

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS  
ENGENHARIA AMBIENTAL

ANA FLÁVIA CEZARIO DE OLIVEIRA

Avaliação da produção de metano em reator anaeróbio em batelada com esgoto sanitário e  
micropoluentes propranolol e ibuprofeno

São Carlos, SP  
2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS  
ENGENHARIA AMBIENTAL

AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO DE METANO EM REATOR ANAERÓBIO EM  
BATELADA COM ESGOTO SANITÁRIO E MICROPOLUENTES PROPRANOLOL E  
IBUPROFENO

Aluna: Ana Flávia Cezario de Oliveira  
Co-orientadora: Dra. Caroline Fabiane Granatto  
Orientadora: Profa Dra Maria Bernadete Amâncio Varesche

Monografia apresentada ao curso de  
graduação em Engenharia Ambiental  
da Escola de Engenharia de São  
Carlos da Universidade de São Paulo

São Carlos, SP  
2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,  
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS  
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

C532a      Cezario de Oliveira, Ana Flavia  
                 Avaliação da produção de metano em reator  
                 anaeróbio em batelada com esgoto sanitário e  
                 micropoluentes propranolol e ibuprofeno / Ana Flavia  
                 Cezario de Oliveira; orientadora Maria Bernadete  
                 Amâncio Varesche; coorientadora Caroline Fabiane  
                 Granatto. São Carlos, 2022.

Monografia (Graduação em Engenharia Ambiental) --  
Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de  
São Paulo, 2022.

1. ibuprofeno. 2. propranolol. 3. fármaco. 4.  
recalcitrante. 5. degradação anaeróbia. 6.  
micropoluente. I. Título.

Eduardo Graziosi Silva - CRB - 8/8907

# FOLHA DE JULGAMENTO

---

Candidato(a): Ana Flavia Cezario de Oliveira

Data da Defesa: 24/11/2022

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Maria Bernadete Amâncio Varesche Silva  
(Orientador(a))

Franciele Pereira Camargo

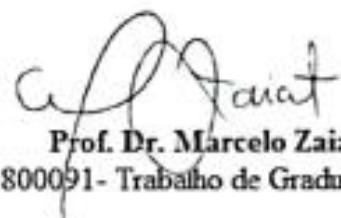
Caroline Varella Rodrigues

Resultado:

Aprovada

Aprovada

Aprovada



Prof. Dr. Marcelo Zaiat

Coordenador da Disciplina 1800091- Trabalho de Graduação

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo seu infinito amor, por sempre estar presente me abençoando e guiando meus passos, para que eu conseguisse alcançar meus objetivos e realizar meus sonhos. Também à Nossa Senhora, minha mãe que sempre passou à frente com seu manto sagrado, intercedendo pela minha vida pessoal e profissional.

Aos meus pais Claudinei e Gislaine por serem minha base, estarem sempre presentes e fazendo de tudo e me proporcionando o melhor possível com todo esforço e amor para que eu tivesse todo conforto e agarrar oportunidades para chegar aonde estou hoje. Por acreditarem e apostarem todas as fichas em mim com todo amor e carinho. E à minha família, avós, tios, primos e parentes.

À professora Dra. Maria Bernadete Amâncio Varesche, pela oportunidade de realizar a pesquisa, por toda dedicação ao me orientar e me auxiliar, contribuindo com minha evolução profissional. Por ter visto potencial em mim e confiar no meu trabalho.

À Dra. Caroline Fabiane Granatto, por toda sua dedicação e paciência ao me ensinar e orientar na realização dos experimentos e análises em laboratório. Seu apoio, incentivo e conselhos foram extremamente importantes.

À Jennifer por trabalhar junto comigo em toda a pesquisa, por todo apoio no laboratório, ajuda ao reservar horários no GC, conversas, conselhos e orações e pela construção da nossa amizade.

Aos demais colegas, parceiros e profissionais do laboratório que sempre estavam dispostos a me auxiliar.

À melhor turma da ambiental, a 018, por todos os momentos tanto dentro quanto fora da graduação, por me fazerem conhecer uma segunda São Carlos e viver os inesquecíveis 5 anos da minha vida. Em especial às minhas amigas que são como minhas irmãs, Isabella, Ana Luiza, Laura e Catarina, que estiveram comigo em todos os momentos, me dando apoio e incentivo em todas minhas decisões, me acolhendo na “República Então”, compartilhando a vida e me fazendo me sentir extremamente amada desde o primeiro dia de aula de 2018.

A todos meus amigos e colegas de trabalho das extracurriculares SEA e ENGAJ, por tantas experiências e aprendizados.

Aos meus amigos dos grupos de jovens JUCRISC e JS, que acompanharam minha trajetória e sempre torceram, deram apoio e rezaram por mim e meus objetivos e sonhos.

À E-Agua pela oportunidade de trabalhar na área saneamento, contribuindo com minha formação como Engenheira Ambiental e crescimento pessoal e profissional.

À Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, todos os docentes da Graduação de Engenharia Ambiental e Laboratório de Processos Biológicos (LPB).

E por fim, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de iniciação científica concedida que originou o presente trabalho de graduação.

Meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

Os fármacos propranolol (PRO) e ibuprofeno (IBU), micropoluentes emergentes e recalcitrantes presentes em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE), foram identificados em diversos compartimentos ambientais, sendo sua presença responsável por causar graves alterações à biota aquática. Para tanto, foi avaliado, em reatores em batelada, o potencial metanogênico ( $P$ ) de lodo granular submetido a diferentes concentrações (0,1;1,0 e 3,0 mg. L<sup>-1</sup>) de PRO e IBU com esgoto sanitário. Observou-se valores maiores de  $P$  (produção de CH<sub>4</sub>) para 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup> e 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> em relação àqueles do ensaio controle (sem a presença dos fármacos, somente com esgoto sanitário), sendo de 3.039±190 μmolCH<sub>4</sub>, 14.2847±849 μmolCH<sub>4</sub> e 406±7,90 μmolCH<sub>4</sub>, respectivamente. Além disso, obteve-se remoção de matéria orgânica de 89±0,13% (517±16 mg.L<sup>-1</sup> inicial), 85±0,14% (550±33,72 mg.L<sup>-1</sup> inicial), 75±1,8% (356±8,60 mg.L<sup>-1</sup> inicial), 91±0,06% (843±172,12 mg.L<sup>-1</sup> inicial), 88±1% (619±50 mg.L<sup>-1</sup> inicial), 62±0,2% (289±18,5 mg.L<sup>-1</sup> inicial) e 92 ±0,1% (593±123,5 mg.L<sup>-1</sup> inicial), para a condição controle, 0,1 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup>, 1,0 mgIBU.L<sup>-1</sup> e 3,0 mgIBU.L<sup>-1</sup>, respectivamente. Portanto, sob tais condições experimentais não ocorreu inibição da produção de metano e da remoção de matéria orgânica na presença dos fármacos PRO e IBU. Porém, o aumento da concentração em até 1,0 mg. L<sup>-1</sup> de PRO favoreceu a produção de metano, enquanto o aumento da concentração de IBU não favoreceu a produção de metano, devido à sua estrutura, IBU contém ácido carboxílico, o que o torna mais resistente à degradação.

**Palavras-chaves:** ibuprofeno, propranolol, fármaco, recalcitrante, degradação anaeróbia, micropoluente.

## ABSTRACT

The drugs propranolol (PRO) and ibuprofen (IBU) are emerging and recalcitrant compounds in Sewage Treatment Plants (ETE), they have been identified in several environmental compartments, and cause serious alterations to the aquatic biota. Therefore, the methanogenic potential (P) of granular sludge subjected to different concentrations (0.1; 1.0 and 3.0 mg.L<sup>-1</sup>) of PRO and IBU with sanitary sewage was evaluated in batch reactors. Higher values of P (CH<sub>4</sub> production) were observed for 0.1 mgIBU.L<sup>-1</sup> and 1.0 mgPRO.L<sup>-1</sup> compared to those of the control assay (without the presence of drugs, only with sewage), being of 3,039±190 µmolCH<sub>4</sub>, 14,2847±849 µmolCH<sub>4</sub> and 406±7.90 µmolCH<sub>4</sub>, respectively. In addition, a removal of organic matter of 89±0.13% (517±16 mg.L<sup>-1</sup> initial), 85±0.14% (550±33.72 mg.L<sup>-1</sup> initial), 75 was obtained ±1.8% (356±8.60mg.L<sup>-1</sup> initial), 91±0.06% (843±172.12 mg.L<sup>-1</sup> initial), 88±1% (619±50 mg.L<sup>-1</sup> initial), 62±0.2% (289±18.5 mg.L<sup>-1</sup> initial) and 92 ±0.1% (593±123.5 mg.L<sup>-1</sup> initial), for the control condition, 0 0.1 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 1.0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 3.0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 0.1 mgIBU.L<sup>-1</sup>, 1.0 mgIBU.L<sup>-1</sup> and 3.0 mgIBU.L<sup>-1</sup>, respectively. Therefore, under these experimental conditions there was no inhibition of methane production and removal of organic matter in the presence of PRO and IBU. However, increasing the concentration by up to 1,0 mg.L<sup>-1</sup> from PRO favored methane production, while the increase in IBU concentration did not favor methane production, due to this structure, IBU contains carboxylic acid, which makes it more resistant to reduction.

**Keywords:** anaerobic degradation, drug, ibuprofen, micro pollutant, propranolol, recalcitrant.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 3-1- Estrutura molecular Propranolol.	21
Figura 3-2-Estrutura molecular do Ibuprofeno.	21
Figura 4-1-Fluxograma operacional dos reatores em bateladas.	28
Figura 5-1- Produção acumulada de metano para os ensaios contendo Propranolol.	32
Figura 5-2- Produção acumulada de metano para os ensaios contendo Ibuprofeno.	36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1- Concentrações médias de propranolol e ibuprofeno em ambientes aquáticos.	16
Tabela 3.2- Concentração média de ibuprofeno e propranolol em águas superficiais em diferentes países.	16
Tabela 3.3- Remoção de Ibuprofeno e Propranolol em tratamentos convencionais.	18
Tabela 3.4- Degradação de PRO e IBU em diferentes tecnologias e condições operacionais	24
Tabela 4.1- Frequência e métodos de análises físico-químicas realizadas para reatores em bateladas	29
Tabela 5.1-Valores iniciais e finais de pH, alcalinidade total e ácidos orgânicos voláteis totais (AOVt) para propranolol.	31
Tabela 5.2-Valores iniciais e finais de matéria orgânica e porcentagem de remoção para os ensaios contendo propranolol.	31
Tabela 5.3- Parâmetros obtidos através da equação de Gompertz modificada para as concentrações de propranolol.	32
Tabela 5.4-Valores iniciais e finais de pH, alcalinidade total e ácidos orgânicos voláteis totais (AOVt) para ibuprofeno	35
Tabela 5.5- Valores iniciais e finais de matéria orgânica e porcentagem de remoção para os ensaios contendo ibuprofeno.	35
Tabela 5.6-Parâmetros obtidos através da equação de Gompertz modificada para as concentrações de ibuprofeno.	36

## **SUMÁRIO**

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1	Compostos emergentes .....	14
3.2	Toxicidade .....	18
3.3	Remoção e degradação dos fármacos .....	20
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	Ibuprofeno, Propranolol e Esgoto Sanitário .....	27
4.2	Inóculo .....	27
4.3	Configuração experimental .....	27
4.4	Análises físico-químicas .....	28
4.5	Análises cromatográficas .....	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1	Potencial metanogênico e remoção de propranolol	30
5.2	Potencial metanogênico e remoção de ibuprofeno	34
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
7	CONCLUSÕES	39
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

## 1 INTRODUÇÃO

Os fármacos  $\beta$ -bloqueador propranolol (PRO) e anti-inflamatório ibuprofeno (IBU), são recalcitrantes em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) de todo o mundo (Villar-Navarro *et al.*, 2018) e foram identificados em diversos ambientes naturais em concentrações ambientalmente significativas ( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) (Santos *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2014; Campanha *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2015). Por exemplo, o ibuprofeno, foi observado em até  $17,0 \mu\text{g L}^{-1}$  em esgoto sanitário (García-Galán *et al.*, 2016) e  $200 \mu\text{g L}^{-1}$  em água residuária de indústrias farmacêuticas (Sim *et al.*, 2011).

O propranolol é um fármaco pertencente ao grupo de adrenérgicos e utilizado em tratamento de hipertensão arterial e arritmias cardíacas (Rang & *et al.*, 2004), enquanto o ibuprofeno é um anti-inflamatório utilizado para combater inflamação, dor e febre (Osswald, 2001). As estruturas moleculares desses fármacos são constituídas de anéis aromáticos e a densidade eletrônica desses sistemas aromáticos reduz a biodisponibilidade das moléculas para serem utilizadas como receptores de elétrons pelos microrganismos (Fuchs *et al.*, 2011).

Tais fármacos, quando presentes no ambiente, podem ocasionar efeitos adversos em diferentes níveis tróficos da biota, como desregulação endócrina à fauna e toxicidade à flora, bem como prejudicar o processo de depuração natural de corpos aquáticos (Gonzalez-Rey *et al.*, 2012) alterando o equilíbrio ecossistêmico, como efeitos na mobilidade e crescimento de espécies de algas, invertebrados e peixes (Ghattas *et al.*, 2017). Isso porque, são produzidos intencionalmente para provocar efeitos biológicos a organismos alvos. Consequentemente, organismos não alvo, como de sistemas aquáticos, podem sofrer efeitos adversos em decorrência da exposição contínua desses compostos (Fent; Weston; Caminada, 2006). Desta forma, destaca-se a importância de estudos relacionados à biorremediação de PRO e IBU, sendo necessárias inovações para melhorar a eficiência de degradação desses compostos emergentes.

Outra questão que deve ser destacada refere-se ao efeito interativo causado pela mistura de diferentes fármacos no ambiente, mesmo em baixas concentrações. Portanto, é necessário estudar a ocorrência e os riscos desses contaminantes para considerar novas tecnologias para o tratamento de águas residuárias (Vélez *et al.*, 2019), visando a remoção dos contaminantes tóxicos.

As tecnologias de tratamento de esgoto sanitário têm sido estudadas com o objetivo de reduzir ou eliminar os contaminantes. As limitações quanto à remoção de poluentes são

observadas em processos biológicos em ETEs, além da crescente preocupação com os compostos orgânicos emergentes no ciclo de uso da água (Sarizadeh *et al.*, 2021).

Testes em batelada para digestão anaeróbia são uma excelente possibilidade no qual foram testadas por autores como Pirete *et al.*, (2022) e Granatto *et al.*, (2021).

Pirete *et al.*, (2022), realizaram testes em batelada a fim de analisar a degradação dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco e do potencial desnitrificante do inóculo por meio de dois delineamentos do composto central rotacional (DCCR) para cada fármaco, com a variação da concentração de etanol, nitrato, diclofenaco e ibuprofeno. Por meio dos resultados obtidos foi verificado que diferentes concentrações de etanol e nitrato influenciaram à remoção dos fármacos em reatores em batelada.

Granatto *et al.*, (2021), avaliaram a degradação de fármacos em reatores em batelada, porém com o objetivo de observar o potencial metanogênico com o aumento da concentração de ibuprofeno e propranolol. Os autores observaram que a partir do aumento da concentração de ibuprofeno favoreceu maior produção de metano, enquanto com propranolol foi observado efeito contrário, provavelmente, devido ao aumento da biodisponibilidade de sua molécula que resultou em toxicidade a comunidade microbiana.

Diante do exposto, são necessários estudos de remoção e degradação de compostos emergentes como os fármacos. Neste estudo, foi avaliado, em reatores em batelada, o potencial metanogênico do lodo granular proveniente de reator UASB de tratamento de água residuária de avicultura na remoção de IBU e PRO em esgoto sanitário.

## 2 OBJETIVOS

Avaliar o potencial metanogênico de lodo granular na remoção de ibuprofeno e propranolol em esgoto sanitário em reatores em batelada.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Compostos emergentes

Conforme a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency - EPA*), compostos emergentes são definidos como substâncias químicas em que sua presença na natureza não é comumente fiscalizada. No entanto, a presença de micropoluentes emergentes no ambiente, nas formas naturais ou sintéticas, podem provocar toxicidade aos organismos aquáticos e efeitos indesejáveis à saúde humana (Geissen *et al.*, 2015). Devido ao crescimento e maior expectativa de vida da população, a produção e consumo de produtos farmacêuticos têm aumentado (Xu *et al.*, 2017; Usman *et al.*, 2020). Nos últimos dois anos, por exemplo, houve o crescente uso de agentes antimicrobianos no tratamento da COVID-19, causado pelo coronavírus SARS-CoV-2 (Usman *et al.*, 2020).

Segundo Patel *et al.* (2019) explicaram, os produtos farmacêuticos são um marco no desenvolvimento científico humano, pois aumentaram a expectativa de vida, sendo usados em doenças mortais e melhorando a qualidade de vida. Mas, esse sucesso levou ao surgimento de poluentes ambientais e, nas últimas três décadas, tem sido encontrado resíduos desse tipo em quase todas as matrizes ambientais em todos os continentes, alterando o sistema endócrino dos seres vivos.

Esses compostos são biologicamente ativos e podem ser metabolizados e bioacumulados por microrganismos, e consequentemente efeitos ecotoxicológicos, tais como genotoxicidade, alteração na atividade endócrina, na maturação e crescimento dos organismos são recorrentes (Ozdemir *et al.*, 2015; Peña-Guzmán *et al.*, 2019).

Segundo Tijani, Fatoba e Petrik (2013), a presença de fármacos no meio ambiente pode representar uma grande ameaça à saúde pública e afeta negativamente o ecossistema aquático. Uma das fontes potenciais disso, é a descarga de águas residuárias tratadas inadequadamente; devido à remoção parcial desses poluentes. Dessa forma, a busca de alternativas de remoção de compostos antes de serem descarregados no ambiente é fundamental, uma vez que sua ocorrência pode trazer impactos negativos à saúde humana e ambiental.

Fármacos, como PRO e IBU, têm recebido atenção, pois foram identificados em concentrações ambientalmente significativas em esgoto sanitário e no ambiente (Gros *et al.*,

2010; Sui *et al.*, 2011; Verlicchi *et al.*, 2012; Kosma *et al.*, 2014). IBU, por exemplo, foi classificado como substância prioritária de estudos para desenvolvimento de tecnologias que os removam de águas residuárias em países como Reino Unido (Lonappan *et al.*, 2016).

O propranolol é um fármaco pertencente à classe dos agentes  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos e utilizado em tratamentos de hipertensão arterial, arritmias cardíacas, tremor de ansiedade e glaucoma (Rang & *et al.*, 2004). Ibuprofeno é um anti-inflamatório amplamente utilizado para fins humanos e veterinários no tratamento de dor, inflamação e febre (Lonappan *et al.*, 2016).

As estruturas moleculares de tais fármacos são constituídas de anéis aromáticos e a densidade eletrônica de sistemas aromáticos reduz a biodisponibilidade das moléculas para serem utilizadas como receptores de elétrons pelos microrganismos (Fuchs *et al.*, 2011). Dessa forma, faz-se necessário alternativas metabólicas para degradação anaeróbia desses compostos (Fuchs *et al.*, 2011).

A maioria dos fármacos estão presentes em ambientes aquáticos devido à remoção incompleta em Estações de Tratamento de Esgoto (Giltrow *et al.*, 2009). Além disso, a eficiência de remoção de fármacos em ETE é bastante variada em função das características de cada sistema, tais como pré e pós-tratamento de efluentes, tempo de detenção hidráulico (TDH) aplicado aos reatores e variação sazonal de temperaturas (Ternes 1998; Fent *et al.*, 2006; Hereber, 2002). De fato, em diversos estudos foi relatado a presença de PRO e IBU em efluentes de ETE do mundo todo (Tabela 3.1). Isso resulta em ocorrência de IBU e PRO em águas superficiais (Tabela 3.2).

Tabela 3.1- Concentrações médias de propranolol e ibuprofeno em ambientes aquáticos.

<b>Fármaco</b>	<b>Matriz</b>	<b>País</b>	<b>Concentração</b> ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	<b>Referência</b>
<b>Propranolol</b>	Efluente ETE	França	0,03	Andreozzi <i>et al.</i> , (2003)
	Efluente ETE	Grécia	0,01	Andreozzi <i>et al.</i> , (2003)
	Efluente ETE	Itália	0,04	Andreozzi <i>et al.</i> , (2003)
	Efluente ETE	Suécia	0,03	Bendz <i>et al.</i> , (2005)
	Esgoto Sanitário	Suécia	0,05	Bendz <i>et al.</i> , (2005)
<b>Ibuprofeno</b>	Efluente ETE	Alemanha	0,37	Ternes, (1998)
	Efluente ETE	Suíça	0,24	Cleuvers, (2003)
	Efluente ETE	Coreia	0,07	Han <i>et al.</i> , (2006)
	Efluente ETE	Portugal	0,04	Salgado <i>et al.</i> , (2012)

Tabela 3.2- Concentração média de ibuprofeno e propranolol em águas superficiais em diferentes países.

<b>Composto</b>	<b>País</b>	<b>Concentração</b> ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	<b>Referências</b>
<b>Ibuprofeno</b>	Alemanha	0,07	(Ternes, 1998)
	Coreia	0,03	(Han <i>et al.</i> , 2006) (Kim <i>et al.</i> , 2007)
<b>Propranolol</b>	Alemanha	0,01	(Hereber, 2002) (Bendz <i>et al.</i> , 2005)

Em algumas cidades do Brasil, como Campinas/SP, Belo Horizonte/MG e São Carlos (SP), foram observadas 200,00  $\mu\text{g L}^{-1}$  de anti-inflamatórios e 0,07 a 126,00  $\mu\text{g L}^{-1}$  de  $\beta$ -bloqueadores nos cursos hídricos (Ferreira, 2005; Aquino; Brandt, 2013).

A presença desses fármacos no ambiente pode ser relacionada com a sazonalidade anual (Phung *et al.*, 2017). No inverno por exemplo, tem-se declínio de temperatura e umidade, acarretando prejuízos à saúde humana, com o aumento de casos clínicos de gripes e alergias, e com isso, o elevado consumo de anti-inflamatórios. Além da sazonalidade, a ocorrência de fármacos como anti-inflamatórios em amostras ambientais, também está relacionada com a densidade urbana.

Dessa forma, é constante o aporte destes poluentes emergentes em ecossistemas aquáticos, além da permanência destes no meio devido à alta polaridade e baixa volatilidade (Hernando *et al.*, 2006).

Além disso, nas ETEs não é observada remoção de fármacos, muito provavelmente em razão da estrutura química dos compostos ser, geralmente, complexa (Luo *et al.*, 2014). Ainda, o tipo de tratamento e condições operacionais da ETE também podem influenciar na remoção dos fármacos (Luo *et al.*, 2014). Esses compostos, geralmente, podem ser removidos por meio de tratamento terciário, como processos oxidativos avançados, adsorção em carvão ativado, nano filtração e osmose reversa. Porém, esses tratamentos não são muito utilizados, por terem custo elevado e não serem exigidos pela legislação (Klavarioti *et al.*, 2009; Feng *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2014).

Normalmente, as ETEs brasileiras são desprovidas de tratamento terciário sendo projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos e, eventualmente, nutrientes e patógenos, mas certamente não são projetadas para remover especificamente micropoluentes (Brandt, 2012).

Tratamento por meio da degradação microbiana, pode ser uma alternativa mais segura, ambientalmente favorável e econômica aos métodos físico-químicos para remediação de micropoluentes emergentes (Oya; Hisano, 2010). Nos tratamentos biológicos, os principais mecanismos relatados para remoção de micropoluentes emergentes são degradação/biotransformação e adsorção no lodo (Joss *et al.*, 2005; Verlicchi *et al.*, 2012). Todavia, a recalcitrância de PRO e IBU foi relatada (Tabela 3.3), após passarem por diferentes tratamentos convencionais, tais como lodos ativados e reatores anaeróbios (Von Sperling, 2016).

Tabela 3.3- Remoção de Ibuprofeno e Propranolol em tratamentos convencionais.

Composto	Sistema de Tratamento	Afluente	Efluente	Remoção (%)
<b>Ibuprofeno<sup>a,b</sup></b>	Lodos ativados	$4 \times 10^{-6}$ -10,46	$1 \times 10^{-6}$ -6,50	20-100
	Reator anaeróbio	30-40	26-35	15
<b>Propranolol<sup>b,c</sup></b>	Lodos ativados	0,01-2,00	0,001-0,52	33-99
	Reator anaeróbio	1-1,5	0,1-0,5	30

**a:** Stamatis *et al.*, (2010); **b:** Villar-navarro *et al.*, (2018); **c:** Verlicchi *et al.*, (2012).

À vista disso, a busca de métodos mais eficientes, capazes de remover esses compostos emergentes, ou transformar em produtos que são menos nocivos ao meio ambiente, tem sido cada vez mais incentivada (Nogueira, 2009), principalmente, em relação a sistemas convencionais de ETE, como reatores anaeróbios (Luo *et al.*, 2014).

### 3.2 Toxicidade

As concentrações de compostos emergentes nos diferentes ambientes têm variações, devido a fatores, como taxa de produção, metabolismo e eficiência de remoção nas estações de tratamento (Jelic *et al.*, 2012).

A presença de fármacos no ambiente aquático é muito preocupante, porque os fármacos são compostos bioativos e, portanto, são potencialmente tóxicos (Ginebreda *et al.*, 2010). Dessa forma, podem bioacumular, se concentrar no solo, lodo e sedimento, podendo provocar efeitos tóxicos em ecossistemas aquáticos e terrestres. (Mompelat *et al.*, 2009; Xie *et al.*, 2019). Isso pode acarretar prejuízos à saúde da biota e dos seres humanos, uma vez que fármacos são produzidos intencionalmente para provocar efeitos biológicos. Consequentemente, organismos aquáticos e terrestres podem sofrer efeitos adversos em decorrência da exposição contínua a esses compostos biologicamente ativos (Gonzalez-Rey *et al.*, 2012; 2014; Veldhoen *et al.* 2014; Leverrier-Penna *et al.* 2018).

As preocupações quanto à ocorrência dos anti-inflamatórios no ambiente emergiram a partir de estudos ecotoxicológicos em diferentes compartimentos ambientais e em organismos vivos. Dentre os impactos gerados pela presença do propranolol e ibuprofeno no meio aquático, destaca-se a alteração fisiológica e metabólica das espécies em diferentes níveis tróficos, oferecendo ameaça para a estabilidade microbiana e para o ecossistema aquático.

Muitas espécies aquáticas são continuamente expostas por longos períodos ou mesmo ao longo de todo seu ciclo de vida. Dessa forma, a avaliação do potencial crônico de microcontaminantes, como produtos farmacêuticos, torna-se importante. Os dados crônicos disponíveis geralmente não investigam os principais assuntos de interesse (Fent; Weston; Caminada, 2006). De acordo com os resultados dos testes crônicos de toxicidade apresentados por Ferrari *et al.* (2003), os rotíferos foram mais sensíveis ao ácido clorídrico, enquanto os invertebrados e peixes como trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) são mais sensíveis ao propranolol e podem ser negativamente afetados pela exposição a  $\beta$ -bloqueadores em efluentes de estações de tratamento de esgoto (Ferrari *et al.*, 2003).

O IBU no ambiente aquático, pode afetar a reprodução em vertebrados e invertebrados (Hayashi *et al.*, 2009). A exposição desses organismos, mesmo à baixa concentração, como 0,1  $\mu\text{gIBU L}^{-1}$ , pode atrasar a eclosão dos ovos de peixes de água doce (Han *et al.*, 2010). Além disso, em estudo realizado com *Hydra attenuata*, animal cnidário, verificou-se sensibilidade para IBU, uma vez que a exposição a  $1,65 \text{ mg.L}^{-1}$  durante 96 horas provocou alterações morfológicas em 50% da população (Quinn *et al.*, 2009). Foram também realizados testes de toxicidade crônica em caracóis da espécie *Planorbis carinatus*, e relatado que, durante a fase de crescimento dos invertebrados, houve sensibilidade ao IBU (Pounds *et al.*, 2008). As algas da espécie *Desmodesmus subspicatus* também foram sensíveis, uma vez que a exposição por 3 dias a  $315 \text{ mg.L}^{-1}$  de IBU, provocou inibição do crescimento em 50% da população (Cleuvers, 2003).

Para PRO, a mesma tendência foi relatada. Em estudos com organismos aquáticos foi observado interferência na quimiorrecepção, na resposta dos eritrócitos à acidose e efeitos sobre  $\beta$ -receptores de cérebro de peixes (Owen *et al.*, 2007). Para organismos zooplânctônicos e bentônicos, concentrações da ordem de  $\text{ng L}^{-1}$  podem causar efeito deletério na sobrevivência e reprodução de tais organismos (Fent *et al.*, 2006). Em estudo feito com mexilhões observou-se que a exposição ao PRO causou estresse oxidativo e redução na estabilidade da membrana dos lisossomos dos hemócitos (Franzelliti *et al.*, 2011).

Moléculas lipofílicas, incluindo PRO e IBU, podem se adsorver aos ácidos graxos e às proteínas citoplasmáticas das células bacterianas e nos polissacarídeos estruturais dos biofilmes através das interações hidrofóbicas (Tisca *et al.*, 2021). O metabolismo bacteriano é conduzido por nutrientes e é susceptível as alterações na presença de micropoluentes orgânicos.

Diante do exposto, pode-se observar que mesmo baixas concentrações (ng. L<sup>-1</sup> e µg.L<sup>-1</sup>), de IBU e PRO podem dificultar não apenas os processos de tratamento de esgoto, bem como os processos naturais de depuração de corpos aquáticos. Além disso, pode resultar em efeitos tóxicos à fauna e à flora (Luo *et al.*, 2014).

Dessa forma, faz-se necessário estudos sobre a interferência de PRO e IBU na digestão anaeróbia, podendo assim contribuir para melhorias da sua remoção em ETE, a fim de minimizar possíveis efeitos adversos no ambiente.

### **3.3 Remoção e degradação dos fármacos**

Fármacos como ibuprofeno e propranolol tem a capacidade de reagir com outros compostos orgânicos no meio ambiente, consequentemente afetando a atividade biológica. Sendo assim, faz-se necessário estudos de tecnologias de remoção e degradação desses compostos.

Os compostos de interesse deste estudo são constituídos de anéis aromáticos, mas se diferenciam pelas suas funções orgânicas. O IBU contém um grupo ácido carboxílico ligado em seu anel (Figura 3.2), enquanto na estrutura molecular do PRO, há amina, álcool e éter (Figura 3.1).

Figura 3-1-Estrutura molecular do Propranolol.

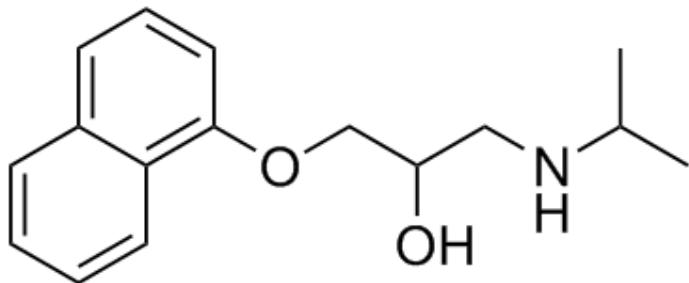
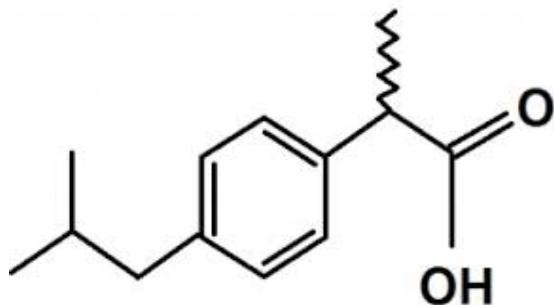
Fonte: Martin *et al.*, (2000).

Figura 3-2-Estrutura molecular do Ibuprofeno.



Fonte: Bushara, (2010).

Tais compostos aromáticos, comprometem a biodisponibilidade e os torna recalcitrantes à degradação. O passo crucial na degradação desses compostos é superar a energia de ressonância que estabiliza a estrutura do anel, sendo necessário o sinergismo metabólico. Esse processo corresponde à interação de diferentes microrganismos com variadas rotas metabólicas de consórcios microbianos que podem servir de substratos, favorecendo a degradação (Pirete *et al.*, 2022).

Alguns poluentes recalcitrantes podem ser transformados por processos físicos de adsorção, como por exemplo por carvão ativado, e processos químicos de oxidação (Wang, 2016). Todavia, subprodutos gerados durante tais processos físico-químicos podem ser ainda mais tóxicos (Molina *et al.*, 2020).

Tendo isso em vista, há vários benefícios e vantagens em utilizar técnicas de remediação biológica, como baixo custo e a transformação dos compostos em substâncias que não são tóxicas (Molina, 2020). Então, é possível e economicamente viável, fornecer alternativa de biorremediação de compostos emergentes mais segura para o meio ambiente (Oya, Hisano, 2010). Portanto, diversos autores destacam a importância de pesquisas no âmbito de

desenvolvimento e melhorias de possibilidades para degradação de compostos emergentes, devido aos benefícios associados a elas (Molina et al., 2020).

No tratamento terciário das ETE, as tecnologias de remoção química aplicadas para esses poluentes, incluem oxidação, fotólise e até mesmo o biológico (Verlicchi *et al.*, 2012). Contudo, com diferentes tratamentos, não é obtida a remoção completa e é relatada a recalcitrância de PRO e IBU (Von Sperling, 2016). Estudos relacionados à remoção biológica dos fármacos e sua eficácia, são apresentados na Tabela 3.4.

Quintana *et al.*, (2005) avaliaram a remoção de IBU solubilizado em metanol em reatores em batelada com inóculo proveniente de lodos ativados e substrato sintético em condições aeróbias. Sob tais condições, não foi observada remoção do diclofenaco e 96% de remoção de ibuprofeno ( $20 \text{ mg L}^{-1}$ ). Segundo os autores, a remoção do ibuprofeno só foi efetiva mediante o cometabolismo, com a suplementação de fonte adicional de carbono e energia para o consórcio microbiano na forma de metanol ( $100 \text{ mg L}^{-1}$ ).

Processos anaeróbios têm sido utilizados como alternativa ao tratamento aeróbio para aplicações que variam de efluentes com baixa carga orgânica até efluentes com carga elevada, processos anaeróbios possuem vantagens como baixa produção de biomassa, menor quantidade de nutrientes e produtor de energia (Metcalf *et al.*, 2015).

Pirete *et al.*, (2022) investigaram a remoção de ibuprofeno em reatores bateladas e em reator contínuo de leito fluidificado (RLF) utilizando como inóculo biomassa de lodos ativados. A remoção do fármaco foi avaliada sob condições desnitrificantes em reatores em batelada, a partir das variáveis ibuprofeno ( $41 \pm 5,6$  –  $122,8 \pm 5,0 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ ), etanol ( $95,3 \pm 21,9$  –  $233,3 \pm 0,2 \text{ mgEtOH L}^{-1}$ ) e nitrato ( $95,9 \pm 5,0$  –  $264,0 \pm 6,0 \text{ mgNO}_3 \text{ L}^{-1}$ ), via delineamento do composto central rotacional (DCCR). Os autores observaram remoção de IBU ( $97,5 \pm 3,1\%$ ) com  $95,9 \pm 5,0 \text{ mg NO}_3 \text{ L}^{-1}$ ,  $109,9 \pm 1,6 \text{ } \mu\text{gIBU L}^{-1}$  e  $180,8 \pm 11 \text{ mgEtOH L}^{-1}$ . Nos ensaios em bateladas, a adição de etanol e nitrato foi significativa para a maior remoção do fármaco ( $p < 0,05$ ).

Granatto *et al.*, (2020) obtiveram  $18,72 \pm 1,6\%$  de degradação de ibuprofeno a partir de  $43,42 \pm 0,03 \text{ mgIBU L}^{-1}$  em reatores em batelada operados em condições metanogênicas. Os reatores foram inoculados com etanol como co-substrato ( $200 \text{ mg L}^{-1}$ ) e esgoto sanitário da ETE Monjolinho em São Carlos (Brasil). Sob tais condições, o etanol favoreceu a produção de metano e remoção dos fármacos, por meio do cometabolismo.

Além das propriedades físico-químicas, parâmetros operacionais empregados aos reatores biológicos da ETE também podem influenciar na remoção de micropoluentes emergentes. Dentre eles, pode-se citar o tempo de detenção hidráulico (TDH) e tempo de

retenção do lodo (TRL). Para compostos de baixo Kd (coeficiente de distribuição água-lodo), por exemplo, a degradação é maior para maiores TDH. Gros *et al.*, (2010) relataram a maior influência do TDH na remoção de compostos degradáveis e de baixo Kd, uma vez que estes compostos ficam preferencialmente na fase dissolvida.

Granatto *et al.*, (2021b) avaliaram a remoção do anti-inflamatório ibuprofeno ( $166 \pm 55 \mu\text{g L}^{-1}$ ) e do betabloqueador propranolol ( $201 \pm 113$ - $250 \pm 141 \mu\text{g L}^{-1}$ ) em reator EGSB (Expanded Granular Sludge Bed), escala aumentada (69 L), alimentado com esgoto sanitário da ETE Monjolinho em São Carlos-SP (Brasil) com  $200 \text{ mg L}^{-1}$  de etanol como co-substrato em TDH de  $36 \pm 4\text{h}$  e  $20 \pm 2\text{h}$ . A diminuição do TDH de  $36 \pm 4\text{h}$  para  $20 \pm 2\text{h}$  não influenciou a remoção dos fármacos, todavia, os autores verificaram que nas condições com etanol ocorreu maior remoção dos fármacos, sendo 50% de ibuprofeno e 46% de propranolol. Destaca-se que o cometabolismo resultou na maior remoção de compostos de difícil degradação.

Tabela 3.4- Degradação de PRO e IBU em diferentes tecnologias e condições operacionais.

Composto	Tecnologia	Remoção	Referência
Ibuprofeno	Reator de leito móvel	76%	Liang <i>et al.</i> , (2013)
	UASB + lodos ativados	80%	Arias <i>et al.</i> , (2018)
	Bateladas	18,72 %	Granatto <i>et al.</i> , 2020b
	Lodos ativados	57%	Koumaki <i>et al.</i> , (2021)
	EGSB	50%	Granatto <i>et al.</i> , (2021)
Propranolol	Lodos ativados	60%	Verlicchi <i>et al.</i> , (2012)
	Reator anaeróbio	30%	Villar-navarro <i>et al.</i> , (2018)
	Bateladas	88.4%	Granatto <i>et al.</i> , (2021a)
	EGSB	46%	Granatto <i>et al.</i> , (2021)

Compostos aromáticos, tais como PRO e IBU são poluentes ambientais proeminentes e substratos de crescimento comuns para diversos microrganismos. Os gêneros associados à degradação desses compostos são citados pela capacidade de realizar a clivagem e hidroxilação

da cadeia aromática (Arias *et al.*, 2018). Nas vias de transformação aeróbia de IBU, por exemplo, foram observadas reações que ocorrem em condições anaeróbias, tais como descloração redutiva, descarboxilação, hidroxilação e carboxilação (Jia *et al.*, 2020).

Uma das possibilidades mais utilizadas para tratamento de esgoto é o sistema biológico pela ação dos microrganismos, sejam eles aeróbio, anóxicos e anaeróbios. Na digestão anaeróbia o substrato orgânico é degradado por microrganismos anaeróbios estritos ou facultativos, com geração de biogás e material semi-sólido (Esposito *et al.*, 2012). Bactérias anaeróbias possuem diferentes mecanismos para metabolização de compostos, vias de degradação oxidativa, intracelular, extracelular, absorção e adsorção (Molina *et al.*, 2020).

O metabolismo anaeróbio ocorre na ausência de oxigênio, no qual o substrato orgânico, originalmente complexo, é degradado por microrganismos anaeróbios, gerando como produtos finais biogás, ácidos orgânicos e álcoois energicamente úteis, além de material semi-sólido, usado por vezes na agricultura (Esposito *et al.*, 2012).

Os microrganismos são procarióticos anaeróbios facultativos e obrigatórios, cujas populações pertencem aos grupos de bactérias hidrolíticas-fermentativas, acetogênicas e arqueias metanogênicas. Entre as bactérias fermentativas, destacam-se as pertencentes aos gêneros *Clostridium* e *Bacteroides*. Já as metanogênicas mais frequentemente observadas são as arqueias acetoclásticas *Methanosaeta* e *Methanosaeta*. A arqueia *Methanosaeta* é a principal responsável pela granulação dos lodos em reator UASB, uma vez que servem como núcleo para a adesão de outras arqueias metanogênicas e bactérias fermentativas, porque pode constituir um arranjo dos bacilos em paliçada na estruturação dos grânulos (Abreu, 2007).

Outras bactérias, como a *Dehalococcoides* e *Dehalobacter*, que são estritamente anaeróbias (Smidt, 2004), e *Longilinea* e *Dechloromonas*, que são anaeróbias facultativas, também foram relacionadas à degradação de compostos aromáticos clorados, tais como diclorofenol (Lueders *et al.*, 2017).

Em relação à degradação de PRO, a maioria das bactérias relacionadas é pertencente aos Filos Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes e Chloroflexi (Molina *et al.*, 2020). Gallardo-Altamirano *et al.*, (2019) observaram predomínio dos Filos Proteobacteria, seguido de Bacteroides e Chloroflexi em estudo sobre a diversidade microbiana e dinâmica populacional da remoção anaeróbia de fármacos como PRO. Para as arqueias, tais autores relataram predominância de representantes do Filo Euryarchaeota e gêneros *Methanolina*, *Methanobrevibacter* e *Methanobacterium*.

Granatto *et al.*, (2019) observaram abundâncias relativas em PRO de *Syntrophus* e *Syntrophorhabdus*. Trata-se de microrganismos de ampla capacidade metabólica, podendo utilizar PRO, bem como demais compostos aromáticos presentes em esgoto sanitário como substrato de crescimento. Representantes do gênero *Syntrophus*, por exemplo, são anaeróbios estritos e possuem mecanismos para realizar clivagem de anéis aromáticos sob condições anaeróbias,  $\beta$ -oxidação e degradação de cadeias de ácidos graxos em relações sintróficas com arqueias metanogênicas (Boll, 2005; Brenner *et al.*, 2005). Além disso, Granatto *et al.* (2021) verificaram a rota de formação de ácido acético a partir do propranolol, favoreceu consequentemente arqueias acetoclásticas semelhantes a *Methanosaeta* e *Methanosarcina*.

Conforme Marchlewicz *et al.* (2016), a degradação do ibuprofeno pode ocorrer via hidroxilação do anel aromático e da cadeia alifática através das enzimas monooxigenases alifática, fenol e hidroquinona. Esta derivatização da molécula parental pode gerar o metabólito principal 2-hidroxibuprofeno, além do 1,4 hidroquinona, gerado pela atividade tiolase e pela síntese do acetilCoA, em seguida, esta molécula é convertida em 2-hidroxi- 1,4-quinol. A enzima hidroxiquinol 1,2-dioxigenase liga preferencialmente ao 2-hidroxi-1,4-quinol e promove a orto clivagem deste composto em ácido 3-hidroxi-cis.

Jia *et al.*, (2020) sugeriram a influência de bactérias redutoras de sulfato (BRS) na remoção de IBU, em especial as pertencentes ao gênero *Desulfobacter*, as quais foram enriquecidas em reator anaeróbio após exposição contínua (180 dias) ao fármaco ( $100 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Além disso, Jia *et al.*, (2020) relataram que membros do Filo Chloroflexi e Família Anaerolineaceae são tolerantes a IBU.

Pirete *et al.*, 2022 identificaram na caracterização da composição microbiana, *Pseudomonas*, *Dechloromonas* e *Zoogloea* e relacionadas à degradação do IBU. Para Granatto *et al.*, (2021), *Smithella*, *Sulfuricurvum*, *Syntrophus* e *Methanosaeta* foram identificadas nos ensaios de IBU com etanol.

Dessa forma, a remoção de fármacos e compostos emergentes é um processo variável e complexo. As pesquisas relacionadas aos tratamentos de esgoto sanitário para remoção e degradação são escassas, destacando assim a importância de estudos de tecnologias econômicas e ambientalmente viáveis para degradação desses compostos aromáticos, superando a energia que estabiliza a ressonância dos anéis aromáticos desses compostos recalcitrantes.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Ibuprofeno, Propranolol e Esgoto Sanitário

IBU e PRO foram provenientes de uma farmácia de manipulação localizada na cidade de Araraquara-SP. Foram preparadas soluções padrões individuais de cada composto em metanol (99,9%), em concentrações finais de  $11,5 \text{ g.L}^{-1}$  e  $9,0 \text{ g.L}^{-1}$  para IBU e PRO respectivamente.

O esgoto sanitário utilizado para alimentação dos reatores em bateladas foi captado pós-tratamento preliminar da ETE de São Carlos-SP.

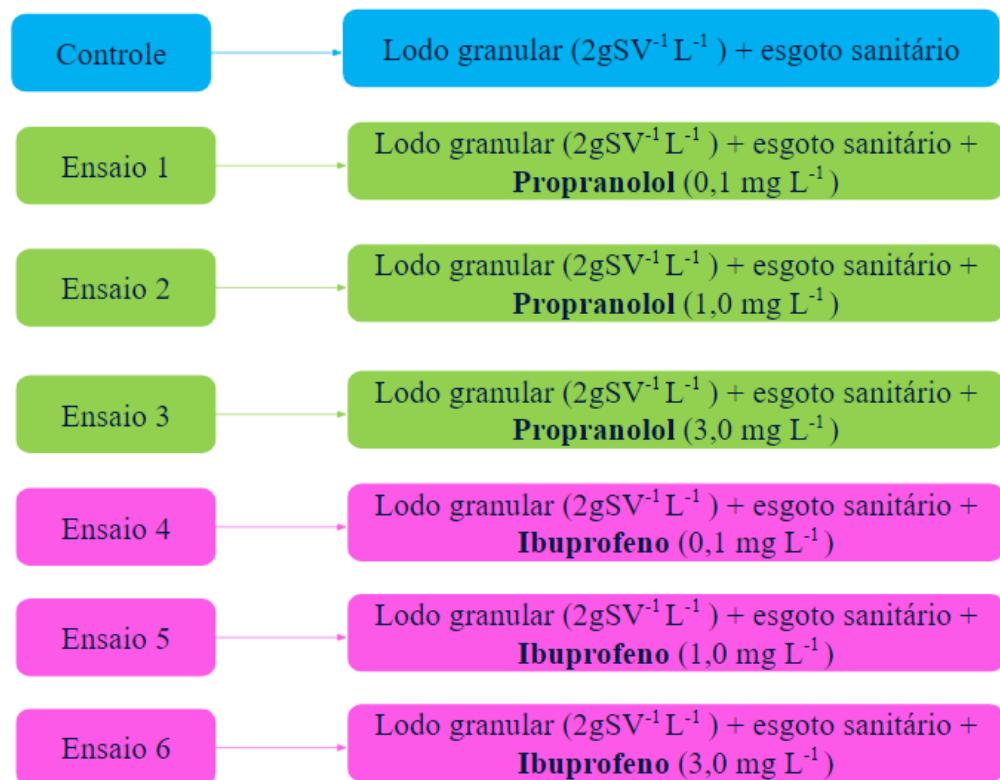
### 4.2 Inóculo

O lodo de inóculo foi proveniente de reator UASB (*up-flow anaerobic sludge blanket*) de tratamento de água residuária de avicultura localizada em Pereiras-SP. Antes da inoculação, o lodo foi previamente acondicionado sob agitação (100 rpm) e mantido em 30°C até exaurir as fontes de carbono disponíveis.

### 4.3 Configuração experimental

Os reatores foram operados no Laboratório de Processos Biológicos (Campus II-USP) do Departamento de Hidráulica e Saneamento da EESC/USP. Para os reatores em batelada, foram utilizados frascos Duran® de 500 mL, com 250 mL de volume reacional e 250 mL de *headspace* preenchidos com N<sub>2</sub> (100%). Os reatores foram mantidos em 100 rpm e climatizados a 30°C. Todos os ensaios foram realizados em triplicata (Figura 4.1).

Figura 4-1-Fluxograma operacional dos reatores em bateladas.



Fonte: Autora, (2022).

#### 4.4 Análises físico-químicas

O desempenho do reator foi avaliado a partir de análises diárias de monitoramento analítico das amostras aquosas, a partir dos seguintes parâmetros: pH, demanda química de oxigênio total (DQO), concentração de Ácidos Orgânicos Voláteis (AOV) e alcalinidade.

As análises de alcalinidade foram realizadas seguindo a metodologia de Ripley *et al.*, (1986). As análises de pH e DQO foram realizadas ao início e fim das bateladas de acordo com APHA (2005), pH foi feito por titulação.

Previamente, as amostras foram centrifugadas a 10.000 rpm por 5 min para a eliminação da interferência de sólidos suspensos nas análises.

As análises físico-químicas e cromatográficas realizadas para os reatores em batelada e, bem como suas frequências, estão apresentadas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1-Frequência e métodos das análises físico-químicas realizadas para os reatores em bateladas.

Análises	Frequência	Método
pH	Afluente e efluente	APHA (2005)
DQO	Afluente e efluente	APHA (2005)
Alcalinidade	Afluente e efluente	Ripley <i>et al.</i> , (1986)
AOV	Afluente e efluente	Dilalo & Albertson (1961)

#### 4.5 Análises cromatográficas

A produção de metano dos reatores em bateladas foi monitorada duas vezes por dia em Cromatógrafo em Fase Gasosa (GC) 2010 (Shimadzu, Japão) equipado com detector de condutividade térmica e coluna Carboxen 1010 PLOT (30 m x 0,53 mm). O gás de arraste empregado foi argônio ( $12 \text{ mL min}^{-1}$ ), temperatura do injetor de  $220^\circ\text{C}$ , temperatura da coluna de  $130^\circ\text{C}$ , temperatura do detector de  $230^\circ\text{C}$  e volume de amostra de  $500 \mu\text{L}$ .

Buscando-se identificar os valores do potencial metanogênico (P), velocidade máxima de produção de metano ( $R_m$ ) e tempo para iniciar a produção de metano ( $\lambda$ ), associados a cada condição empregada aos reatores em bateladas, procurou-se ajustar aos pontos experimentais a função modificada de Gompertz (Zwietering *et al.*, 1990), utilizando o software OriginPro 8.0®.

Por meio da equação de Gompertz modificada (Equação 2.1), é possível gerar uma curva da produção acumulada de metano em relação ao tempo da produção de biogás. A partir desta curva, é possível estimar a produção máxima e velocidade máxima de produção de metano.

Assim, é possível avaliar a degradabilidade e complexidade do substrato, além da inibição ou não de compostos tóxicos (Esposito *et al.*, 2012).

$$Y = P \exp \{ - \exp \exp \left[ \frac{Rm.e}{P} (t - X) + 1 \right] \}$$

Equação 2.1

Sendo:

$Y$  = produção acumulada de metano ( $\mu\text{molCH}_4$ );

$P$  = produção máxima de metano ( $\mu\text{molCH}_4$ );

$Rm$  = velocidade máxima de produção de metano ( $\mu\text{molCH}_4.\text{h}^{-1}$ );

$t$  = tempo de início para produção de biogás (horas);

$X$  = tempo (horas);

$e$  = número de Euler (2,71828)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Potencial metanogênico e remoção de propranolol

Por meio do monitoramento do pH, alcalinidade e AOV, foi observado estabilidade reacional do sistema anaeróbio, tanto para o ensaio controle, como para os ensaios contendo PRO (Tabela 5.1). O pH inicial e final observados foram próximos à neutralidade (~7), sendo ideal para o processo metanogênico estável (Speece, 1996). Também, foi observado maior valor de alcalinidade ao final da operação dos reatores (Tabela 5.1), configurando processo anaeróbio estável e adaptação dos microrganismos ao PRO, a alcalinidade inicial do reator Controle e ensaios com 0,1 mgPRO.L<sup>-1</sup> 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> foram de 113 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 98,24 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 90,86 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 212,62 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, respectivamente. Ao final dos ensaios, notou-se aumento da alcalinidade total para 213 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 190,71 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 225 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, para o Controle e ensaios com 0,1 mgPRO.L<sup>-1</sup> e 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, respectivamente.

Tabela 5.1-Valores iniciais e finais de pH, alcalinidade total e ácidos orgânicos voláteis totais (AOVt) para propranolol.

Ensaios	mg L <sup>-1</sup>	pH		Alcalinidade total (mgCaCO <sub>3</sub> .L <sup>-1</sup> )		AOVt (mgHAC.L <sup>-1</sup> )	
		Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Controle	-	6,8	7,8±0,1	113	213±1,20	13,6	25,7±2,0
Propranolol	0,1	6,7	7,3±0,2	98,20	190±9,0	18,2	12,1±3,6
Propranolol	1,0	6,5	7,2±0,1	90,9	225±0,53	56,2	27,7±6,1
Propranolol	3,0	7,0	7,1±0,1	212,6	184,03±2,0	31,7	17,7±2,0

Fonte: Autora, (2022).

Se não houvesse a adaptação do inóculo ao composto PRO, poderia ter gerado modificações nos resultados alcançados de pH, alcalinidade. Isso porque a geração de alcalinidade configura a capacidade do meio de neutralizar os AOV gerados por bactérias acidogênicas e acetogênicas, impedindo mudanças no pH e favorecendo o sistema tampão do meio (Tabela 5.1).

Os valores obtidos de DQO inicial foram de 517±16 mg.L<sup>-1</sup>, 550±33,72mg.L<sup>-1</sup> , 356±8,60mg.L<sup>-1</sup> e 843±172,12mg.L<sup>-1</sup> para os ensaios de controle, 0,1 mgPRO.L<sup>-1</sup>, 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, e 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, respectivamente. Já os valores finais de DQO foram 56,15±0,68mg.L<sup>-1</sup> para o ensaio de controle, 83,11±0,77mg.L<sup>-1</sup> para 0,1 mgPRO.L<sup>-1</sup> , 89±6,53mg.L<sup>-1</sup> para 1,0mgPRO.L<sup>-1</sup> e 67,77±2,12mg.L<sup>-1</sup> para o ensaio de 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>. A remoção de matéria orgânica foi acima de 70% para todas as condições, e o aumento da concentração do fármaco propranolol não prejudicou o consumo de matéria orgânica (Tabela 5.2).

Tabela 5.2- Valores iniciais e finais de matéria orgânica e porcentagem de remoção para os ensaios contendo propranolol.

Ensaio	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )	DQO Inicial (mg L <sup>-1</sup> )	DQO Final (mg L <sup>-1</sup> )	Remoção (%)
Controle	-	517±16	56,15±0,68	89±0,13
Propranolol	0,1	550±33,72	83,11±0,77	85±0,14
Propranolol	1,0	356±8,60	89±6,53	75±1,8
Propranolol	3,0	843±172,12	67,77±2,12	91±0,06

Fonte: Autora, (2022).

Os parâmetros cinéticos obtidos com base na curva de produção acumulada de metano podem ser verificados na Tabela 5.3.

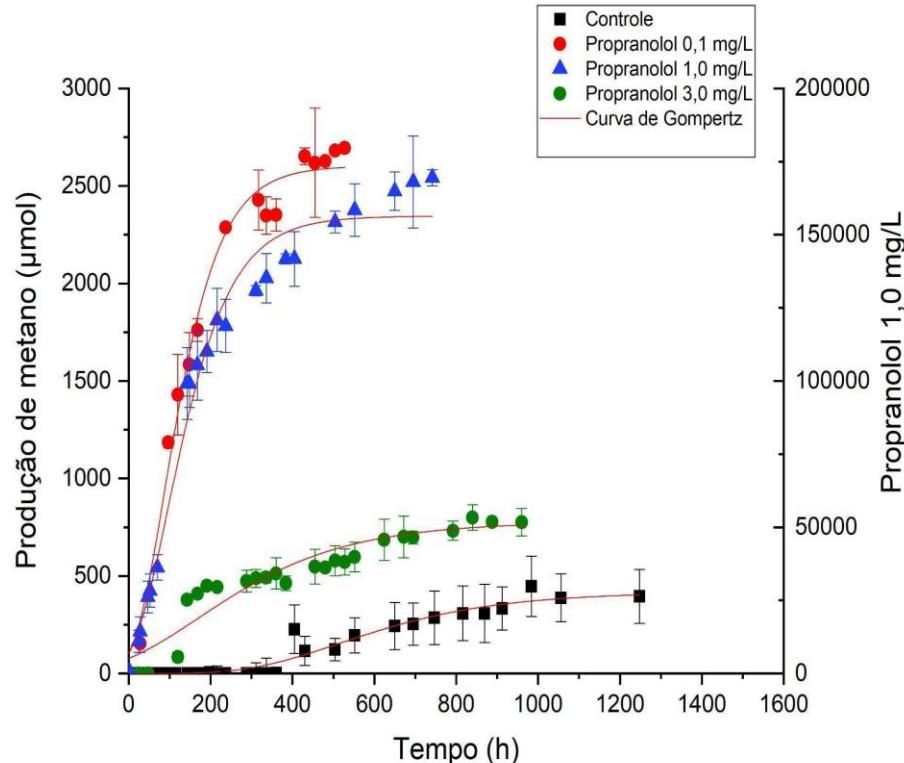
Tabela 5.3-Parâmetros obtidos através da equação de Gompertz modificada para as concentrações de propranolol.

Ensaio	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )	P (μmol)	Rm (μmol h <sup>-1</sup> )	λ (horas)	R <sup>2</sup>
Controle	-	406±8	528±15	400±15	99
Propranolol	0,1	2.623±56	112±40	29±11	98
Propranolol	1,0	156.342±3	665±50	11±9	98
Propranolol	3,0	793±62	139±10	120±7	98

P: Produção potencial máxima de metano; Rm: velocidade máxima de produção de metano; λ:tempo para iniciar a produção de metano.

Fonte: Autora, (2022).

Figura 5-1- Produção acumulada de metano para os ensaios contendo Propranolol.



Fonte: Autora, (2022).

No presente estudo, para as diferentes concentrações do fármaco propranolol, foi possível observar maiores valores de  $P$  para os Ensaios com  $0,1 \text{ mgPRO.L}^{-1}$ ;  $1,0 \text{ mgPRO.L}^{-1}$ ;  $3,0 \text{ mgPRO.L}^{-1}$ , em relação ao Controle ( $406 \pm 7,90 \mu\text{mol CH}_4$ ), com destaque para o Ensaio com  $1,0 \text{ mg L}^{-1}$  de PRO ( $156.3403 \pm 3.403 \mu\text{mol CH}_4$ ). A partir desses resultados é possível inferir que a presença de PRO não prejudicou a produção de metano. Esse resultado pode estar relacionado a maior concentração de matéria orgânica inicial nesses ensaios (Tabela 5.2), que ocorreu devido ao acréscimo dos compostos, atuando como fonte de carbono e energia para os microrganismos. Durante a digestão anaeróbia, o aumento da matéria orgânica pode resultar em aumento da produção de metano, mesmo na presença de compostos emergentes (Esposito et al. 2012), como PRO.

Assim como nos resultados obtidos por Granatto *et al.*, (2021), maior  $P$  foi observado para os ensaios contendo concentrações de até  $28,5 \text{ mgL}^{-1}$  de Propranolol em comparação ao Controle, ensaio com esgoto sanitário e sem os compostos emergentes. Sendo assim, a presença do fármaco favoreceu ligeiramente maior concentração de matéria orgânica, sendo inserido mais substratos, que foram fonte de carbono e energia adicional para os microrganismos durante a digestão anaeróbia.

Em relação ao tempo de início para a produção de metano ( $\lambda$ ) verificou-se valor maior para o ensaio controle em relação àqueles com  $0,1 \text{ mgPRO.L}^{-1}$   $1,0 \text{ mgPRO.L}^{-1}$   $3,0 \text{ mgPRO.L}^{-1}$ , respectivamente de 400h, 29h, 11h e 120h (Tabela 5.3). Uma possível explicação pode ser atribuída ao processo de adaptação da comunidade microbiana à presença de PRO, associada ao aumento de matéria orgânica.

Além disso, provavelmente a presença do fármaco, mesmo em concentrações menores, tenha favorecido a produção de ácido acético, substrato orgânico preferencial para as arqueias metanogênicas. Granatto *et al.* (2021) verificaram a rota de formação de ácido acético a partir do propranolol, favorecendo consequentemente a presença de *Methanosaeta* e *Methanosarcina* (arqueias acetoclásticas). A suscetibilidade de arqueias metanogênicas para compostos que exibem mecanismos de toxicidade semelhantes ao efeito de PRO, como o surfactante LAS, foi relatada (Mosche e Meyer, 2002).

Entretanto, para maior concentração de propranolol ( $3,0 \text{ mgPRO.L}^{-1}$ ) houve diminuição da produção de metano. O fármaco PRO, sendo um composto anfifílico, pode atuar nas membranas celulares microbianas e causar alterações na organização das bicamadas lipídicas, resultando em rupturas de membranas celulares (Fountoulakis *et al.*, 2004; 2008). Tais mecanismos de toxicidade podem estar relacionados a menor degradação dos fármacos e

menores valores de  $P$  observados no ensaio, contendo maior concentração de PRO 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> (Tabela 5.3 e Figura 5-1).

Provavelmente, esses resultados estão relacionados à biodisponibilidade dos compostos-alvos até limiar específicos que não ocorra inibição do processo anaeróbio. Por exemplo, aumentar a biodisponibilidade de compostos recalcitrantes pode favorecer fenômenos cometabólicos e, consequentemente, aumentar a eficiência da remoção (Stasinakis *et al.*, 2012). Entretanto, a degradação anaeróbia de compostos tóxicos ocorre em concentrações limiares específicas. Tal fato pode ter ocorrido no presente estudo e 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>, em 2gSTV L-1 pode ter favorecido a degradação do fármaco devido ao aumento de sua biodisponibilidade e favorecimento de fenômenos cometabólicos a partir da matéria orgânica que constitui o esgoto sanitário. Porém, para maior concentração, ou seja, 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> em 2gSTV L-1, a degradação do fármaco foi inibida devido a toxicidade à comunidade microbiana.

## 5.2 Potencial metanogênico e remoção de ibuprofeno

Foi observado estabilidade no sistema anaeróbio para os ensaios contendo concentrações de IBU (Tabela 5.4). Em relação ao pH verificou-se para as condições iniciais e finais de todas as séries experimentais valores próximos à neutralidade, conforme Plósz *et al.* (2012) e Salgado *et al.* (2012).

A alcalinidade inicial dos reatores com 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup> 1,0 mgIBU.L<sup>-1</sup> 3,0 mgIBU.L<sup>-1</sup> foram de, 110,7mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 122,7 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup> e 240,8 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, respectivamente. Ao final dos ensaios verificou-se aumento da alcalinidade total para 223 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, 218mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup> e 225 mg CaCO<sub>3</sub> L<sup>-1</sup>, para os ensaios com 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup> e 1,0 mgIBU.L<sup>-1</sup>, respectivamente. Sendo assim, houve estabilidade do processo anaeróbio e adaptação dos microrganismos à presença de IBU (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 -Valores iniciais e finais de pH, alcalinidade total e ácidos orgânicos voláteis totais (AOVt) para ibuprofeno.

Ensaios	mg L <sup>-1</sup>	pH		Alcalinidade total (mgCaCO <sub>3</sub> .L <sup>-1</sup> )		AOVt (mgHAC.L <sup>-1</sup> )	
		Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Controle	-	6,8	7,8±0,1	113	213±1,20	13,6	25,7±2,0
Ibuprofeno	0,1	6,9	7,2±0,1	110,7	223±1,2	22,3	10,1±1,3
Ibuprofeno	1,0	7,2	7,4±0,2	122,7	218,62±1,2	7,0	16,8±2,0
Ibuprofeno	3,0	7,0	7,2±0,1	240,8	189,10±8,0	31,2	7,7±1,5

Fonte: Autora, (2022).

Ensaios definidos como condições controle foram realizados para verificar o potencial de degradação do ibuprofeno em diferentes concentrações do fármaco. As concentrações em cada condição, bem como, os resultados obtidos de remoção de ibuprofeno estão listados na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 -Valores iniciais e finais de matéria orgânica e porcentagem de remoção para os ensaios contendo ibuprofeno.

Ensaios	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )	DQO Inicial (mg L <sup>-1</sup> )	DQO Final (mg L <sup>-1</sup> )	Remoção (%)
Controle	-	517±16	56,15±0,68	89±0,13
Ibuprofeno	0,1	619±50	73,2±0,15	88±1
Ibuprofeno	1,0	289±18,5	108,56±2,32	62±0,2
Ibuprofeno	3,0	593±123,5	46,88±2,32	92 ±0,1

Fonte: Autora, (2022).

A remoção de matéria orgânica foi acima de 80% para a maioria das concentrações de IBU avaliadas (Tabela 5.5), e o aumento da concentração do fármaco ibuprofeno não prejudicou o consumo de matéria orgânica. Dentre todas as condições, maior eficiência de remoção de matéria orgânica foi obtida com a maior concentração do fármaco, ou seja, 92% de remoção para 3,0 mgIBU.L<sup>-1</sup>. Granatto *et al.*, (2021) também observaram remoção de matéria orgânica acima de 80% , indicando que a presença do fármaco ibuprofeno não prejudicou o consumo de matéria orgânica, pelo contrário, serviu como fonte de carbono degradável via cometabolismo.

Foi observado diminuição do potencial metanogênico conforme o aumento das

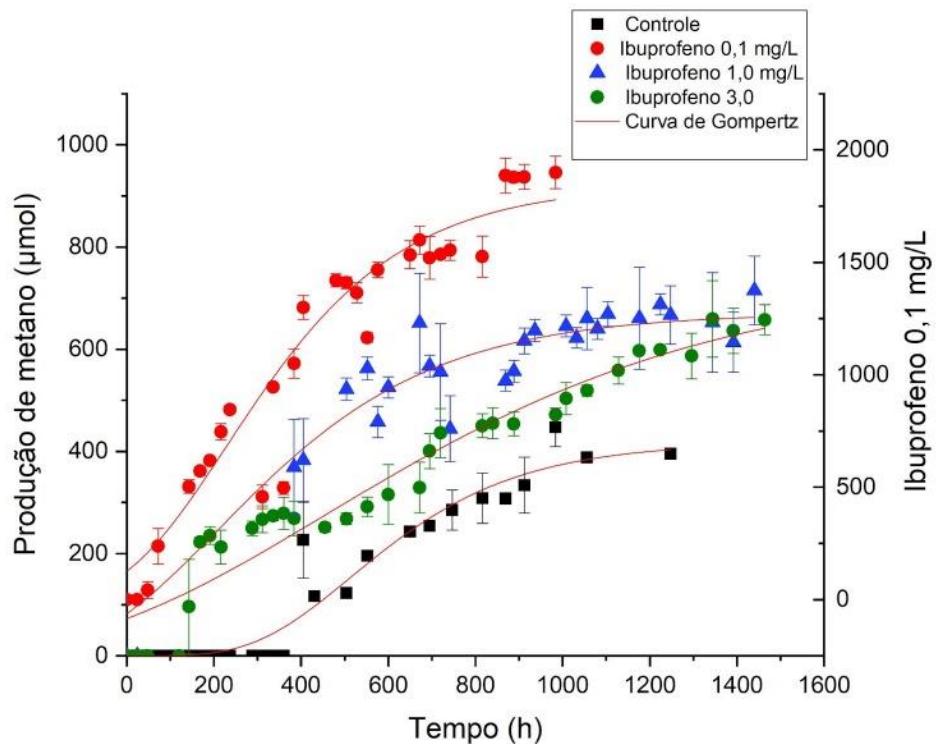
concentrações de IBU (Tabela 5.6). O valor de  $P$  do Controle foi de  $406\pm8$   $\mu\text{mol}$ , enquanto para as concentrações com  $0,1\text{ mgIBU.L}^{-1}$ ,  $1,0\text{ mgIBU.L}^{-1}$ ,  $3,0\text{ mgIBU.L}^{-1}$ , foram de  $3.039\pm145$   $\mu\text{mol}$ ,  $715\pm48$   $\mu\text{mol}$  e  $697\pm49$   $\mu\text{mol}$  respectivamente.

Tabela 5.6 -Parâmetros obtidos através da equação de Gompertz modificada para as concentrações de ibuprofeno.

Ensaio	Concentração ( $\text{mg L}^{-1}$ )	$P$ ( $\mu\text{mol}$ )	$Rm$ ( $\mu\text{mol h}^{-1}$ )	$\lambda$ (horas)	$R^2$
Controle	-	$406\pm8$	$528\pm15$	$400\pm15$	99
Ibuprofeno	$0,1$	$3.039\pm145$	$359\pm30$	$24\pm8$	99
Ibuprofeno	$1,0$	$715\pm48$	$120\pm11$	$45\pm6$	98
Ibuprofeno	$3,0$	$697\pm49$	$580\pm20$	$145\pm8$	98

Fonte: Autora, (2022).

Figura 5.2- Produção acumulada de metano para os ensaios contendo Ibuprofeno.



Fonte: Autora, (2022).

Além disso, maior tempo para iniciar a produção de metano ( $\lambda$ ) foi observada conforme o aumento das concentrações dos fármacos (Tabela 5.6). Entretanto, observou-se valores similares de velocidade máxima de produção de metano ( $Rm$ ) entre a condição Controle e o ensaio contendo maior concentração de IBU ( $3,0\text{ mgIBU.L}^{-1}$ ). A  $Rm$  do Controle e ensaio com

3,0 mgIBU.L<sup>-1</sup> foram de 528±15 µmol h<sup>-1</sup> e 580±20 µmol h<sup>-1</sup>, respectivamente. O aumento da concentração de substratos complexos, como tais fármacos, implica em maior tempo para adaptação da biomassa (Esposito *et al.* 2012). Isto demonstra adaptação dos microrganismos à presença dos fármacos, que após desenvolvimento de funções metabólicas (maiores  $\lambda$ ), houve mineralização da matéria orgânica a metano, resultando em valores similares de velocidade máxima de produção de metano ( $R_m$ ).

A recalcitrância de IBU está relacionada as suas estruturas moleculares, tendo em vista que a densidade eletrônica de sistemas aromáticos reduz a biodisponibilidade das moléculas para serem utilizadas como receptores de elétrons pelos microrganismos (Fuchs e Boll, 2011; Ghattas *et al.*, 2017). Além disso, a transformação de fármacos depende da presença de grupos funcionais doadores e receptores de elétrons (Yang *et al.*, 2016). Por exemplo, compostos que contém hidroxilas, as quais fazem parte de fortes grupos funcionais doadores de elétrons, são mais facilmente degradáveis por digestão anaeróbia. Pelo contrário, IBU que contém ácido carboxílico, que retira elétrons, são mais resistentes à digestão anaeróbia (Yang *et al.*, 2016).

Entretanto, a digestão anaeróbia de compostos recalcitrantes em concentrações maiores pode induzir processos de adaptação que levam à degradação desses poluentes (Ghattas *et al.*, 2017). No presente estudo, o maior tempo de adaptação da biomassa ( $\lambda$ ) observada para a maior concentração de IBU (Tabela 5.6) pode estar relacionada ao desenvolvimento das atividades enzimáticas dos microrganismos, resultando em maior remoção de IBU (92%).

Foi observado maior potencial metanogênico para o ensaio contendo de 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup>, sendo o IBU geralmente removido via cometabolismo (Gonzalez-Gil *et al.*, 2018). Enzimas como as hidrolases, estão envolvidas na biotransformação de diversos contaminantes emergentes. Enzimas intracelulares, como acetato quinase podem biotransformar compostos que contém anéis aromáticos, como o IBU (Gonzalez-Gil *et al.*, 2018). Além disso, a transformação enzimática de IBU, por meio da enzima acetato quinase foi demonstrada por Gonzalez-Gil *et al.*, (2017). Tais autores relataram que esse composto que contém grupo carboxila ou hidroxila e têm impedimento estérico, foi enzimaticamente transformado por fosforilação, sugerindo assim que a estimulação da metanogênese acetoclástica auxilia na degradação desse fármaco (Gonzalez-Gil *et al.*, 2017). Sendo assim, no presente estudo, concentrações menores de IBU provavelmente foram biotransformadas enzimaticamente, o que pode garantir maior produção de metano.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados elencados no presente trabalho foi possível concluir que, os fármacos PRO e IBU foram fonte de carbono e energia adicional para os microrganismos anaeróbios.

Além disso, a presença desses fármacos não afetou a remoção da matéria orgânica e não gerou desequilíbrio nas condições operacionais do reator, uma vez que foi observado estabilidade reacional do sistema anaeróbio de acordo com os parâmetros pH, alcalinidade total e AOV total.

Entretanto, comparando os ensaios contendo concentrações semelhantes de PRO e IBU, observou-se maiores valores de  $P$  e  $Rm$  na presença de PRO. O IBU é derivado do ácido propiônico, sendo um ácido monocarboxílico, no qual um dos hidrogênios na posição 2 é substituído por um grupo 4-(2-metilpropil) fenil. A oxidação completa de ácido propiônico pode representar 20-43% da formação total de metano. Para que a conversão de ácido propiônico em acético ocorra, são necessárias relações sintróficas de protocooperação entre populações acetogênicas e metanogênicas hidrogenotróficas. Tais possibilidades cometabólicas podem ter contribuído para que a proporção de metano via metanogênese acetoclástica na presença de PRO tenha sido maior em comparação ao IBU. A metanogênese acetoclástica tem maior contribuição para a produção do metano que a via hidrogenotrófica (Stams *et al.*, 2012). Além disso, o IBU contém ácido carboxílico em sua composição, o que torna o fármaco mais resistente à digestão. Dessa forma, devido a estrutura química dos fármacos, obteve-se maior rendimento de metano com PRO.

Entretanto, para maior concentração de propranolol (3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>) houve diminuição da produção de metano, devido a sua toxicidade. Porém, para uma concentração menor (1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>), a comunidade microbiana anaeróbia pode ter desenvolvido resistência ao PRO, uma vez que, além de maior  $P$ , notou-se maior valor de  $Rm$  em comparação ao Controle e o ensaio de 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>.

Esses resultados estão relacionados à biodisponibilidade dos fármacos, o aumento das concentrações de PRO e IBU favoreceu os fenômenos cometabólicos e aumentou a eficiência de remoção. Entretanto, pelo fato de a degradação anaeróbia de compostos tóxicos ocorrer em concentrações limiares específicas, maior concentração pode inibir a degradação do composto. Fato ocorrido no presente estudo o ensaio com 1,0 mgPRO.L<sup>-1</sup> em 2gSTV L-1, que pode ter

favorecido a degradação do fármaco devido ao aumento de sua biodisponibilidade e favorecimento de fenômenos cometabólicos a partir da matéria orgânica que constitui o esgoto sanitário. Porém, para maior concentração, ou seja, 3,0 mgPRO.L<sup>-1</sup>em 2gSTV L<sup>-1</sup>, a degradação do fármaco foi inibida devido a toxicidade à comunidade microbiana.

## 7 CONCLUSÕES

- Nos reatores em batelada, o aumento da concentração de PRO favoreceu maior produção de metano, enquanto o aumento da concentração de IBU teve efeito contrário;
- Nos reatores em batelada com PRO, o aumento da concentração em até 1,0 mg L<sup>-1</sup> favoreceu produção de metano ( $156.342 \pm 3 \mu\text{molCH}_4$ ), devido a biodisponibilidade de PRO e favorecimento do cometabolismo a partir de compostos biodegradáveis do esgoto sanitário. Por outro lado, 3,0 mg L<sup>-1</sup> de PRO não favoreceu a produção de metano ( $793 \pm 62 \mu\text{molCH}_4$ ), devido ao aumento da biodisponibilidade de sua molécula que, provavelmente, resultou em toxicidade a comunidade microbiana.
- Nos reatores em batelada com IBU, o aumento da concentração não favoreceu a produção de metano, sendo de  $3.039 \pm 145 \mu\text{molCH}_4$ ,  $715 \pm 48 \mu\text{molCH}_4$  e  $697 \pm 49 \mu\text{molCH}_4$  para 0,1 mgIBU.L<sup>-1</sup>, 1,0 mgIBU.L<sup>-1</sup> e 3,0 mgIBU.L<sup>-1</sup>, respectivamente, isso foi devido provavelmente à sua estrutura, sendo que IBU contém ácido carboxílico em sua composição, o que torna o fármaco mais resistente à digestão anaeróbia.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREOZZI, ROBERTO; RAFFAELE, MAROTTA; NICKLAS, PAXÉUS. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. **Chemosphere**, v. 50, n. 10, p. 1319-1330, 2003.

APHA, AWWA, WPCF. Standard methods for the examination of water and wastewater. **American Public Health Association/American Water Works Association/Water Environment Federation**, Washington, DC, USA, 21th ed, 2005.

AQUINO, S. F. de; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. de L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187–204, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/esa/a/DV5v33YwS6jFK4mw99WkTsc/abstract/?lang=pt>>.

ARIAS, A. et al. An innovative wastewater treatment technology based on UASB and IFAS for cost-efficient macro and micropollutant removal. **Journal of Hazardous Materials**, v. 359, p. 113–120, 5 out. 2018.

BENDZ, DAVID et al. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. **Journal of hazardous materials**, v. 122, n. 3, p. 195-204, 2005.

BOLL, M. Key enzymes in the anaerobic aromatic metabolism catalysing Birch-like reductions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1707, n. 1, p. 34–50, fev. 2005.

BRANDT, E. M. F. **Avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas simplificados de tratamento de esgoto (reatores UASB seguidos de pôstratamento)**. Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

BRENNER, D. J. et al. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume Two: **The Proteobacteria**. 2. ed. Michigan, USA: [s.n.].

BUENO, M. D. L. Á. B. R. D. H.; BOTELLA, N. B.; RICO, D. P. **MECHANISMS INVOLVED IN THE REMOVAL OF EMERGING CONTAMINANTS BY A**

**COMBINED UASB-MBR SYSTEM.** 8 maio 2018. Disponível em:  
<http://library.witpress.com/viewpaper.asp?PCODE=UG18-027-1>

BUSHRA, RABIA; ASLAM, NOUSHEEN. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. **Oman medical journal**, v. 25, n. 3, p. 155, 2010.

BUSHRA, Rabia; ASLAM, Nousheen. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. **Oman medical journal**, v. 25, n. 3, p. 155, 2010.

CAMPANHA, M.B., Awan, A.T., de Sousa, D.N.R., Grosseli, G.M., Mozeto, A.A., Fadini, P.S., 2015. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environ. Sci. Pollut. Res.** 22, 7936–7947.

CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. **Toxicology Letters**, v. 142, p. 185-194, 2003.

DE ABREU, Érika Ferreira. **Estudo da diversidade microbiana metanogênica em reatores UASB tratando esgoto sanitário**. 2007.

DE MELO PIRETE, Luciana et al. Biodegradation of diclofenac and ibuprofen in Fluidized Bed Reactor applied to sanitary sewage treatment in acidogenic and denitrifying conditions. **Journal of Water Process Engineering**, v. 49, p. 102964, 2022.

DE MELO PIRETE, Luciana et al. Influence of ethanol and nitrate on ibuprofen removal in batch reactors under denitrifying conditions. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 160, p. 297-309, 2022.

DELFORNO, T. P. et al. Comparative metatranscriptomic analysis of anaerobic digesters treating anionic surfactant contaminated wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 649, p. 482–494, 2019.

DILALLO, Rosemarie; ALBERTSON, Orris E. Volatile acids by direct titration. **Journal (Water Pollution Control Federation)**, p. 356-365, 1961.

ESPOSITO, G., FRUNZO, L., PANICO, A., PIROZZI, F., 2012. Enhanced biomethane production from co-digestion of different organic wastes. **Environ. Technol.** 33, 2733–2740.

FENG, L., VAN HULLEBUSCH, E.D., RODRIGO, M.A., ESPOSITO, G., OTURAN, M.A., 2013. Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. **A review. Chem. Eng. J.** 228, 944–964.

FENT, Karl; WESTON, Anna A.; CAMINADA, Daniel. Erratum to “Ecotoxicology of human pharmaceuticals”[*Aquatic Toxicology* 76 (2006) 122–159]. **Aquatic Toxicology**, v. 2, n. 78, p. 207, 2006.

FERRARI, B. et al. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 55, n. 3, p. 359–370, 1 jul. 2003.

FERREIRA, A. P. Caffeine as an environmental indicator for assessing urban aquatic ecosystems. **Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 21, n. 6, p. 1884–1892, dez. 2005.

FOUNTOULAKIS, M., DRILLA, P., STAMATELATO, K., LYBERATOS, G., 2004. Toxic effect of pharmaceuticals on methanogenesis. **Water Sci. Technol.** 50, 335–340.

FRANZELLITTI, S.; BURATTI, S.; VALBONESI, P. CAPUZZO, A.; FABBRI, E. The  $\beta$ blocker propranolol affects cAMP-dependent signaling and induces the stress response in Mediterranean mussels, *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, v. 101, n. 2, p.299-308, 2011.

FUCHS, G., Boll, M., Heider, J., 2011. Microbial degradation of aromatic compounds — from one strategy to four. **Nat. Rev. Microbiol.** 9, 803–816.

GALLARDO- ALTAMIRANO, M. J. et al. Linking microbial diversity and population dynamics to the removal efficiency of pharmaceutically active compounds (PhACs) in an anaerobic/anoxic/aerobic (A2O) system. **Chemosphere**, v. 233, p. 828–842, out. 2019.

GARCÍA-GALÁN, M. J. et al. Multiresidue trace analysis of pharmaceuticals, their human metabolites and transformation products by fully automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 158, p. 330–341, 1 set. 016.

GEISSEN, Violette et al. Emerging pollutants in the environment: a challenge for water resource management. **International soil and water conservation research**, v. 3, n. 1, p. 57-65, 2015.

GHATTAS, A.-K., Fischer, F., Wick, A., Ternes, T.A., 2017. Anaerobic biodegradation of (emerging) organic contaminants in the aquatic environment. **Water Res.** 116, 268–295. doi:10.1016/j.watres.2017.02.001.

GILTROW, E. et al. Chronic effects assessment and plasma concentrations of the  $\beta$ -blocker propranolol in fathead minnows (*Pimephales promelas*). **Aquatic Toxicology**, v. 95, p. 195- 202, 2009.

GINEBREDA, A. et al. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). **Environment International**, v. 36 , p. 153-162, 2010.

GONZALEZ- REY, M., Bebianno, M.J., 2012. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? **Environ. Toxicol. Pharmacol.** 33, 361–371.

GONZALEZ-GIL, L. et al. Role of methanogenesis on the biotransformation of organic micropollutants during anaerobic digestion. **Science of The Total Environment**, v. 622–623,p. 459–466, maio 2018.

GONZALEZ-GIL, L.; CARBALLA, M.; LEMA, J. M. Cometabolic Enzymatic Transformation of Organic Micropollutants under Methanogenic Conditions. **Environmental Science & Technology**, v. 51, n. 5, p. 2963–2971, 7 mar. 2017.

GONZALEZ-REY, M. et al. Effects of active pharmaceutical ingredients mixtures in mussel *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, v. 153, p. 12–26, ago. 2014.

GONZALEZ-REY, M.; BEBIANNO, M. J. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 33, n. 2, p. 361–371, mar. 2012.

GRANATTO, C. F. et al. Methanogenic potential of diclofenac and ibuprofen in sanitary sewage using metabolic cosubstrates. **Science of the Total Environment**, v. 742, p.140530, 2020.

GRANATTO, C. F. et al. Scale-up evaluation of anaerobic degradation of linear alkylbenzene sulfonate from sanitary sewage in expanded granular sludge bed reactor. **International Biodeterioration and Biodegradation**, v. 138, p. 23–32, 1 mar. 2019.

GRANATTO, C.F., Grosseli, G.M., Sakamoto, I.K., Fadini, P.S., Varesche, M.B.A., 2020. Methanogenic potential of diclofenac and ibuprofen in sanitary sewage using metabolic cosubstrates. **Sci. Total Environ.** 742, 140530. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140530

GRANATTO, C.F., Grosseli, G.M., Sakamoto, I.K., Fadini, P.S., Varesche, M.B.A., 2021a. Influence of metabolic cosubstrates on methanogenic potential and degradation of triclosan and propranolol in sanitary sewage. **Environ. Res. J.** 199, 111220. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140530>

GRANATTO, C.F., Grosseli, G.M., Sakamoto, I.K., Fadini, P.S., Varesche, M.B.A., 2021b. Influence of cosubstrate and hydraulic retention time on the removal of drugs and hygiene products in sanitary sewage in an anaerobic Expanded Granular Sludge Bed reactor. **J. Environ. Manage.** 299. <https://doi.org/10.1016/J.JENVMAN.2021.113532>

GRANATTO, C.F., Macedo, T.Z., Gerosa, L.E., Sakamoto, I.K., Silva, E.L., Varesche, M.B.A., 2019. Scale-up evaluation of anaerobic degradation of linear alkylbenzene sulfonate from sanitary sewage in expanded granular sludge bed reactor. **Int. Biodeterior. Biodegradation** 138, 23–32. doi:10.1016/j.ibiod.2018.12.010

GROS, M., PETROVIC, M., GINEBREDA, A., BARCELÓ, D., 2010. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. **Environ. Int.** 36, 15–26.

HAN, G. H.; HUR, H. G. KIM, S. D. - Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. **Environmental toxicology and chemistry / SETAC**. ISSN 0730-7268. 25:1 (2006) 265–271.

HAN, S. et al. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. **Aquatic Toxicology**, v. 98, n. 3, p. 256–264, 1 jul. 2010.

HAYASHI-NISHINO, MITSUKO et al. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. **Nature cell biology**, v. 11, n. 12, p. 1433-1437, 2009.

HEREBER, T. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment : a review of recent research data. **Toxicology Letters**, v. 131, p. 5-17, 2002.

HERNANDO, M.D.; MEZCUA, M. FERNANDEZ-ALBA, A.R.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**, v. 69, n. 2, p. 334-342, 2006.

JELIC, A. et al. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. **Water Research**, v. 45, n. 3, p. 1165–1176, jan. 2011.

JIA, Y. et al. Biotransformation of ibuprofen in biological sludge systems: Investigation of performance and mechanisms. **Water Research**, v. 170, p. 115303, mar. 2020.

JOSS, A. et al. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. **Water Research**, v. 40, n. 8, p. 1686–1696, 2006.

KIM, Y. et al. - Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine , diltiazem and six major sulfonamides , and their potential ecological risks in Korea. **Environment international**. 33:1 (2007) 370–375.

KLAVARIOTI, M., MANTZAVINOS, D., KASSINOS, D., 2009. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. **Environ. Int.** 35, 402–417.

KOSMA, C.I., LAMBROPOULOU, D.A., ALBANIS, T.A., 2014. Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal, and environmental risk assessment. **Sci. Total Environ.** 466–467, 421–438.

KOUMAKI, Elena et al. Fate of emerging contaminants in high-rate activated sludge systems. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 2, p. 400, 2021.

LEVERRIER-PENNA, S. et al. Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. **Human Reproduction**, v. 33, n. 3, p. 482–493, 1 mar. 2018.

LIANG, X. et al. Anaerobic conversion of chlorobenzene and benzene to CH4 and CO2 in bioaugmented microcosms. **Environmental Science and Technology**, v. 47, n. 5, p. 2378–2385, 5 mar. 2013.

LONAPPAN, L. et al. Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. **Environment International**, v. 96, p. 127–138, nov. 2016.

LUEDERS, T. The ecology of anaerobic degraders of BTEX hydrocarbons in aquifers. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 93, n. 1, p. fiw220, jan. 2017.

LUO G, et al. (2014) The role of Sec3p in secretory vesicle targeting and exocyst complex assembly. **Mol Biol Cell** 25(23):3813-22.

MARCHLEWICZ, A. et al. *Bacillus thuringiensis* B1(2016) is a Gram-Positive Bacteria Able to Degrade Naproxen and Ibuprofen. **Water, Air, & Soil Pollution**, [s.d.]

MARTIN, Paul; WILSON, Ian D.; JONES, Graeme R. Optimisation of procedures for the extraction of structural analogues of propranolol with molecular imprinted polymers for sample preparation. **Journal of chromatography A**, v. 889, n. 1-2, p. 143-147, 2000.

METCALF, Leonard; EDDY, Harrison P. **Tratamento de efluentes e recuperação de recursos**. McGraw Hill Brasil, 2015.

MOLINA, M. C. et al. From Laboratory Tests to the Ecoremedial System: The Importance of Microorganisms in the Recovery of PPCPs-Disturbed Ecosystems. **Applied Sciences**, v. 10,n. 10, p. 3391, 14 maio 2020.

MOMPELAT, S.;LE BOT, B.; THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. **Environment International**, v. 35, n. 5, p. 803–814, jul. 2009.

MÖSCHE, M.; MEYER, U. Toxicity of linear alkylbenzene sulfonate in anaerobic digestion:influence of exposure time. **Water Research**, v. 36, n. 13, p. 3253–3260, jul. 2002.

NOGUEIRA, R.F.P.; TROVÓ, A.G.; SOLVA, M.R.A.; VILLA, R.D.; OLIVEIRA, M.C.; Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, v. 32, N. 1, 188-197, 2009.

OLIVEIRA, T.S., Murphy, M., Mendola, N., Wong, V., Carlson, D., Waring, L., 2015. Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. **Sci. Total Environ.** 518–519, 459–478.

OSSWALD, W. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. **Porto: Porto Editora**.

OWEN, S. F.; GILTROW, E.; HUGGET D. B.; HUTCHINSON, T. H.; SAYE, J.; WINTER, M. J.; SUMPTER, J. P. Comparative physiology, pharmacology and toxicology of  $\beta$ -blockers: Mammals versus fish. **Aquatic Toxicology**, v. 82, p. 145 – 162, 2007.

OYA, Masaru; HISANO, Noriko. Decreases in surface activities and aquatic toxicities of linear alkylbenzene sulfonate and alcohol ethoxylates during biodegradation. **Journal of Oleo Science**, v. 59, n. 1, p. 31-39, 2010.

OZDEMIR, G. et al. Acute and chronic responses of denitrifying culture to diclofenac. **Bioresource Technology**, v. 176, p. 112–120, 1 jan. 2015. OZDEMIR, G. et al. Acute and chronic responses of denitrifying culture to diclofenac. **Bioresource Technology**, v. 176, p. 112–120, 1 jan. 2015.

PATEL, B. K. C.; MORGAN, H. W.; DANIEL, R. M. *Fervidobacterium nodosum* gen. nov. and spec. nov., a new chemoorganotrophic, caldoactive, anaerobic bacterium. **Archives of Microbiology** 1985 141:1, v. 141, n. 1, p. 63–69, 1985. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00446741>>.

PEÑA-GUZMÁN, C. et al. Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. **Journal of Environmental Management**, v. 237, p. 408–423, 1 maio 2019.

PENTEADO, E. D. et al. Influence of seed sludge and pretreatment method on hydrogen production in packed-bed anaerobic reactors. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 38, n. 14, p. 6137–6145, maio 2013.

PHUNG, D. et al. Can wastewater-based epidemiology be used to evaluate the health impact of temperature? – An exploratory study in an Australian population. **Environmental Research**, v. 156, p. 113–119, 1 jul. 2017.

PIRETE, Luciana de Melo. **Influência do etanol e nitrato na degradação de diclofenaco e ibuprofeno em reator em batelada e contínuo de leito fluidificado: ênfase na caracterização taxonômica e de possíveis vias metabólicas**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PLÓSZ, B. G.; LANGFORD, K. H.; THOMAS, K. V. An activated sludge modeling framework for xenobiotic trace chemicals (ASM-X): **Assessment of diclofenac and carbamazepine**. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 109, n. 11, p. 2757–2769, 1 nov. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bit.24553>>.

POUNDS, N. et al. - Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc Planorbis carinatus (Gastropoda: Planorbidae). **Ecotoxicology and environmental safety**. ISSN 1090-2414. 70:1 (2008) 47–52.

QUINN B., GAGNÉ F. & BLAISE C. 2009. Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. **Science of the Total Environment** 407, 1072-9.

QUINTANA, José Benito; WEISS, Stefan; REEMTSMA, Thorsten. Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. **Water research**, v. 39, n. 12, p. 2654-2664, 2005.

RANG, H.P; Dale, M.M; Ritter, J.M & Noore, P.K. Transmissão noradrenérgica. In: \_\_\_\_\_. Farmacologia. 5a . ed. **Rio de Janeiro**, Elsevier, 2004, p. 182-208.

RIPLEY, L. E.; BOYLE, W. C.; CONVERSE, J. C. Improved alkalimetric monitoring for anaerobic digestion wastes of high-strength wastes. **Water Environment Federation**, v. 58, n. 5, p. 406–411, 1986.

SALGADO, R. et al. - Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology. **Water science and technology: a journal of the International Association on Water Pollution Research.** ISSN 0273-1223. 62:12 (2010) 2862–71.

SANTOS, L.H.M.L.M., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barceló, D., Montenegro, M.C.B.S.M., 2013. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. **Sci. Total Environ.** 461–462, 302–316.

SARIZADEH, G. et al. **Efficiency of hospital wastewater treatment system in removal of level of toxic, microbial, and organic pollutant.** <https://doi.org/10.1080/15569543.2021.1922923>, 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15569543.2021.1922923>>.

SIM, W. J. et al. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. **Chemosphere**, v. 82, n. 2, p. 179–186, 1 jan. 2011.

SMIDT, H.; DE VOS, W. M. Anaerobic Microbial Dehalogenation. **Annual Review of Microbiology**, v. 58, n. 1, p. 43–73, out. 2004.

SPEECE, R.E., 1996. Toxicity Response, in: Speece, J.M. (Ed.), **Anaerobic Biotechnology: For Industrial Wastewaters.** pp. 245–286.

STAMATIS, N.; HELA, D.; KONSTANTINOU, I. Occurrence and removal of fungicides in municipal sewage treatment plant. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 829-835, 2010.

STAMS AJM. Metabólicos interações entre anaeróbicos bactérias dentro metanogênicoambientes. **Int J Gen Mol Microbiol** 1994; 66: 271–94.

STASINAKIS, A. S. et al. Occurrence of endocrine disrupters and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 19, n. 5, p. 1574–1583, 25 jun. 2012.

SUI, Q., HUANG, J., DENG, S., CHEN, W., YU, G., 2011. Seasonal Variation in the Occurrence and Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Different Biological Wastewater Treatment Processes. *Environ. Sci. Technol.* 45, 3341–3348.

TERNES T.A..Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.*, v. 32, n.11, p. 3245-3260, 1998.

TIJANI, J. O.; FATOBA, O. O.; PETRIK, L. F. A review of pharmaceuticals and endocrinodisrupting compounds: Sources, effects, removal, and detections. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 224, n. 11, 2013.

TISCA, J. F. et al. Characterization of a fatty acid-binding protein from the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*): pharmaceutical and toxicological implications. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 22, p. 27811–27822, 1 jun. 2021.

USMAN, M.; Farooq, M.; Hanna, K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. **Science of The Total Environment**, v. 745, p. 141053, nov. 2020.

VELDHOEN, N. et al. Effects of Acute Exposure to the Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Ibuprofen on the Developing North American Bullfrog ( *Rana catesbeiana* ) Tadpole. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 17, p. 10439–10447, 2 set. 2014.

VÉLEZ, V. et al. Emerging Contaminants in Trans-American Waters. **Revista Ambiente e Agua**, v. 14, n. 6, 2019.

VERLICCHI, PAOLA; AL AUKIDY, M.; ZAMBELLO, ELENA. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—a review. **Science of the total environment**, v. 429, p. 123-155, 2012.

VILLAR-NAVARRO, E., Baena-Nogueras, R.M., Paniw, M., Perales, J.A., Lara-Martín, P.A., 2018. Removal of pharmaceuticals in urban wastewater: High rate algae pond (HRAP) based technologies as an alternative to activated sludge based processes. *Water Res.* 139, 19–29.

VON SPERLING, Marcos. Urban wastewater treatment in Brazil. *Inter-Am. Dev. Bank*, 2016.

WANG, J., Wang, S., 2016. Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. *J. Environ. Manage.* <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.07.049.3>

XIE Z. et al. An anaerobic dynamic membrane bioreactor (AnDMBR) for landfill leachate treatment: Performance and microbial community identification. *Bioresource Technology*, v. 161, p. 29–39, jun. 2014.

XU, Y., Liu, T., Zhang, Y., Ge, F., Steel, R.M., Sun, L., 2017. Advances in technologies for pharmaceuticals and personal care products removal. *J. Mater. Chem. A* 5, 12001–12014.

YANG, S. et al. Occurrence of trace organic contaminants in wastewater sludge and their removals by anaerobic digestion. *Bioresource Technology*, v. 210, p. 153–159, jun. 2016.

ZWIETERING, M.H., JONGENBURGER, I., ROMNOUTS, F.M., Van'T Riet, K., 1990. Modeling of the Bacterial Growth Curve. *Environ. Microbiol.* 1875–1881.

