017). Avaliação Do Efeito De Pomada De Própolis Para Tratamento De Herpes Labial Recorrente—Um Estudo Piloto. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, 21(1).

VASCONCELOS, V. M. M.; SOUZA, C. F. Caracterização dos parâmetros de qualidade da água do manancial Utinga, Belém, PA, Brasil. **Ambiente & Água-An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v. 6, n. 2, p. 605-624, 2011.

VELOSO, T. P. **Avaliação de Perdas de Água do Sistema de Abastecimento de Água da COSANPA, na Região Metropolitana de Belém-PA**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

VERLICCHI, P., Al Aukidy, M., & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. **Science of The Total Environment**, 429, 123–155

VIANNA, Marcos Rocha. **Hidráulica aplicada as estações de tratamento de água**. 5ª Edição. Imprimatur. 618p, 2014.

VIANNA, Marcos Rocha; ROSA, Deyvid Wavel Barreto. I-024-utilização de perfis do tipo creager em estações de tratamento de água: aplicações práticas, 2012.

VIEIRA, S. **Bioestatística**. 4a ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2018.

VIENO, N. M., Härkki, H., Tuhkanen, T., & Kronberg, L. (2007). Occurrence of Pharmaceuticals in River Water and Their Elimination in a Pilot-Scale Drinking Water Treatment Plant. **Environmental Science & Technology**, 41(14), 5077–5084.

VON SPERLING, Marcos. **Introdução a qualidade das águas e tratamento de esgotos**. 4ª Edição - Belo Horizonte: Editora UFMG, 2014.

WALD, A. Genital HSV-1 infections. **Sexually transmitted infections**, v. 82, n. 3, p. 189-190, 2006.

WEE, Sze Yee; ARIS, Ahmad Zaharin. Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. **Environment international**, v. 106, p. 207-233, 2017.

World Health Organization (2019). **WHO Model List of Essential Medicines**, 21th list (2019).

WU, D., Sui, Q., Yu, X., Zhao, W., Li, Q., Fatta-Kassinos, D., & Lyu, S. (2020). Identification of indicator PPCPs in landfill leachates and livestock wastewaters using

multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development and application in Yangtze River Delta, China. **Science of The Total Environment**, 141653.

XU, J., Murphy, S. L., Kochanek, K. D., Bastian, B., & Arias, E. (2018). **Deaths: final data for 2016**.

YAN, C., Yang, Y., Zhou, J., Liu, M., Nie, M., Shi, H., & Gu, L. Antibiotics in the surface water of the Yangtze Estuary: occurrence, distribution and risk assessment. **Environmental pollution**, v. 175, p. 22-29, 2013.

YAO Y, Zhang Y, Gao B, Chen R, Wu F. Removal of sulfamethoxazole (SMX) and sulfapyridine (SPY) from aqueous solutions by biochars derived from anaerobically digested bagasse. **Environ Sci Pollut Res Int**. 2018 Sep;25(26):25659-25667.

YOON, S., Kim, Y. B., Seo, K. W., Ha, J. S., Noh, E. B., & Lee, Y. J. (2020). Characteristics of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* isolates from broiler breeder farms. *Poultry Science*.

ZHENG, B., Fang, Q. Q., Wang, X. F., Shi, B. H., Zhao, W. Y., Chen, C. Y., Zhang, M., Zhang, L., Hu, Y., Shi, P., Ma, L., & Tan, W. (2019). The effect of topical ramipril and losartan cream in inhibiting scar formation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 118, 109394.

ZHENG, S., Qiu, X., Chen, B., Yu, X., Liu, Z., Zhong, G., Li, H., Chen, M., Sun, G., Huang, H., Yu, W., Freestone, D. (2011). Antibiotics pollution in Jiulong River estuary: Source, distribution and bacterial resistance. **Chemosphere**, 84(11), 1677–1685.

ZHOU, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M. J., ... & Taddei, C. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. **The Lancet**, 389(10064), 37-55.

ZHOU, S., Ko, T.-P., Huang, J.-W., Liu, W., Zheng, Y., Wu, S., Wang, Q., Xie, Z., Liu, Z., Chen, C., Guo, R.-T. (2020). Structure of a gut microbial diltiazem-metabolizing enzyme suggests possible substrate binding mode. **Biochemical and Biophysical Research**