



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS DE REALEZA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

PÂMELA KOERICH

CONTAMINANTES EMERGENTES NO RIO LONTRA
(SALTO DO LONTRA-PR)

REALEZA, 2015

PÂMELA KOERICH

**CONTAMINANTES EMERGENTES NO RIO LONTRA
(SALTO DO LONTRA-PR)**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
Apresentado como requisito para a obtenção de grau
De Licenciando em Química da Universidade
Federal da Fronteira sul.

Orientadora Prof.^a Dr(a): Liziara da Costa Cabrera

REALEZA, 2015

DGI/DGCI - Divisão de Gestão de Conhecimento e Inovação

Koerich, Pâmela
Contaminantes Emergentes no Rio Lontra (Salto do
Lontra -PR)/ Pâmela Koerich. -- 2015.
64 f.:il.

Orientadora: Liziara da Costa Cabrera .
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Licenciatura em química , Realeza, PR, 2015.

1. Contaminantes emergentes. 2. Medicamentos. 3.
Produtos de cuidados pessoais. 4. micro poluentes. 5.
química ambiental. I. , Liziara da Costa Cabrera,
orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III.
Título.

PÂMELA KOERICH

**CONTAMINANTES EMERGENTES NO RIO LONTRA
(SALTO DO LONTRA -PR)**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de grau em licenciatura em química da Universidade Federal da Fronteira Sul.

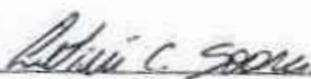
Orientadora Prof.^a Dra. Liziara da Costa Cabrera

Esse trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 03/12/15

BANCA EXAMINADORA



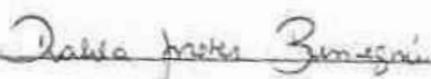
Prof. Dr.^a Liziara da Costa Cabrera - UFFS



Prof. Dr. Letiére Cabreira Soares - UFFS



Prof. Dr. André Lazarin Gallina



Prof. Dr.^a Dalila Moter Bengnù

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, pelo dom da vida, paciência e dedicação para a realização desse trabalho.

A minha querida orientadora Prof.^a Dr.^a Liziara da Costa Cabrera, que não mediu esforços para que esse trabalho fosse realizado. Obrigada por todo apoio, paciência, confiança, amizade e ensinamento.

Aos meus pais Sergio e Betty, por todo amor, carinho, apoio e paciência, amo vocês.

A minha Irmã Maria Joana, pela compreensão e paciência.

As minhas amigas, Juliana, Vanessa, Suzani, pelo apoio, compreensão e paciência no decorrer do trabalho, em especial a Mariza pela colaboração.

Aos meus colegas, Aline M., Aline B., Marcelo, Claudia, Maiara, Edson, Dioni, Cleiton, Vanessa, Juliana e Vinicius, pela vivência ao longo dos anos na Universidade.

Ao meu colega Marcos, pelo apoio e colaboração neste trabalho.

Aos professores Julio, Jackson, Letieri, Fernanda, André, Gisele, e demais por todo o ensinamento, amizade, compreensão.

As minhas clientes pela compreensão nos momentos em que tive que me ausentar do trabalho.

A Universidade Federal do Rio Grande (FURG) e Universidade Federal Tecnológica do Paraná (UTFPR) pelo apoio e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório LACOM da FURG, especialmente ao Jean Lucas Arias por fazer os procedimentos analíticos, cuja nossa instituição não tinha condições de realizar.

A minha família e amigos por todo apoio e carinho.

E a todos que de alguma forma contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais Sergio e Betty

“A natureza achará uma solução para a poluição causada pela Civilização. A questão que permanece é se os seres humanos estão incluídos ou não”

Mikhail Gorbachev

RESUMO

Hoje a química ambiental tem chamado a atenção para um novo modo de contaminação denominado contaminação emergente, que se define por substâncias proveniente da excreção e/ou descarte inadequado de medicamentos, produtos de cuidados pessoais e agroquímico. Esses compostos são detectados nas matrizes aquáticas em concentrações extremamente baixas mas, podem desempenhar disfunções indesejável aos organismos expostos. Ressalta-se que o monitoramento desses compostos não é regulamentado pela legislação. Desta forma, esse trabalho aborda uma pesquisa sobre contaminantes emergentes no Rio Lontra, localizado Salto do Lontra-PR, tendo como objetivo obter um parecer da contaminação das águas nessa região, propondo ações mitigadoras junto à comunidade local. Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a contaminação de medicamentos em matrizes aquáticas e análise da água pela técnica proposta por CALDAS *et. al.*, 2013, que compreende o preparo da amostra por SPE (Extração em fase sólida, do inglês *Solid Phase Extraction*) e determinação por cromatografia líquida acoplado à espectrometria de massas (LC-MS/MS, do inglês *Liquid chromatography-mass spectrometric in tandem*). Foram realizadas duas amostragens (agosto e outubro) em três pontos, sendo dois no Rio e um na água da torneira. Dos 18 fármacos e produtos de cuidados pessoais abordados nesse método, 9 (Benzofenona, cafeína, carbamazepina, diclofenaco sódico, mebendazol, metilparabeno, propilparabeno, triclocarban e triclosan) foram detectados na primeira amostragem e 7 (avobenzona, benzofenona, cafeína, carbamazepina, metilparabeno, propilparabeno e triclocarban) na segunda, confirmando a contaminação emergente nesse ambiente. Esses dados servirão de base às autoridades locais para futuras ações mitigadoras.

Palavras-chaves: Micro poluentes, Medicamentos, ambientes aquáticos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Rota dos contaminantes emergentes até o ambiente (Autoria Própria)	19
Figura 2: Pontos de coleta para amostragem. (Google Earth).....	25
Figura 3: Etapas envolvidas na SPE: condicionamento do adsorvente, adição da amostra, remoção dos interferentes e eluição do analito (CALDAS, 2009).	27
Figura 4: Etapas do processo de Cromatografia líquida (Biomedicina Brasil)	30
Figura 5: Principais partes de um espectrômetro de massa (TORAY: Innovation by chemistry).	31
Figura 6: Princípio do funcionamento do triploquadropolo. Q1, Q2 e Q3 são respectivamente quadropolo 1, 2 e 3 (LOCATELLI, 2011).	32

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Medicamentos e PPCs contemplados pelo método utilizado (CALDAS et. al., 2013).	29
Quadro 2: Substâncias encontradas e suas principais características	36
Tabela 1 - Parâmetros analíticos obtidos para os fármacos detectados na primeira amostragem (agosto).....	34
Tabela 2: Parâmetros analíticos obtidos para os fármacos detectados na segunda amostragem (outubro).....	35
Tabela 3: Resumo das concentrações dos fármacos detectados na primeira amostragem	37
Tabela 4: Resumo das concentrações dos fármacos detectados na segunda amostragem.....	37

LISTA DE SIGLAS

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APCI – Ionização química por pressão atmosférica

ESI – Eletronebulização

ETA – Estação de tratamento de água

ETE – Estação de tratamento de esgoto

FURG – Universidade Federal do Rio Grande

IBGE – Instituto Brasileiro de geografia e Estatística

IE – Interferentes Endócrinos

LC-MS/MS – Cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massas sequencial

LOQm – Limite de quantificação do método

OMS – Organização Mundial da Saúde

PPCs – Produtos de cuidados pessoais

SNC – Sistema Nervoso Central

SPE – Extração em fase sólida

SUS – Sistema Único de Saúde

UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul

UTFPR – Universidade Federal Tecnológica do Paraná

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2.OBJETIVOS	15
2.1 GERAL	15
2.2 ESPECIFICO	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 ÁGUA E SANEAMENTO BÁSICO NO BRASIL.....	16
3.2 CONTAMINANTES EMERGENTES	18
3.2.1 Ocorrência e riscos da presença dos contaminantes emergentes no ambiente	20
3.2.2 Fármacos e produtos de cuidados pessoais	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1. AMOSTRAGEM	25
4.2 PREPARO DE AMOSTRA E A DETERMINAÇÃO DOS CONTAMINANTES EMERGENTES	25
4.2.1 Extração por fase sólida (SPE).....	26
4.2.2 Cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massa (LC – MS/MS)	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
5.2 COMPOSTOS DETECTADOS	38
5.2.1 Avobenzona.....	38
5.2.2 Benzofenona	38
5.2.3 Triclosan	39
5.2.4 Mebendazol.....	40
5.2.5 Cafeína.....	41
5.2.6 Metilparabeno e propilparabeno.....	42
5.2.7 Carbamazepina.....	43
5.2.8 Diclofenaco Sódico	44
5.2.9 Triclocarban.....	45
6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	46
6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	57

1. INTRODUÇÃO

A água é considerada um recurso natural e essencial à vida e perpetuação das espécies que propicia um equilíbrio nos ecossistemas. Porém, com o crescimento populacional, urbano e rural agravou-se os índices de poluição nesse ambiente, tornando a água potável cada vez mais escassa, apontando aspectos negativos na sociedade, meio ambiente e até mesmo na economia, pelos prejuízos causados. Assim, estudos que enfoquem ambientes hídricos são necessários para sua preservação (CRESTANI & SILVA, 2011; SILVEIRA, 2012).

As redes coletoras de água e de tratamento do País não dão o suporte necessário quanto à qualidade da água, pois sua contaminação ganha novos aliados a cada dia, provenientes do aporte de esgoto bruto ou tratado nos rios, resíduos industriais, contaminação dos lençóis freáticos, entre outros (AMÉRICO *et. al.*, 2012; SILVEIRA, 2012).

Hoje a química ambiental tem seu destaque no estudo dos contaminantes emergentes presentes em ambientes aquáticos. Estes se definem como micro poluentes que mesmo em baixas concentrações são capazes de causar disfunções nos organismos em contato, sendo sua presença detectada em concentrações abaixo de $1 \mu\text{gL}^{-1}$ (ARAÚJO *et. al.*, 2006). Essa contaminação é proveniente, principalmente da excreção dos medicamentos, bem como do descarte inadequado desses. Também são relatados como causadores de efeitos deletérios produtos de cuidado e higiene pessoal, produtos de limpeza e defensivos agrícolas. A introdução no ambiente se deve, principalmente, pelas redes de esgoto e fossas sépticas, justificando o ambiente aquático ser o mais prejudicado (AMÉRICO *et. al.*, 2012).

A principal preocupação da comunidade científica é no sentido de novas substâncias serem sintetizadas nas indústrias anualmente, e sem um controle quanto ao seu uso, manuseio e descarte no ambiente, pois, o conhecimento dos riscos de tais atos é pouco conhecido. Estudos mostram que os medicamentos e produtos de cuidados pessoais foram encontrados, em diversas matrizes aquáticas, sugerindo a possibilidade de desencadear disfunções nos organismos em contato. O efeito, a persistência e a degradação dos contaminantes no ambiente dependem das propriedades físico-químicas de cada composto (COSTA *et. al.*, 2014; NAPOLEÃO, 2011; CARRIQUIBORDE *et. al.*, 2011; LOCATELLI, 2010; MACHADO, 2010; VILLA, 2012; BARBOSA, 2015;

BILLA & DEZOTII, 2003; AMÉRICO *et. al.*, 2012; CARTAGENA, 2011; CRESTANA & SILVA, 2011, GAFFNEY *et. al.*, 2013).

Alguns estudos, como os dos autores citados, apontam esses possíveis efeitos que essa contaminação pode causar. Os estudos não são conclusivos, mas estima-se que devido à mistura dessas substâncias e a exposição crônica em que os organismos são submetidos, possa desencadear efeitos como, resistência a antibiótico, desregulação no sistema reprodutor e endócrino, toxicidade no organismo, entre outros, sem contar na bioacumulação desses compostos. A maior atenção tem sido dada aos fármacos das classes dos antibióticos e estrógenos, justamente por ter seus efeitos mais perceptíveis (AMÉRICO, 2012; CRESTANE & SILVA, 2011; MASSARO, 2011; ALMEIDA *et. al.*, 2013; FILHO *et. al.*, 2007).

Independente dos riscos deve-se ter a precaução, sendo que a presença dessas moléculas orgânicas é indesejável nas matrizes ambientais. A desconfiança na qualidade da água, e os meios de poluição das matrizes ambientais são questões a serem consideradas. Assim o presente cenário desse tipo de contaminação tem exigido saber se as concentrações detectadas de substâncias como medicamentos e produtos de higiene e cuidado pessoal, até o momento exercem efeitos toxicológicos nos organismos aquáticos e humanos, em determinado tempo. Essa questão desencadeia o estímulo por mais pesquisas nessa área, visto que o número de publicações existentes é insuficiente para que medidas sejam tomadas, no sentido de que os riscos dessa contaminação sejam diminuídos ou anulados.

Portanto, o objetivo desse estudo foi traçar um panorama da possível contaminação das águas com medicamentos e produtos de cuidados pessoais no município do Salto do Lontra-PR. No decorrer do trabalho é relatado os possíveis efeitos desse tipo de contaminação nos organismos expostos, as substâncias mais encontradas, os estudos que também detectaram essas substâncias no ambiente, bem como o resultado da análise desenvolvida para confirmação dessa contaminação do Rio observado.

2.OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Traçar um panorama da possível contaminação das águas com medicamentos e produtos de cuidado e higiene pessoal no Rio Lontra, localizado no município do Salto do Lontra-PR, comparando com o que já foi publicado em outras regiões, com destaque aos efeitos deletérios desse tipo de contaminação e os prejuízos que isso pode acarretar a população local.

2.2 ESPECIFICO

- Revisar nas bibliografias existentes quanto à identificação e possíveis danos dos contaminantes emergentes do tipo medicamentos, e comparar com a quantificação desses compostos analisados no Rio Lontra;

-Analisar a presença dos medicamentos no Rio Lontra, através da análise da água;

-Divulgar os resultados para pesquisas futuras, e os órgãos responsáveis do meio ambiente no município;

-Propor ações mitigadoras junto à comunidade local, como palestras, folhetos informativos, dentre outros;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 ÁGUA E SANEAMENTO BÁSICO NO BRASIL

O saneamento básico trata-se de um conjunto de ações para prevenção e difusão de serviços básicos que garantem a saúde pública de forma adequada. Serviços esses de coleta, abastecimento, tratamento de água e esgoto, bem como o destino do lixo, vigilância sanitária e controle de zoonoses. Se esses serviços estão satisfatórios, ou dentro dos padrões, isso significa que o saneamento básico está adequado à qualidade de vida da população (GHISELLI, 2006; LOCATELLI, 2011).

No Brasil o saneamento básico se encontra escasso ou insatisfeito na maioria dos municípios, visto que, desde sua implementação, por volta dos anos 50, os serviços se concentraram nos grandes centros urbanos e devido a crescente demanda populacional, as políticas públicas muitas vezes não dão conta de promover o bem estar populacional. Isso se agravou com a constituição de 1988, que instituiu a decisão do saneamento básico ser de responsabilidade municipal, o que tornou desigual esses serviços, pelas dificuldades dos municípios de manter as necessidades populacionais (LOCATELLI, 2011).

No que diz respeito à água, o cenário atual mostra que menos de 50% da população tem esgoto ligado a rede coletora, sendo que desses aproximadamente 34% passa por algum tratamento antes de ser despejado nos rios, e aproximadamente 80% da população tem acesso a água potável. No Paraná, o percentual de municípios que possuem a rede coletora de esgoto chega a 76% e o atendimento urbano da água, chega a 99% (SANSA, 2014).

A água é um recurso natural de maior abundância no planeta. Apesar de sua simplicidade, é o constituinte principal do ser vivo o ambiente de sobrevivência de determinados organismos e plantas, além de seu valor sócio-cultural (FALONE, 2007). Nos tempos primórdios, os Gregos consideravam a água como elemento fundamental da matéria. Após o século XVIII, é que experimentos puderam comprovar a água como sendo um composto (MACÊDO, 2004; FALONE, 2007).

Sendo um bem indispensável à vida, é a substância inorgânica de maior abundância nos organismos, chegando a constituir 60% do corpo humano, 90% das plantas e até 98% de alguns animais aquáticos (CRESTANE & SILVA, 2011). Sua função no organismo é regular a temperatura, transportar nutrientes pelo corpo, auxiliar

na diluição e funcionamento dos órgãos, controla a pressão arterial, dentre outros (ARIAS, 2013). Sua eliminação se dá pela urina, fezes e suor, por isso a importância de se ingerir água, para fins de reposição.

A água para abastecimento pode ser obtida por diferentes fontes, como rios e mananciais subterrâneos, o que vêm sendo bastante utilizado hoje no Brasil. Pode ser captada no aquífero, protegida por camadas de terra, que dificultam sua contaminação, ou nos rios expostos a poluição e diversos fatores que facilitam a contaminação (OTENIO, 2007; SILVA & ARAUJO, 2003).

A água auxilia em diversas atividades cotidianas como, irrigação agrícola, geração de energia, atividades de lazer, preservação da fauna e flora dentre inúmeras outras. Devido a sua importância e utilização, a escassez de água tem atingido muitos países que sofrem pela falta, ou a má qualidade em que é encontrada (OSAWA, 2013).

O crescente aumento da população e a expansão das cidades e áreas de cultivo são um dos indicadores desse problema (CRESTANE & SILVA, 2011). Além disso, sendo a água a constituição de $\frac{3}{4}$ de todo o planeta, o termo abundância propiciou uma cultura baseada no desperdício da água (OSAWA, 2013).

Além da escassez, a expansão urbana e agrícola tem levado, também, a contaminação das águas por resíduos gerados pelas atividades humanas, industriais e agrícolas, os quais são despejados nos rios sem ao menos serem tratados (SILVEIRA, 2004).

Uma das questões de maior importância para a saúde pública é a garantia de água potável à população. A norma que rege a qualidade da água para o consumo humano, encontra-se na portaria 518/GM/2004 do Ministério da Saúde, a qual define quantidades máximas para os parâmetros físico-químicos, e microbiológicos (BRASIL, 2004). Além disso, depois de tratada, para ser considerada ideal ao consumo, a água deve atender aos requisitos dos padrões de potabilidade presentes na portaria nº- 2.914, de 12 de dezembro de 2011 (BRASIL, 2011).

Assim o monitoramento das águas é fundamental, pois auxilia na prevenção da contaminação da população, ou ainda a viabilização do abastecimento de água potável. Nesse sentido, análises de parâmetros físico-químicos e microbiológicos são rotineiros nas águas, para a indicação da atividade poluidora (SILVEIRA, 2004). Porém, somente esses parâmetros não têm garantido a total probabilidade de contaminação, visto que a cada dia chegam novos aliados a essa contaminação, provenientes de produtos

consumidos pela população, exigindo um monitoramento mais preciso na detecção desses compostos (OSAWA, 2013).

3.2 CONTAMINANTES EMERGENTES

O termo contaminante emergente é recente, pois em 1996, quando descoberto, a comunidade científica europeia adotou o nome para esse tipo de contaminação de interferente endócrino (IE), visto que esses podem causar disfunções no sistema endócrino humano e animal. A comunidade, na época, propôs que os IE podiam causar a redução dos espermatozoides nos homens, a menstruação precoce nas meninas, e aumento do risco de câncer em ambos os sexos (GHISELLI, 2006; NAPOLEÃO, 2011).

De modo geral, não se podem classificar todas as substâncias encontradas como IE, visto que nem todos podem causar esse tipo de efeito. Nesse sentido, a comunidade científica europeia determinou um termo que abrangesse de modo geral as substâncias para esse tipo de contaminação definindo como contaminantes emergente (GHISELLI, 2006; NAPOLEÃO, 2011; SOUZA, 2012; COSTA *et. al.*, 2014). Essa contaminação é proveniente do uso, descarte inadequado e excreção de fármacos, produtos de cuidados, higiene e limpeza de uso humano e veterinário e até mesmo dos agroquímicos utilizados nas lavouras (Figura 1) (NAPOLEÃO, 2011). Esta não é incluída no monitoramento rotineiro das empresas que abastecem e tratam a água para consumo, ou seja, sua legislação não consta nos órgãos ambientais responsáveis, pois sua detecção no ambiente é recente, e seus efeitos toxicológicos são pouco conhecidos até o momento. (SOUZA, 2012; 51° CBQ).

Dentre os fármacos, as classes que mais preocupam os ambientalistas são os hormônios, os antibióticos, betabloqueadores, anti-inflamatórios, compostos neuroativos e agentes redutores dos lipídeos (GAFFNEY *et. al.*, 2013; CARVALHO *et. al.*, 2009). Esses contaminantes têm potencial tóxico, mas seus efeitos são pouco conhecidos nos organismos em contato (NAPOLEÃO, 2011). Estudos têm mostrado que esses compostos podem causar disfunção no metabolismo e comportamento dos indivíduos humanos e aquáticos, principalmente. Em longo prazo a uma exposição frequente, podem trazer prejuízos como resistência aos antibióticos, alterações endócrinas, lesões celulares, dentre outros causando um desequilíbrio na biota

(GAFFNEY *et. al.*, 2013; CARVALHO *et. al.*, 2009; MASSARO, 2011; AMÉRICO *et. al.*, 2012; BILLA & DEZOTII, 2003).

A disposição desses contaminantes no ambiente é de larga escala e de forma contínua, o que o classifica como persistente. A comunidade científica tem se preocupado com a quantidade de substâncias sintetizadas pelas indústrias, pois as indústrias e consumidores não dão a importância que as consequências do lançamento dessas podem causar no ambiente (GAFFNEY *et. al.*, 2013).

O fato da introdução dos contaminantes emergentes no ambiente se dar principalmente ao despejo de esgotos justifica o ambiente aquático ser o mais prejudicado (AMÉRICO *et. al.*, 2012; CRESTANA & SILVA, 2011). Além disso, nas estações de tratamento de água e efluentes, o processo de tratamento não é eficaz na remoção desses compostos, o que possibilita que estes possam chegar inalterados até o contato com o homem (AMÉRICO *et. al.*, 2012).

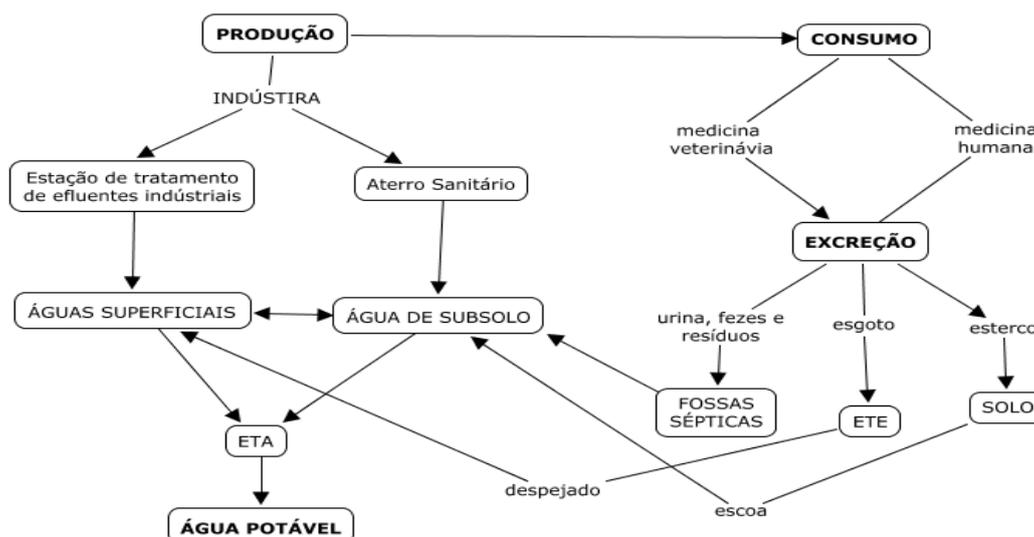


Figura 1: Rota dos contaminantes emergentes até o ambiente (Autoria Própria)

Estudos recentes têm mostrado em diversas matrizes aquáticas, a presença de fármacos das várias classes existentes, como antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, analgésicos, contraceptivos orais, dentre outros (LOCATELLI, 2011; AMÉRICO *et. al.*, 2012; CARVALHO *et. al.*, 2009). A detecção não é possível com os métodos analíticos clássicos, pois a concentração encontrada é muito baixa, assim, exige-se o uso de métodos instrumentais e sensíveis, que encarece o processo, além de exigir mão de obra qualificada para tal função. Por isso, o número de pesquisas nessa

área tem se desenvolvido aos poucos, exigindo a necessidade de mais trabalhos com esse foco.

3.2.1 Ocorrência e riscos da presença dos contaminantes emergentes no ambiente

Os medicamentos após serem metabolizados e excretados podem chegar ao ambiente aquático e serem absorvidos por outro organismo, sendo ele aquático ou o próprio homem ao utilizar a água contaminada. O metabólito ou o próprio princípio ativo irá desempenhar alguma função, em geral não desejável, afetando desde as células até ecossistemas (LOCATELLI, 2011; AMÉRICO *et. al.*, 2012; CARVALHO *et. al.*, 2009).

Alguns estudos apontam a presença desses compostos nos ambientes, geralmente são realizados em centros urbanos maiores, visto que os métodos empregados para sua detecção exigem aparelhos e métodos específicos e de alto custo. Ghiselli, em 2006, detectou a presença de fármacos como paracetamol, mentol, cafeína, dentre outros na região de Campinas SP, cuja população aproximada é de 1.080.113 habitantes (IBGE, 2010). Silveira, em 2012, detectou a presença de nimesulida, haloperidol e metilparabeno na região de São Gonçalo RJ, cuja população é de aproximadamente 337.237 habitantes (IBGE, 2010). Osawa, em 2013, detectou a presença de substâncias como metoprolol, propranolol, entre outros, na região da Bacia do Alto Iguaçu, localizado na região de Curitiba (PR), que possui uma população em torno de 1.752.000 habitantes (IBGE, 2010). Locatelli, 2011, detectou a presença de antibióticos como amoxicilina, tetraciclina, entre outros, na região do Rio Atibaia SP, que possui uma população em torno de 115.229 habitantes (IBGE, 2010). Pedroso, em 2007, não detectou a presença dos antibióticos estudados tetraciclina, sulfametoxazol e trimetoprima, pelo método utilizado, na região do arroio Dilúvio em Porto Alegre (RS), cuja população esta em torno de 1.409.000 habitantes (IBGE, 2010). Machado em 2010, encontrou hormônios sexuais femininos no alto da bacia do Alto Iguaçu no Paraná, uma região bem populosa.

Muitos estudos também são desenvolvidos em países desenvolvidos. Sua presença é detectada desde águas residuais até águas após tratamento para consumo humano (ALMEIDA *et. al.*, 2013). Alguns estudos realizados na América do Sul são os de Cxarriquirborde e colaboradores em, 2011, que detectaram a presença de substâncias farmacêuticas em águas residuais na Argentina, tais como ibuprofeno, carbamazepina,

atenolol, diclofenaco e cafeína. Villa em 2012, detectou a presença de fármacos no percorrer do Rio Biobío, localizado na região de Biobío no Chile, sendo esse um dos principais Rios do país.

Não se sabe ao certo o impacto dessa contaminação nos organismos expostos, mas estudos apontam que em uma exposição frequente em longo prazo, podem acarretar prejuízos irreparáveis, que dependem de diversos fatores, como propriedades físico-químicas dos medicamentos, ambiente em que se encontram e o tipo do organismo em exposição (AMÉRICO *et. al.*, 2012). Porém, duas classes de medicamentos vêm preocupando os ambientalistas pela alta demanda de consumo e efeitos constatados, sendo eles os antibióticos e os estrógenos (AMÉRICO, 2012; CRESTANE & SILVA, 2011; MASSARO, 2011; ALMEIDA *et. al.*, 2013; FILHO *et. al.*, 2007; AMÉRICO *et. al.*, 2012; BILLA & DEZOTII, 2003; CARVALHO, *et. al.*, 2009).

No caso dos antibióticos, tem sido estudada e comprovada à possibilidade da resistência as bactérias, mesmo sendo detectados em baixas concentrações, pois apesar de ser um medicamento hoje, de uso controlado, até pouco tempo atrás não se tinha controle em sua venda, e isso causava o uso indiscriminado na medicina humana e veterinária (AMÉRICO *et. al.*, 2012; BASTOS, 2012; BILA & DEZOTTI, 2003; CRESTANA & SILVA, 2011; BRENNER, 2009). É relatado em estudos que de 20 a 90 % do principio ativo dos antibióticos são absorvidos pelo organismo, sendo eliminados de forma inalterada, pela urina e fezes (BARBOSA & MACHION, 2014). Esses compostos orgânicos não são removidos pelos tratamentos convencionais, o que facilita o contato com o corpo humano ao ingerir a água tratada para o consumo (BASTOS, 2012).

Em relação aos estrógenos, a feminização dos peixes é um indicativo da exposição dos organismos aquáticos a essas substâncias (AMÉRICO *et. al.*, 2012). Outros fatores podem ser observados, dependendo do tempo de exposição, quantidade, propriedades do ambiente, como desencadear o câncer de mama, proliferação do ovário policístico nas mulheres, câncer de testículo e próstata e diminuição da fertilidade nos homens, pois essas substâncias são capazes de interferir no funcionamento normal do sistema reprodutor (BILA & DEZOTTI, 2003, CRESTANA & SILVA, 2011; AMÉRICO *et. al.*, 2012). Outro indício da atividade dos estrógenos no organismo é que estes podem vir a afetar os sistemas neurotransmissores, afetando a memória de crianças (CRESTANA & SILVA, 2011).

As outras classes de medicamentos também podem desempenhar alguma disfunção no organismo, porém seus estudos são escassos e seus efeitos pouco observados até o momento (GAFFNEY *et. al.*, 2013). Como o caso dos antidepressivos, seus efeitos podem ser observados interações medicamentosas com outros medicamentos (COSTA *et. al.*, 2014; CARTAGENA, 2011). Para os anti-inflamatórios, dependendo do tempo e quantidade de exposição da droga, disfunções nos rins e vasos sanguíneos podem ser desencadeadas (VILLA, 2012).

3.2.2 Fármacos e produtos de cuidados pessoais

Os produtos de cuidados pessoais e os fármacos abrangem um grupo bem diversificado de substâncias de uso interno e externo, que possuem princípios ativos presentes nos medicamentos de uso humano e veterinário, excipientes diversos, fragrâncias, protetores solares, entre outros. Esses compostos são bioativos e a maioria é polar, ou seja, interagem com as moléculas de água, também polares, e se solubilizam facilitando a permanência e identificação dos compostos nas matrizes aquáticas (GHISELLI, 2006).

Até meados do século XIX os fármacos eram encontrados em vias naturais, cuja natureza química era desconhecida. No século XX já começou a surgir fármacos que passaram por algum processo químico como a insulina. Desde então, o campo farmacêutico só tende a crescer com novas descobertas. Hoje a maioria dos fármacos encontrados é sintetizada pelas indústrias, que movem bilhões na economia mundial (CARDOSO, 2011).

As indústrias farmacêuticas europeias, dos EUA e até mesmo do Brasil tiveram expansão crescente após a segunda guerra mundial, devido à necessidade de elementos que auxiliassem na recuperação das pessoas debilitadas pela guerra. Esses países são considerados os maiores produtores além de consumidores de produtos farmacêuticos (CALIXTO, 2008).

A palavra fármaco vem do Grego *pharmakon*, cujo significado se refere não apenas as substâncias de uso terapêutico, mas também a feitiço, influência sobrenatural e venenos. Nas ciências, o ramo que estuda as interações dos compostos químicos com os organismos ou sistema biológico, chama-se farmacologia e se divide em farmacocinética (“caminho” do fármaco no organismo) e farmacodinâmica (ação do fármaco). Quando a farmacologia se especializa em um campo medicinal, o composto

químico passa a se chamar droga ou fármaco, sendo que a palavra droga é usada, também, para indicar substâncias de abuso. A resposta ou efeito dessa interação pode ter dois sentidos: benéfico ou maléfico. Quando a droga tem efeito benéfico passa a se chamar medicamento, utilizado na medicina sempre na busca de benefício ao paciente. Quando têm ação maléfica, denomina-se tóxico e seu objeto de estudo são os efeitos da toxicidade provocada (SILVA, 2010).

Ainda podemos definir fármaco como substância cuja estrutura química é conhecida, que não seja um nutriente ou ingrediente essencial a dieta, e que possuí efeito biológico no organismo, além disso, para ser considerada como tal, deve ser administrada e não liberada por mecanismos fisiológicos. Essa substância pode ter origem sintética, ser obtida a partir de plantas ou animais ou ainda produtos de engenharia genética. O medicamento é a preparação química que contém um ou mais fármacos e outros excipientes, no intuito de produzir um efeito terapêutico, e a droga, geralmente, é associada a substâncias que causam dependência, levando a uma impressão negativa contra essa forma de terapia química (RANG *et. al.*, 2011).

Ainda segundo a Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA) pode ser considerado uma droga a substância que tenha atividade medicamentosa. Define ainda como medicamento, o produto farmacêutico obtido ou elaborado com fins de diagnosticar, tratar, curar ou prevenir, enfermidades (ANVISA, 2010). A Organização Mundial da Saúde (OMS) não distingue fármaco de medicamento, sendo que o medicamento é considerado toda substância contida em um produto farmacêutico, e fármaco como um conjunto de medicamentos misturado a outras substâncias para fins paliativos (NAPOLEÃO, 2011).

Os fármacos são produzidos com propriedades químicas que os tornam resistentes a diversos fatores, para que sua ação terapêutica seja mantida. Assim estudos apontam que de cada dose do medicamento ingerido, parte dele é eliminada de forma inalterada, o que confere que depois de eliminado possa ter atividade farmacológica ativa, ou ainda é eliminado na forma de metabólito que pode ter ação ativa ou não. Vale salientar também, que alguns fármacos são completamente metabolizados e inativados no organismo (SILVA, 2010; RANG *et. al.*, 2011; BILA & DEZOTTI, 2003; BRENNER, 2009; SILVEIRA, 2012).

A disponibilidade do fármaco é dividida em cinco estágios no organismo: administração, absorção, distribuição, metabolização e excreção. Os fármacos são administrados, principalmente, por via oral (ingestão), tópica (aplicação em pele e

mucosas) ou parenteral (injetáveis e aplicações de forma contínua [infusão]). Após administrado, vai até o local onde ocorre a absorção, geralmente no intestino por ser muito vascularizado e possuir vilosidades, ou no estômago, que é menos frequente. A Absorção se define pela passagem do fármaco de seu local de administração para o plasma, sendo que o tamanho da partícula é fundamental para o tempo de absorção de cada substância. A distribuição ocorre através dos líquidos corporais, os fármacos lipossolúveis chegam a todos os compartimentos, e podem acumular-se na gordura, os hidrofílicos são distribuídos pelo plasma e a maioria não penetra no cérebro (RANG *et. al.*, 2011; SILVA, 2010; SILVA *et. al.*, 2008).

No caso da metabolização existem dois tipos de reações que podem ocorrer dependendo da substância medicamentosa, as reações de fase I e da fase II. Na Fase I ocorrem reações catabólicas tais como oxidação-redução ou hidrólise, gerando compostos quimicamente mais reativos, ou seja, o metabólito gerado tem ação toxicológica, na maioria das vezes, maior que o próprio princípio ativo. Na fase II as reações são sintéticas envolvendo a conjugação de um grupo reativo (geralmente inserido durante a fase I), o que possibilita a inativação do metabólito, embora existam exceções, e a transformação dele em compostos mais polares. Ambas ocorrem preferencialmente no fígado. As moléculas polares tem maior dificuldade, se comparada a moléculas lipossolúveis, de atravessar a membrana plasmática e adentrarem nas células hepáticas, por isso substâncias polares são eliminadas mais rapidamente e, geralmente, na forma inalterada (RANG *et. al.*, 2011; SILVA, 2010).

A eliminação dos fármacos varia muito entre uma substância e outra, e, na maioria dos casos, os metabólitos são eliminados mais rapidamente que o princípio ativo. Pode ser eliminada por via biliar, circulação êntero-hepática (fezes) ou renal (urina) (RANG *et. al.*, 2011).

encontrados é muito baixa ($\mu\text{g L}^{-1}$ – ngL^{-1}). Essas técnicas têm sido apresentadas para estudos em águas superficiais e subterrâneas, esgoto bruto, efluentes das Estações de tratamento de Esgoto (ETEs), solos e sedimentos marinhos (QUEIROZ, 2011; SOUZA, 2012; GAFFNEY *et. al.*, 2013; GHISELLI, 2006).

As técnicas de preparo de amostra são importantíssimas para diminuir a interferência de outras substâncias nas matrizes e ainda concentrar a amostra, e a extração em fase sólida tem se mostrado a mais adequada para análises desses compostos (QUEIROZ, 2011; NAPOLEÃO, 2011; GHISELLI, 2006).

4.2.1 Extração por fase sólida (SPE)

Para o preparo da amostra é necessário haver algumas características para facilitar e agilizar o processo, assim o ideal deve ser a utilização de um processo simples, que tenha um tempo curto de execução para que diminua as possibilidades de erros, ou seja, conter o menor número possível de interferentes e menores perdas durante a análise. A SPE tem todas essas características citadas, além de ser uma técnica relativamente de baixo custo e utilizar quantidades pequenas de reagentes e solventes (SILVEIRA, 2012).

A SPE tem sido uma das técnicas mais utilizadas no preparo da amostra, para pré-concentrar ou extrair os analitos presentes em matrizes complexas (QUEIROZ, 2011; LOCATELLI, 2011). Trata-se de uma técnica baseada na separação líquido-sólido, com o propósito de isolar os analitos presentes em uma amostra (LANÇAS, 2004, CALDAS, 2009, SILVEIRA, 2011; CALDAS *et. al.*, 2013;). A técnica consiste na utilização de pequenos cartuchos recheados com sorventes. Os cartuchos são formados por tubos de polipropileno contendo de 50-500 mg de sorvente, com 40 - 60 μm de tamanho de partícula, sendo um dos mais utilizados o C18. Também pode estar na forma de disco, nesse caso, são contidos de matrizes de teflon ou fibras de vidro, flexíveis, impregnadas com a fase estacionária (SUCHARA, 2007; CARDOSO, 2011).

As etapas envolvidas estão ilustradas na figura 3, e resumem-se na ativação do material sorvente, percolação da amostra, sorção dos analitos no sorvente, eliminação dos interferentes na matriz (*clean-up*), eluição dos analitos e ainda concentração do composto de interesse (SILVEIRA, 2012; QUEIROZ, 2011; CALDAS, 2009; OSAWA, 2013; LOCATELLI, 2011; LANÇAS, 2004).

O condicionamento do cartucho tem como função ativar o sorvente, sendo que o solvente utilizado nessa fase depende do material a ser ativado. A percolação se destina a concentração dos analitos, passando um grande volume da amostra para reter o analito, deixando passar os interferentes. Em alguns casos, dependendo da amostra a ser analisada, o pH da amostra é fundamental para retenção dos analitos, assim é necessário seu ajuste. A etapa de *clean-up* tem como objetivo eliminar os interferentes da amostra para que não interfiram no resultado. Depois de retidos no cartucho, os analitos são eluídos com um solvente orgânico (CALDAS, 2009; CARDOSO, 2011; LANÇAS, 2004).

A escolha do adsorvente, solvente para ativação dos produtos e quantidades, depende do tipo de analito analisado, as características da matriz e as impurezas que serão eliminadas (SILVEIRA, 2011). Para os adsorventes os mais utilizados são carvão ativo e sílica modificada contendo C8 (octilsilano) ou C18 (octadecilsilano), que são sorventes hidrofóbicos não seletivos. Na eluição dos analitos do cartucho, são mais utilizados solventes polares, como o metanol ou acetona (LOCATELLI, 2011; LANÇAS, 2004).

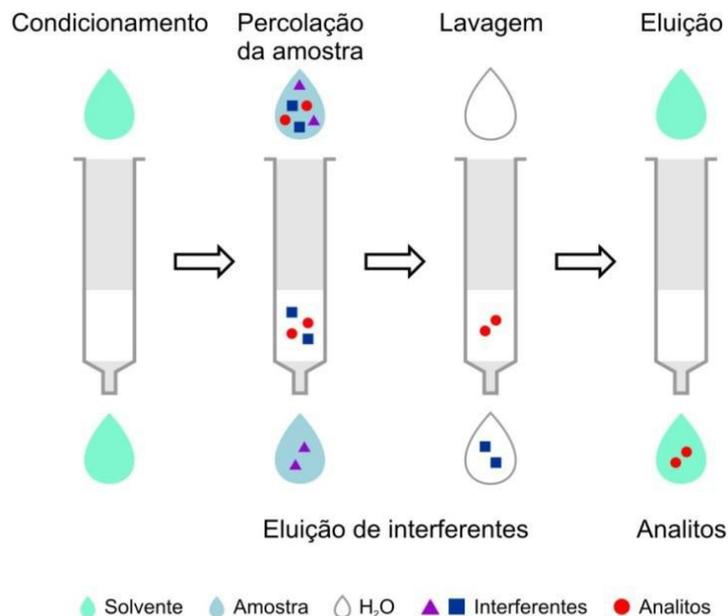


Figura 3: Etapas envolvidas na SPE: condicionamento do adsorvente, adição da amostra, remoção dos interferentes e eluição do analito (CALDAS, 2009).

O procedimento utilizado no preparo da amostra e identificação dos analitos contempla 18 medicamentos e PPCs (Quadro 1) e 33 pesticidas.

Seguindo o procedimento, as amostras foram filtradas em filtro de acetato de celulose, sendo separadas em duas partes de 250 mL. Três delas foram acidificadas com ácido fosfórico a pH 3,0, as outras três, que não foram ajustado o pH, apresentava valor levemente ácido variando de 6,4 a 6,9. As amostras acidificadas e as não acidificadas foram transferidas para balões volumétricos de 250 mL para extração dos analitos por SPE (Extração em fase sólida, do inglês *Solid Phase Extraction*), que foi o método utilizado para o preparo de amostra. Na SPE os analitos presentes em uma matriz, juntamente com os interferentes, percolam por um cartucho de fase sólida, ficando retidos nesse cartucho. Posteriormente são extraídos com solventes orgânicos seletivos, sendo separados os interferentes dos analitos (LANÇAS, 2004). Os cartuchos utilizados foram cartuchos com C18-E (55um, 70 A) 500mg/3mL. A ativação dos cartuchos, usados para as amostras acidificadas a pH 3, foi com 3 mL de metanol + 3 mL de água purificada + 3 mL de água purificada a pH 3, a ativação das amostras com pH não ajustado foi com 6 mL de metanol + 6 mL de água purificada. Os 250 mL de cada amostra percolaram nos cartuchos numa vazão de aproximadamente 5 mL.min⁻¹. Após esse procedimento os cartuchos foram conservados no freezer a uma temperatura de 3 a 5°C e encaminhados refrigerados a Universidade Federal do Rio Grande (FURG) para serem eluídos e identificados.

Quadro 1: Medicamentos e PPCs contemplados pelo método utilizado (CALDAS et. al., 2013).

Medicamentos e PPCs	LOQm^a (ng.L⁻¹)	Amostras (A e B)^b	ESI	Classe medicamentosa
Atenolol	40	B	+	Anti-hipertensivo
Avobenzona	40	A	+	Filtro solar UV
Benzofenona	40	B	-	Filtro solar UV
Cafeína	40	B	+	Estimulante
Carbamazepina	4	B	+	Anticonvulsivante
Clorpropamida	40	A	+	Hipoglicemiante
Diclofenaco sódico	8	B	-	Anti-inflamatório
Eusolex 6300	40	A	+	Filtro Solar
Genfibrozila	8	B	-	Regulador lipídico
Furosemida	40	A	-	Anti-hipertensivo
Glibenclamida	40	B	+	Hipoglicemiante
Mebendazol	8	B	+	Anti-helmíntico
Metilparabeno	8	B	+	Conservante
Nimesulida	4	B	-	Anti-inflamatório
Nitrato Miconazol	0,8	B	+	Antifúngico
Propilparabeno	8	A	-	Conservante
Triclocarban	0,8	B	-	Conservante
Triclosan	80	B	-	Conservante

^aLOQm – limite de quantificação do método ^aamostras acidificadas a pH 3 (A), amostras com pH não ajustado (B)

4.2.2 Cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massa (LC – MS/MS)

A cromatografia é um método físico-químico de separação de misturas. Existem diversas técnicas utilizadas para esse fim. Na análise de contaminantes emergentes em matrizes ambientais as mais utilizadas são cromatografia gasosa e cromatografia líquida, ambas geralmente acopladas a detectores de massa ou ainda detectores (MS) de massas sequenciais (MS/MS) (NAPOLEÃO, 2011; SILVA & COLLINS, 2011; SUCHARA, 2007).

A cromatografia líquida é utilizada em pesquisas cujo analitos são pouco voláteis, ou degradados a altas temperaturas. Seu funcionamento, basicamente, é acondicionar o solvente em um frasco apropriado, onde o líquido é aspirado por uma bomba de alta pressão até a coluna, nesse trajeto a amostra é introduzida na fase móvel, até chegar à coluna onde ocorre a separação pela diferença de afinidade dos analitos com a fase estacionária (Figura 4). O líquido da coluna é direcionado para um detector, onde emite um sinal que é interpretado por um software computacional e gera um cromatograma que mostra a variação do sinal pelo tempo de detecção (QUEIROZ, 2011; SILVEIRA, 2012; CARDOSO, 2011).

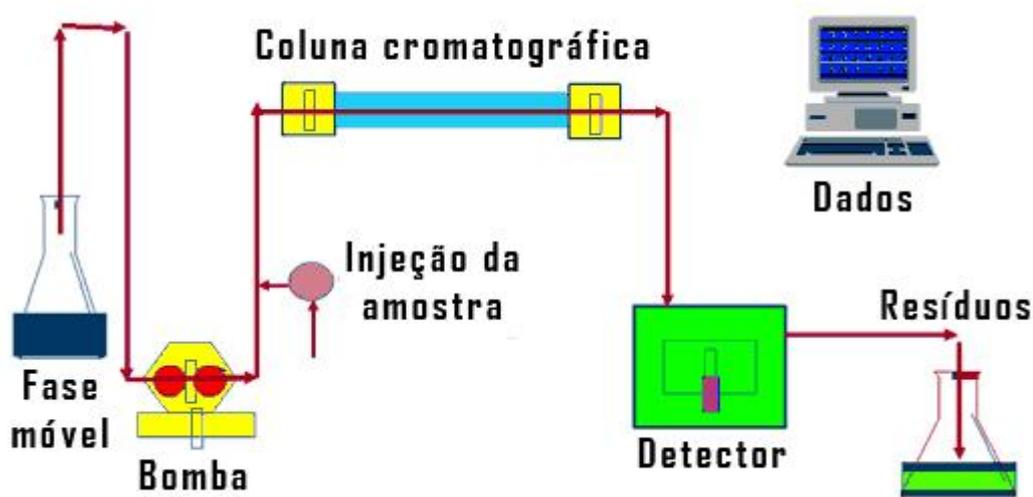


Figura 4: Etapas do processo de Cromatografia líquida (Biomedicina Brasil)

Na fase móvel é geralmente utilizada a mistura de etanol, acetonitrila e água, já a fase estacionária é do tipo fase reversa com base na sílica modificada com grupamentos de C18. Esse método por si só, não consegue quantificar os analitos nas amostras, pois se apresenta como uma excelente técnica de separação, exigindo que estejam acopladas a ela, técnicas de detecção e quantificação. Assim associa-se a cromatografia líquida um detector como o espectrometro de massas sequencial (LC – MS/MS do inglês *Liquid Chromatography -Mass Spectrometry in tandem*) que a torna mais precisa pela maior sensibilidade de método. O espectrômetro de massa é um excelente identificador para contaminantes emergentes em matrizes ambientais (NAPOLEÃO, 2011; SUCHARA, 2007; CALDAS, 2009; CARDOSO, 2011).

Após a separação na coluna cromatográfica os analitos, chegam a uma fonte de ionização, também chamadas de interface. As utilizadas em LC-MS/MS, para análise de

contaminantes emergentes são a eletronebulização (ESI, do inglês *electrospray Ionization*), usada em compostos polares e a ionização química por pressão atmosférica (APCI, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*), usada em compostos com baixa polaridade (QUEIROZ, 2011; SILVEIRA, 2012).

A fonte de ionização mais utilizada é a ESI, que consiste em criar íons em pressões atmosféricas. A amostra é dissolvida em um solvente apolar e pressurizada em um tubo capilar de inox, onde é aplicado uma voltagem (3.000 – 5.000 V), após isso o líquido emerge do tubo na pressão atmosférica na forma de aerossol. As gotículas são dessolvatadas e os íons fluem para o espectro de massas. O efluente entra na coluna com a carga balanceada e quando sai carrega uma carga iônica. Para assegurar que este seja um processo contínuo, a solução compensa a carga por processo eletroquímico, ou seja, a superfície condutora age como eletrodo onde ocorre a transferência de elétrons. O ESI pode ser aplicado no modo positivo ou negativo, dependendo da tensão aplicada, no positivo as gotículas saem do spray com carga positiva e o eletrodo receberá os elétrons, no negativo o processo é inverso (SILVEIRA, 2012; CALDAS, 2009; CARDOSO, 2011).

A figura 5 mostra basicamente as etapas de funcionamento da espectroscopia de massa acoplada a cromatografia líquida. Após passar pela fonte de ionização os analitos agora na forma de íons positivo ou negativo, são separados de acordo com suas razões massa/carga (m/z) num analisador de massas que pode ser quadrupolo ou ainda um triplo-quadrupolo. Esses analisadores deixam que passem pelas barras, numa trajetória helicoidal, somente determinados íons de m/z selecionados e esses chegam até o detector (SILVEIRA, 2012).

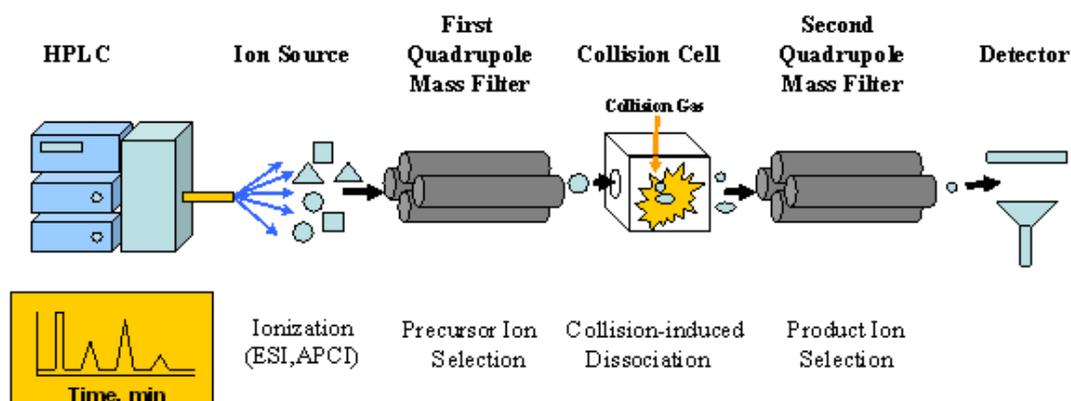


Figura 5: Principais partes de um espectrômetro de massa (TORAY: Innovation by chemistry).

Um analisador triplo-quadrupolo consiste em três quádruplos dispostos em sequência, onde o primeiro e o terceiro quadrupolo funcionam como filtro de massas, e o segundo utiliza uma cela de colisões. Os íons chegam ao primeiro quadrupolo, o qual permite a passagem somente dos íons pré-determinados pelo método, estes chegam até o segundo quadrupolo o qual os fragmenta pela colisão com um gás inerte, juntamente com a aplicação de uma voltagem específica para cada analito. Após, os fragmentos (ou também chamados íons filhos) mais estáveis de cada composto são conduzidos para o terceiro quadrupolo, onde ocorre o mesmo processo do primeiro, ou seja, permite a passagem dos fragmentos pré-determinados pelo método (LOCATELLI, 2011; CALDAS, 2009; CARDOSO, 2011). A figura 6 mostra o funcionamento do triplo-quadrupolo.

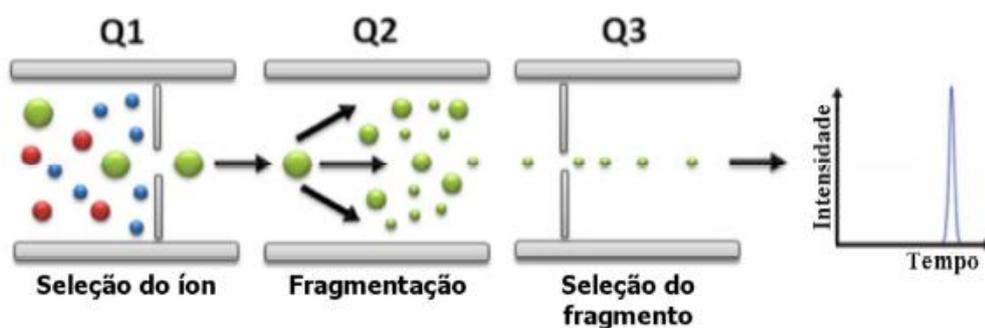


Figura 6: Princípio do funcionamento do triploquadrupolo. Q1, Q2 e Q3 são respectivamente quadrupolo 1, 2 e 3 (LOCATELLI, 2011).

Após essas etapas chega um sinal até o detector, que mede a abundância de elétrons gerados pelos íons, para cada relação m/z . O sinal é interpretado por um software computacional que gera um cromatograma mostrando a variação do sinal pelo tempo de detecção (QUEIROZ, 2011; SILVEIRA, 2012; CARDOSO, 2011).

O processo de LC-MS/MS foi desenvolvido na Universidade Federal do Rio Grande (FURG). O equipamento utilizado é um LC Waters Alliance 2695 (Milford, USA), equipado com amostrador automático, bomba quaternária, sistema de degaseificação, detector MS, Micromass® Quatro Micro™ API Waters, com fonte API, utilizando o modo de ionização por electrospray (ESI), sistema de aquisição de dados através do software Masslynx 4.0 Waters. A separação foi realizada com coluna C18 Kinetex (3,0 mm x 5mm i.d, 2,6 μm de espessura de filme (Phenomenex).

Os analitos retidos no cartucho, foram eluídos com 2 mL de metanol e injetados no LC-MS/MS. A fase móvel apresenta a seguinte composição: água utrapura acidificada com ácido acético a 0,01% e metanol puro. Foi utilizado modo de eluição

em gradiente. A composição inicial foi de 20% metanol, que aumentou para 90% de forma linear em 20 minutos, se manteve até 23 minutos e voltou a 20% em 0,5 minutos mantendo até 6,5 minutos, dando um total de 30 minutos de análise. O volume de injeção foi de 10 μL .

Para os cálculos das concentrações, foi usado o método matemático conhecido como regressão linear (Equação 1), a qual fornece uma estimativa dos coeficientes de uma curva analítica a partir de um conjunto de métodos experimentais. Os gráficos das curvas analíticas de cada composto da primeira e segunda amostragem encontram-se no Anexo A e B deste documento.

$$y = ax - b \quad (1)$$

Onde:

y= resposta da medida (altura do pico)

x= concentração

a= inclinação da curva analítica (sensibilidade)

b= intersecção com o eixo y

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta etapa do estudo constituiu a análise da identificação e quantificação das amostras de águas superficiais coletadas em três pontos estratégicos do Rio Lontra, os resultados são apresentados para as três amostras, na análise da primeira e segunda amostragem.

Os parâmetros avaliados foi à linearidade, limite de quantificação do método (LOQ). A tabela 1 (primeira amostragem) e a tabela 2 (segunda amostragem) apresentam informações referentes a esses parâmetros.

Tabela 1 - Parâmetros analíticos obtidos para os fármacos detectados na primeira amostragem (agosto).

Composto	LOQ^a (ng L⁻¹)	Equação da reta	R²(n)^b	R^c
Benzofenona	40	Y=13752x -309,71	0,993(5)	0,996
Cafeína	40	Y=85177x -1106,4	0,997(5)	0,998
Carbamazepina	4	Y=194106x - 4,3347	1(3)	0,999
Diclofenaco sódico	8	Y=42860x-24,62	0,999(5)	0,999
Mebendazol	8	Y=253063x-546,23	0,999(5)	0,999
Metilparabeno	8	Y=34632x-46,86	0,999(5)	0,997
Propilparabeno	8	Y=52989x-520,23	0,995(5)	0,995
Triclocarban	0,8	Y=144000x-2598,9	0,996(5)	0,998
Triclosan	80	Y=2008,6x-83,594	0,994(5)	0,997

^a LOQm limite de quantificação do método ^b R² – coeficiente de determinação (n) número de pontos na curva analítica ^c R – Coeficiente de correlação.

A análise da linearidade de uma curva analítica é dada pelo cálculo do coeficiente de correlação (R), sendo que a ANVISA aceita que uma curva seja linear se o $R > 0,99$. Na primeira e segunda amostragem todas as substâncias apresentaram coeficiente de relação aceitável para uma curva linear.

Dos 18 fármacos e produtos de cuidados pessoais contemplados pelo método, foi detectado 10 compostos entre as duas amostragens, sendo na primeira 4 fármacos, dos quais 3 foram encontrados acima do LOQm, e 5 produtos de cuidados pessoais dos quais 3 foram encontrados acima do LOQm, as concentrações variam de 5,6 a 368 ng.L⁻¹, de forma geral entre os três pontos. Na segunda foram encontrados 5 produtos de cuidado e higiene pessoal, dos quais 4 foram quantificados, e 2 fármacos, sendo 1 quantificado, as concentrações variam de 26,01 a 373,34 ng.L⁻¹.

Tabela 2: Parâmetros analíticos obtidos para os fármacos detectados na segunda amostragem (outubro)

Composto	LOQm^a (ng L⁻¹)	Equação da reta	R²(n)^b	R^c
Avobenzona	40	Y=97047x+185,48	0,999(5)	0,996
Benzofenona	40	Y=21719x -397,22	0,997(5)	0,996
Cafeína	40	Y=95662x +244,86	0,999(5)	0,998
Carbamazepina	4	Y=205545x + 1724,37	0,997(5)	0,999
Metilparabeno	8	Y=49155x-87,78	0,999(5)	0,998
Propilparabeno	8	Y=63426x+1246	0,992(5)	0,994
Triclocarban	0,8	Y=206597x+5017	0,996(5)	0,992

^a LOQm limite de quantificação do método ^b R² – coeficiente de determinação (n) número de pontos na curva analítica ^c R – Coeficiente de correlação.

Pelo método, podemos observar que para análise dos resultados, dos 10 compostos analisados (Quadro 2), somente dois deles (avobenzona e propilparabeno) a quantificação teve que ser verificada nas amostras acidificadas, pois para essa substância a acidificação torna mais precisa a medida, pela melhor retenção do analito no durante o processo de SPE, o restante das amostras a quantificação foi feito nas amostras não acidificadas.

Na tabela 3 encontram-se os resultados da primeira amostragem realizada no mês de agosto, para os compostos que apresentam intensidade de sinal correspondente ou superior ao Limite de quantificação do método (LOQm). Os resultados são apresentados no valor da média entre as triplicatas calculadas. Para o cálculo das concentrações, levou-se em conta a unidade de medida do limite de quantificação e o fator de pré-concentração usado nas amostras que é de 125 mL, provindo da pré-concentração quando passado os 250 mL da amostra no cartucho e posteriormente eluído com 2 mL de metanol.

Quadro 2: Substâncias encontradas e suas principais características

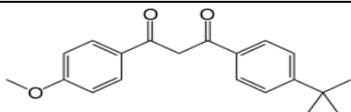
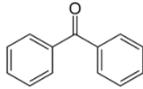
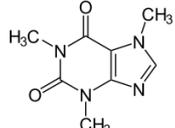
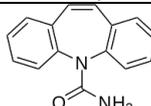
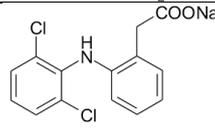
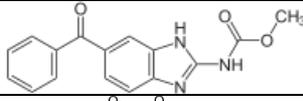
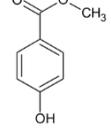
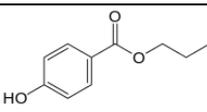
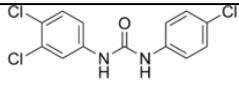
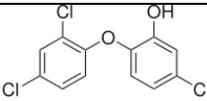
Fármaco	Classificação quanto ao uso	Fórmula química / MM	Estrutura química
Avobenzona	Filtro solar UV	$C_{20}H_{22}O_3$ (310,39)	
Benzofenona	Filtro solar UV	$C_{13}H_{10}O$ (182,0)	
Caféina	Estimulante	$C_8H_{10}N_4O_2$ (194,19)	
Carbamazepina	Anticonvulsante	$C_{15}H_{12}N_2O$ (236,3)	
Diclofenaco sódico	Antiinflamatório Analgésico	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (318,1)	
Mebendazol	Anti-helmíntico	$C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295,0)	
Metilparabeno	Conservante usado em cosméticos (Antifúngico)	$C_8H_8O_3$ (152)	
Propilparabeno	Conservante usado em cosméticos (Antifúngico)	$C_{10}H_{12}O_3$ (180,18)	
Triclocarban	Conservante usado em cosméticos (Antibacteriano)	$C_{13}H_9Cl_3N_2O$ (315,35)	
Triclosan	Conservante usado em cosméticos (Antibacteriano)	$C_{12}H_7Cl_3O_2$ (289,35)	

Tabela 3: Resumo das concentrações dos fármacos detectados na primeira amostragem

LOQm^c	40	40	4	8	8	8	8	0,8	80
Pontos de Coleta	BEN^B	CAF^B	CAR^B	DIC^B	MEB^B	MET^B	PRO^A	TCB^B	TCS^B
1	<LOQm ^d	179,20	<LOQm	<LOQm	<LOQm	368	86,4	148	<LOQm
2	<LOQm	230,4	5,6	40,8	<LOQm	28,8	88,8	<LOQm	<LOQm
3	<LOQm	173,60	<LOQm	<LOQm	<LOQm	25,6	84	148	<LOQm

^A quantificação na amostra acidificada ^B quantificação na amostra não acidificada

BEN- Benzofenona; CAF- Cafeína; CAR-Carbamazepina; DIC- Diclofenaco sódico; MEB-Mebendazol; MET- Metilparabeno; PRO- Propilparabeno; TCB- Triclocarban; TCS – Triclosan (ng.L⁻¹) ^c LOQm Limite de quantificação do método (ng.L⁻¹) ^d abaixo do LOQm.

Tendo em vista os resultados da primeira amostragem, foi possível observar que a benzofenona, triclosan e o mebendazol foram encontrados, no entanto, encontram-se abaixo do limite de quantificação do método. A cafeína, metilparabeno e o propilparabeno foram quantificados nos três pontos de coleta.

Na tabela 4 têm-se os resultados da segunda amostragem realizada no mês de outubro, para os compostos que apresentam intensidade de sinal correspondente ou superior ao Limite de quantificação do método (LOQm). Os resultados são apresentados no valor da média entre as triplicatas calculadas. Vale destacar que na segunda amostragem não foi feita a coleta no ponto 2.

Tabela 4: Resumo das concentrações dos fármacos detectados na segunda amostragem

LOQm	40	40	40	4	8	8	0,8
Pontos de coleta	AVO^A	BEN^B	CAF^B	CAR^B	MET^B	PRO^A	TCB^B
1	<LOQm	650,28	373,34	<LOQm	26,01	144	190,5
3	<LOQm	<LOQm	<LOQm	<LOQm	32,34	128,86	39,67

^A quantificação na amostra acidificada ^B quantificação na amostra não acidificada

AVO- Avobenzona; BEN- Benzofenona; CAF- Cafeína; CAR-Carbamazepina; MET- Metilparabeno; PRO- Propilparabeno; TCB- Triclocarban; (ng.L⁻¹) ^c LOQm Limite de quantificação do método (ng.L⁻¹) ^d abaixo do LOQm.

Observando-se os resultados da segunda amostragem, observamos que a avobenzona e a carbamazepina foram detectadas, mas não quantificadas, já a

benzofenona que ao contrario da primeira amostragem avia sido somente detectada e não quantificada, na segunda amostragem foi quantificada, juntamente com a cafeína, metilparabeno, propilparabeno e triclocarban.

5.2 COMPOSTOS DETECTADOS

5.2.1 Avobenzona

A avobenzona (dibenzoilmetano butilmetoxi) é um filtro solar químico, considerado como a nova classe de protetores solares, que atua contra raios UVA com valores entre 320 a 400 nm, sendo um composto lipossolúvel. É utilizada na indústria, além da proteção solar, como estabilizante de cores na perfumaria. Seu uso concomitante com outros protetores solares potencializa a proteção UVA, por ser considerado o fator de proteção máxima. É permitido 5% do total do produto final. Apresenta fotoestabilidade fotoquímica, promovendo a formação de radicais intermediários reativos, o que pode explicar possíveis danos a pele, se associada com outros filtros solares, pode sofrer foto instabilidade (ANGELO *et. al.*, 2013; LOPES *et. al.*, 2012). Esse composto foi detectado somente na segunda amostragem, mas não quantificado pelo método.

5.2.2 Benzofenona

A benzofenona (2-hidroxi-4-metoxibenzeno) é um composto usado como filtro solar químico e na proteção de fabricação de cosméticos pela sua descoloração sofrida na exposição à luz solar, é encontrada líquida ou sólida, possui coloração branca e odor floral. Sua propriedade é absorver luz UVB, parte da luz UVA e baixa luz UVC, possui dose letal menor que 5g/Kg. No Brasil é permitido o uso de até 3% desse composto no produto.

É uma molécula altamente lipofílica e de cada dose aplicada, 10% é absorvido no organismo, sendo que desses, de 0,5 a 9% é excretada de forma inalterada, o restante é metabolizado no fígado, transformando-se em diidroxibenzofenona, e posteriormente excretada pela urina. Como a maioria dos fármacos, em crianças menores de 2 anos, apresenta baixo poder de metabolização hepático, dessa forma é aconselhável o não uso de protetores solares nessa faixa etária, pelo risco de bioacumulação (GONZÁLES, 2014; PAESE, 2008).

Vale salientar que a benzofenona não deveria apresentar absorção sistêmica no organismo, somente adentrar as primeiras camadas da pele. Uma vez absorvida, pode agir de forma indesejada, aumentando a produção de hormônio sexual feminino nos organismos, provocando alterações semelhantes ao excesso de hormônio no organismo, além dos efeitos alérgicos que pode apresentar (PAESE, 2008).

Na primeira amostragem a benzofenona foi detectada, mas não quantificada, já na segunda amostragem foi quantificada no ponto de coleta 1, localizado na chácara antes da estação de tratamento.

5.2.3 Triclosan

O triclosan [5-cloro-2- (2,4-diclorofenoxi) fenol] é um composto orgânico sintético e lipofílico, pouco solúvel em água, encontra-se como um pó branco (TIBURDIUS & SCHEFFER, 2014; AHN *et. al.*, 2008). É um conservante com poder bactericida, usado na composição de produtos de cuidados pessoais. O uso indiscriminado de substâncias com ação antimicrobiana pode resultar na resistência dos microrganismos a esses compostos, a ANVISA permite a concentração máxima de triclosan nos produtos de 0,30%. Quando exposto a luz solar, e pH elevado, produz vários tipos de dibenzodioxinas policloradas. Na presença de hipoclorito pode sofrer reações fotoquímicas e ser convertidos em fenóis clorados (2,4-dicloro e 2,3,4-triclorofenol). Além disso, pode sofrer degradação por fototransformação no ambiente e ser transformado em 2,8-diclorodibenzeno, reconhecido pelo seu potencial carcinogênico.

O crescente uso dessa substância na composição de produtos e o descarte inadequado das embalagens podem justificar a detecção desse composto na primeira amostragem, mesmo sem ser quantificado. Estudos toxicológicos foram realizados para o triclosan, relatando que este pode inibir a biossíntese de ácidos graxos e lipídeos em organismos aquáticos. Em um estudo realizado com a espécie de *peixe-zebra*, foi relatado que o triclosan, se em contato por mais de 48 horas com o organismo, apresenta toxicidade aguda em embriões e larvas, além de eclodir ovos (OLIVEIRA *et. al.*, 2009). Possui efeito na reprodução, e em doses acima de 0,29 mg.L⁻¹, causa mortalidade de espécies como *Daphnia magna* e *Daphnia similis* (LAMEIRA, 2008). Também se tem estudado que devido a seu poder bactericida, pode provocar resistências a outros antimicrobianos e ao próprio triclosan. Em solos pode inibir o crescimento das plantas, mas não apresenta efeitos nos agentes microbianos presentes no solo (TIBURDIUS &

SCHEFFER, 2014). Essas transformações, o acúmulo e deposição diária dessa substância no ambiente tem preocupado os ambientalistas (TIBURTIUS & SCHEFFER, 2014).

Vulliet, 2009, detectou triclosan na água da torneira e água de efluentes na França. Raimundo, 2011 também encontrou triclosan em águas tratadas em Campinas-SP.

5.2.4 Mebendazol

A presença de animais próximo do rio, como gado, porcos e galinhas, pode indicar ou explicar o mebendazol (metil-5-benzoil-benzimidazol-2-carbamato) ser detectado, porém não quantificado, visto que esse medicamento é um anti-helmíntico amplamente usado no combate a parasitas humanos e animais do tipo nematódeos (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, ancilostomídeos, *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*) do lúmen intestinal, interferindo no metabolismo dos carboidratos, pois os parasitas se aproveitam da glicose para se manterem. Sua detecção somente na primeira amostragem pode ser explicada por esse não ser um composto de uso contínuo, e sim em determinados períodos.

O mebendazol inibe a polimerização dos microtúbulos causando lesão na cutícula do verme ou ainda interfere no seu metabolismo, provocando sua paralisia (PAULA & SENA, 2007). A absorção do mebendazol no organismo de cada dose administrada é de cerca de 10%. Essa quantidade absorvida é metabolizada no fígado e cerca de 80 % de seu princípio ativo é metabolizado, sendo os principais metabólitos: carbamato de metil-5-(α -hidroxibenzil)-2-benzimidazol e 2-amino-5-benzoilbenzimidazol, o restante permanece inalterado (MEBENDAZOL, 2007). É excretado pela urina, sendo metabolizado no fígado formando metabólitos descarboxilados (LIMBERGER, 2011). É insolúvel em água, e se apresenta em três formas polifórmicas: A, B e C, sendo a C a mais aceita com potencial farmacológico. É encontrado na forma de um pó branco, cristalino, inodoro (FROEHLICH & GASPAROTTO, 2006). De forma geral apresenta poucos efeitos adversos no organismo que o ingeri, tais como dores abdominais, náuseas, diarreia, constipação e vertigem. É contraindicado para gestantes, pois, apresenta efeito mutagênico (ANDRADE *et. al.*, 2010).

5.2.5 Cafeína

A cafeína (1, 3, 7-trimetilxantina) é enquadrada como fármaco e alimento, sendo considerada como estimulante, e é amplamente usada em produtos alimentícios e farmacêuticos, sendo essa a explicação mais aceitável para sua detecção em todos os pontos de coleta (GAFFNEY *et. al.*, 2013). Estudos apontam que o consumo da cafeína seja de 700 mg.L⁻¹/dia/pessoa, sendo a maior parte metabolizada pelo fígado, convertida no metabólito 3-metilxantina, sendo eliminado de 3 a 10 % do total ingerido/dia, após 48 horas da ingestão, e desses 0,5 a 3% de forma inalterada. Seu tempo de meia-vida em ambientes naturais é de 30 dias, é tóxica somente em altíssimas concentrações, assim sua presença não é considerada um risco a saúde, no entanto, esse resultado mostra que o tratamento de água não está sendo eficaz na remoção de compostos (TUBBS *et. al.*, 2004; MELLO, *et. al.*, 2007; BRUNETTO *et. al.*, 2010; LOZANO *et. al.*, 2007). É capaz de se relacionar farmacologicamente com psicoestimulantes, sendo uma substância antagonista que compete com a adenosina, receptora do Sistema Nervoso Central (SNC), afetando o sistema respiratório, musculoesquelético e cardiovascular.

A cafeína pode interagir com vários medicamentos por ser metabolizada por uma enzima (CYP450) que metaboliza diferentes medicamentos, e é indicada na medicina como broncodilatador. O consumo em excesso pode causar intoxicação no organismo, dependência química (não reconhecida) e, dependendo da dose, levar a morte (LOZANO *et. al.*, 2007). Efeitos adversos são observados no uso da cafeína, como o aumento na mobilização de ácidos graxos livres, ou seja, potencializa a oxidação da cafeína durante atividades físicas, diminuindo, conseqüentemente, a oxidação de carboidratos (MELLO *et. al.*, 2007). Efeitos analgésicos sobre o sistema nervoso central, pois, ao contrario do que se imagina a cafeína não estimula o sistema Nervoso Central (SNC), mas sim, bloqueia a ação da adenosina que é considerada um calmante sobre os neurônios do cérebro (ALTERMANN *et. al.*, 2008).

A concentração em que foi detectada nessa análise foi na faixa de 173,60 – 230,40 ng.L⁻¹ na primeira amostragem, e no ponto 1 da segunda amostragem em uma concentração de 373,34 ng.L⁻¹, mostrando-se em um valor bem acima de outros estudos realizados em países como EUA e França (23-119 ng.L⁻¹). Essa concentração, apesar de maior que outros países, ainda é considerada baixa, no sentido de não apresentar riscos a saúde humana e animal. Também foi detectada em outros estudos como o Magner *et al.*, 2010, que encontraram cafeína, cabamazepina e diclofenaco na água do mar na Suécia, sendo que em contato com as mucosas, essas substâncias são absorvidas pelo

organismo. Gaffney, e colaboradores em 2013, também encontraram cafeína na água de abastecimento de Lisboa em Portugal. No Brasil, foi detectado em trabalhos como os dos autores Ghiselli, 2006, encontrou cafeína em água de abastecimento em Campinas (SP); Gonçalves, 2008, no Rio Paqueta no RJ; Santana, 2013, em águas superficiais no Distrito Federal; Raimundo, 2011, na água tratada de Campinas (SP).

5.2.6 Metilparabeno e propilparabeno

O metilparabeno (p-hidroxibenzoato de metila) e propilparabeno (para-hidroxibenzoato de propil) são conservantes com poder bactericida e fungicida, amplamente utilizados em produtos de cuidados pessoais e medicamentos, o que pode justificar a presença dessa substância em todos os pontos de coleta. No Brasil a regulamentação para o uso de parabeno em produtos de cuidados pessoais é de 0,8% total no produto, além de não ser acumulado nos tecidos humanos, apresentam baixa toxicidade que diminui com o aumento da cadeia carbônica ligada ao grupo éster, e seu metabólito *p*-hidróxibenzóico é inativo (DOLZAN, 2012). Devido ao baixo peso molecular, são facilmente penetrados na pele.

A classe dos parabenos apresenta comportamento semelhante a do hormônio estrogênio, podendo causar complicações como ovário policístico, menstruação precoce (dependendo da dosagem), no entanto seu poder ativo é cerca de 1000 vezes menor que a dos estrogênios. Apesar de baixo índice de bioacumulação, se aloja facilmente nos tecidos mamários, podendo ter acúmulo, aumento da concentração e associação dos parabenos provocando câncer de mama (RIBEIRO, 2013; TAVARES & PEDRIALI, 2011). O metilparabeno e propilparabeno geralmente estão associados nos produtos, cuja função e características são muito próximas, sendo que o metilparabeno é mais eficaz contra bolores, e o propilparabeno contra proliferação de leveduras (PETRUCI *et. al.*, 2011).

O ponto 1 apresentou uma concentração alta para metilparabeno na primeira amostragem, se comparada aos demais pontos. Esse ponto localiza-se antes da ETA, cuja água é usada para coleta de tratamento, em uma chácara localizada na área urbana do município. Já na segunda amostragem o ponto 1 teve uma concentração (26,01 ng.L⁻¹) mais baixa se comparada ao ponto 3 (água da torneira) (32,34 ng.L⁻¹). O propilparabeno teve uma concentração um pouco maior no ponto 1 e 3 da segunda amostragem, se comparada a primeira. Esses resultados mostram a variação das concentrações desses compostos no ambiente, em diferentes períodos.

Ambas as substâncias foram detectadas também por Caldas e colaboradores em 2013 no estudo realizado em Morro Redondo pequena cidade localizada no Rio Grande do Sul, com características semelhantes ao Salto do Lontra. O metilparabeno foi encontrado abaixo do limite de quantificação em quase todas as amostras, e o propilparabeno foi encontrado em duas amostras. Outros estudos no Brasil detectaram metilparabeno como os trabalhos de Gonzálesmarino e colaboradores em 2011; Garcia-Lor e colaboradores em 2012; Barbosa, 2015; Silveira, 2012; em diferentes concentrações que variam de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$. Em outros países também foi encontrado como no trabalho de Lacey, 2008, na Irlanda.

5.2.7 Carbamazepina

A carbamazepina (5H-dibenzeno[b,f]azepina-5-carboxamida) é um anti-convulsivante amplamente usado no tratamento da epilepsia. Foi detectada no ponto 2 e no ponto 3, porém foi detectada em uma concentração abaixo do LOQm. O ponto 2 localiza-se em determinado ponto do Rio, localizado no meio de uma área residencial onde, vivem famílias ribeirinhas, as quais, possuem pouco ou nada de condições básicas de saneamento. Além disso, apesar de existir coleta de lixo pela prefeitura, a maioria dos dejetos é jogada no Rio ou em suas margens, caracterizando outras formas de poluição. Esse pode ser um dos fatores que justifica a detecção desse composto nesse ponto de coleta, além desse composto ser quimicamente estável e pode resistir aos tratamentos de água realizados pela ETA (GAFFNEY *et. al.*, 2013).

A tolerância da carbamazepina no organismo é de 1,2 g/dia/pessoa, é absorvida quase completamente no trato gastrointestinal, de forma lenta. Aproximadamente 30% de cada dose ingerida é metabolizada no fígado, após 36 horas de ingestão, formando o metabólito ativo carbamazepina 10,11-epóxido, que pode sofrer novas biotransformações e converter-se em derivados inativos como trans-carbamazepina-10,11-diol. Do total, 72% é eliminada pela urina, desses cerca de 3% é eliminada de forma ativa, o restante eliminado pelas fezes (ARAÚJO *et. al.*, 2010; ZANETTI *et. al.*, 2002; GALVÃO, 2009).

Os efeitos adversos, mais comuns, observados para esse medicamento no organismo humano são cefaleia, distúrbios de acomodação visual, movimentos involuntários anormais, agitação, comportamento agressivo e retenção de líquido (CARBAMAZEPINA, 2013). Para os organismos aquáticos alguns estudos

toxicológicos já foram realizados e apresentaram como resultados que a carbamazepina é considerada tóxica para cnidários e anfíbios, mas não tóxica para crustáceos, peixes e algas. Na classe dos Quironomídeos (moscas, pernilongos) observa-se um bloqueio na fase de desenvolvimento dessas espécies (ROQUE, 2009).

A concentração encontrada na primeira amostragem está na faixa de 0,8 - 5,6 ng.L⁻¹, quantidade essa, abaixo dos valores encontrados em países como os EUA, Alemanha e França, por exemplo (43-258 ng.L⁻¹) (GAFFNEY *et. al.*, 2013). Na segunda amostragem o ponto 2 não foi feita a coleta, e nos pontos 1 e 3 foi somente detectada mas não quantificada. Estudos como o de Gaffney *et. al.*, 2013, em Portugal; Magner & Chemosphere, 2010, na Suécia; Lacey, 2008, na Irlanda. Grosa, 2006 na Espanha, também detectaram essas substâncias em matrizes aquáticas.

5.2.8 Diclofenaco Sódico

O diclofenaco sódico (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino] benzeno acético) é um anti-inflamatório não-esteróide, muito consumido para tratar sintomas das inflamações. No Brasil seu uso ocorre em larga escala, dependendo da região e da estação do ano, pois o inverno é mais propício a doenças infecciosas. Após administrado, é eliminado em pouco tempo (cerca de 4 horas depois), e aproximadamente 65% da dose administrada é excretada pela urina. Desses, 1 % é eliminada de forma inalterada e o restante na forma de metabólitos, sendo os principais: 3-hidroxi-diclofenaco e 4-hidroxi-diclofenaco. Além disso, o caráter de persistente lhe é atribuído, devido a esse e outras substâncias terem lançamento contínuo no ambiente (RIGOBELLO, 2012).

Sua detecção só ocorreu na primeira amostragem, sendo a concentração encontrada de 40,8 ng.L⁻¹, valor acima dos estudos realizados na Alemanha, por exemplo, (6-35 ng.L⁻¹) (GAFFNEY *et. al.*, 2013). Doses em excesso podem causar irritação no trato gastrointestinal, os efeitos adversos observado são dores de cabeça, vertigem, náusea, dor abdominal, flatulência (DICLOFENADO SÓDICO, 1999). Estudos toxicológicos realizados em ambientes aquáticos comprovaram que essa substância, em um determinado tempo de exposição, pode provocar a morte de embriões de algumas espécies aquáticas como as zebrafish. Elevado índice carcinogênico e alteração no sistema endócrino em determinadas espécies de peixes. Em trutas são observados degenerações das células do sistema respiratório (ROQUE, 2009).

Foi detectado somente em uma das amostragens, no ponto 2. O ponto 2 é localizado na periferia do município, cuja as condições de saneamento básico são escacas, como já mencionado. Estudos também detectaram sua presença em outras regiões do Brasil como Barbosa, 2015; QUEIROZ, 2006; RIGOBELLO, 2012; Napoleão, 2011. Estudos em diversos países também detectaram diclofenaco em matrizes aquáticas como Magner & Chemosphere, 2010, Suécia; Wu, 2010, em Cingapura; Vulliet, 2009, na França; Lacey, 2008, na Irlanda, Nebot, 2007 na Escócia. Gros, 2006 na Espanha. Nakada, 2006 no Japão. Kosjesk, 2006, Eslovênia.

5.2.9 Triclocarban

O triclocarban (3-[4-clorofenil]-1-[3,4-diclorofenil] ureia) é um agente antimicrobiano, usado em produtos de cuidados pessoais como sabonete em barra e desodorantes. Tem alto poder de destruição de bactérias gram-positivas. Apresenta-se como pó branco, odor característico, insolúvel em água, estável a luz, mas instável a elevadas temperaturas (AHN *et. al.*, 2008).

Foi detectada em dois pontos da primeira amostragens, no ponto 1 e no ponto 3. A ausência no ponto 2, pode ser justificada pela precariedade nas condições de saneamento básicos encontradas no local, logo nota-se que o uso de produtos como esses são pouco ou nem mesmo utilizados pelas pessoas que vivem nesse local. Observando as concentrações, observa-se que foi encontrado a mesma concentração tanto na água captada para o tratamento (ponto 1), quanto na água após tratada, no ponto 3 (água da torneira) mostrando que essa substância é muito resistente ao ambiente e ao tratamento da água na ETA. Na segunda amostragem a concentração encontrada no ponto 1 em um valor acima, e no ponto 3 um valor pouco menor, se comparado a primeira, mostrando a variação em diferentes períodos. Outros trabalhos também detectaram essa substância como o de Barbosa, 2015.

Os estudos que também detectaram essas substâncias, na maioria dos casos, usaram um método analítico diferente do método usado para esse estudo, logo a quantidade identificada nesses estudos depende do limite de quantificação e detecção do método a qual foi analisado.

Todos os compostos detectados nesse estudo são hidrofóbicos, assim a metabolização no fígado tende a tentar transformar essas e demais substâncias em hidrofílicos, para facilitar sua eliminação do organismo, e assim sua solubilidade na

água é facilitada. Em águas superficiais, geralmente, as concentrações encontradas são menores em relação às Estações de Tratamentos de Esgoto (ETE), devido ao fator de diluição e processos de degradação que podem ocorrer (RIGOBELLO, 2012).

Um fator observado no levantamento bibliográfico foi que, nos estudos sobre esses contaminantes, nenhum aborda uma técnica analítica para detecção dos metabólitos em que são convertidos os princípios ativos das substâncias. O que seria muito importante para entender a rota desses compostos no ambiente.

Um ponto que merece destaque é que muitas vezes os parâmetros físico-químicos das águas apresentam resultados dentro dos limites da legislação, no entanto, esses resultados não garante que as matrizes ambientais estejam livres de poluição ou contaminação. Esse fato demonstra a importância desses contaminantes serem legislados.

Vale salientar que a análise desenvolvida ocorreu de forma pontual, ou seja, não foi levado em consideração determinados aspectos como o nível pluviométrico, estações do ano, quantidade e quais medicamentos mais foram consumidos em cada mês do ano, de acordo com as estações climáticas.

6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho foi motivado pela falta de estudos dessa natureza na região, e a necessidade de conhecimento para verificar se a contaminação por medicamentos tem atingido também os Rios que abastecem as cidades que não possuem a estação de coleta e tratamento de esgoto. Além da população local e regional conhecer esse novo tipo de contaminação, que é recente, mas que em longo prazo pode acarretar prejuízos irreparáveis a saúde.

Foi constatado que mesmo a cidade possuir baixo índice populacional, e não ter a rede coletora de esgoto instalada, o Rio analisado contém sim traços de contaminação emergente, apontando indícios de que um monitoramento mais rigoroso deve ser realizado não só no município, mas na região. Os efeitos deletérios em que podem ocasionar as substâncias detectadas não são precisos como apontado nas pesquisas utilizadas, porém o risco de bioacumulação e desencadeamento de alguma disfunção no organismo deve ser considerada.

O método utilizado contempla a identificação de 18 compostos entre medicamentos e produtos de cuidados pessoais, dos quais 9 foram detectados nos três

pontos de coletas estudados. Na primeira amostragem, no mês de agosto, sendo benzofenona, mebendazol e triclosan detectados, mas não quantificados pelo método, cafeína, carbamazepina, diclofenaco sódico, metilparabeno, propilparabeno, triclocarban quantificados. Na segunda amostragem, no mês de outubro, avobenzona e carbamazepina detectados, mas não quantificados, e benzofenona, cafeína, metilparabeno, propilparabeno e triclocarban quantificados.

Ao comparar os estudos já realizados para a quantificação dessas substâncias, com as concentrações detectadas nesse estudo, observa-se que para algumas delas a concentração encontrada foi acima de outros estudos realizados, já outras possuem valor abaixo, se comparado. A partir disso podemos tirar duas conclusões, primeira quanto ao consumo mudar de uma região a outra e segundo a persistência do composto no ambiente.

Espera-se que mais trabalhos como esse possam ser desenvolvidos tanto na região como no país como um todo, para que esse novo modo de contaminação possa ser legislado e assim evitar efeitos indesejáveis na saúde da população.

6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Um folder informativo deverá ser organizado após a conclusão desse estudo, de modo a passar algumas informações referentes à contaminação emergente para que a população tenha conhecimento desse modo de contaminação. Este será distribuído nas reuniões mensais, realizadas pela Secretaria municipal de saúde de Salto do Lontra – PR, feitas com os grupos de riscos (hipertensos, diabéticos e gestantes), cuja reuniões acontecem para distribuição de medicamentos que o Sistema Único de Saúde (SUS) fornece e ainda, é repassado informações e palestras quanto as doenças, cuidados que se deve ter, entre outros.

Recomenda-se que trabalhos futuros deem continuidade a essa pesquisa e, que levem em consideração outros fatores para as análises como dados pluviométricos, estimativa ou estudo mais preciso dos produtos de cuidados pessoais e medicamentos mais consumidos na região de estudo, além de levar em conta os parâmetros físico-químicos da matriz e outros pontos de amostragem. Assim se terá um panorama mais completo para com esse tipo de contaminação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANH, K. C. ZHAO, B. CHEN, J. CHEREDNICHENKO, G. SANMARTI, E. DENISON, M. S. LASLEY, B. PESSAH, I. N. KULTZ, D. CHANG, D. P. Y. GEE, S. J. HAMMOCK, B. D. In Vitro Biologic Activities of the Antimicrobials Triclocarban, Its Analogs, and Triclosan in Bioassay Screens: Receptor-Based Bioassay Screens. **Environmental Health Perspectives**. Davis, Califórnia, v. 119, n.9, p. 1203-1210. 2008.

AGUIAR, F. A. **Caracterização das propriedades do estado sólido do diclofenaco de sódio e avaliação destas propriedades no perfil *in vitro* de dissolução e no efeito farmacológico**. 2009. 84 f.. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2009.

ALMEIDA, A. G. WEBER, R. R. **Fármacos na represa Billings**. Universidade de São Paulo – Instituto oceanográfico, 2005.

ALMEIDA, C. M. M. BENOLIEL, M. J. CARDOSO, V. V. FERREIRA, E. GAFFNEY, V. J. RODRIGUES, A. Análise de fármacos em água por SPE-UPLC-ESI-MS/MS. **Química nova**, Lisboa - Portugal, v.37, n.1, p. 138-149, setembro, 2013.

ALTERMANN, A. M. DIAS, C. S. LUIZ, M. V. NAVARRO, F. A influência da cafeína como recurso ergogênico no exercício físico: sua ação e efeitos colaterais. **Revista Brasileira de nutrição Esportiva**. São Paulo, v. 2, n. 10, p. 225-239, 2008.

AMÉRICO, J. H. P. FERREIRA, L. F. R. MARANHO, L. A. NAZATO, C. TORRES, N. H. TORNISIELO, V. L. VILCA, F. Z. Fármacos no ambiente – Revisão. **Revista de estudos ambientais**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 67-75, 2012.

AMÉRICO, J. H. P. ISIQUE, W. D.; MINILLO. A. CARVALHO, S. L. TORRES, N. H. 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**. Porto Alegre, v.17, n.3, p.61-67, 2012.

ANDRADE, E.C. LEITE, I. C. G. RODRIGUES, V. O. CESCA, M. G. Parasitoses intestinais: Uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Revista APS**. Juiz de Fora, v. 13, n. 2, p. 231-240, 2010.

ANGELO, D. F.; BELLO, N. C. G.; FERRARI, M. Associação de ésteres emolientes avobenzona. **Revista infarma-ciências farmacêuticas**. Brasília, v. 19, n.3/4, p. 16-20, 2007.

ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito>. Acesso em: 21 de outubro de 2015.

ANVISA. **RDC N° 20, DE 5 DE MAIO DE 2011**. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da República Federativa do Brasil,

Brasília, DF, 5 de maio 2011. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Documentos2012/RDC%2020%202011.pdf?jornal=...> (Acessadol . Acessada em 10 de Julho de 2015. São Paulo, 2011. 7 p.

ARAÚJO, D. S. SILVA, H. R. R. FREITAS, R. M. Carbamazepina: uma revisão de literatura. **Revista eletrônica de farmácia**. Teresina, v. 7, n. 4, p. 30-45, 2010.

ARAÚJO, J. C. FILHO, R. W. R. VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química nova**. São Paulo, v. 29, n. 4, p. 817-822, abril, 2006.

BARBOSA, A. J. R. MACHION, P. D. Aplicação do processo fenton no escuro na degradação do antibiótico oxitetraciclina dissolvido em soluções sintéticas. **Revista educação**, Guarulhos, v. 9, n. 2, p. 12, 2014.

BARBOSA, S. C. **Desenvolvimento de métodos baseados na DLLME com demulsificante água para determinação multiresíduo de agrotóxico e fármacos e produtos de cuidado pessoal em amostras de água**. 2015. 185 f.. Tese (Doutorado em química) – Universidade Federal do Rio Grande, Escola de química e alimentos, Programa de pós-graduação em química tecnológica e ambiental, Rio Grande do Sul, 2015.

BASTOS, R. V. **Estudo da degradação do antibiótico sulfametoxazol em solução aquosa por fotólise**. 2012. 98 f.. Dissertação (Mestrado em engenharia química) – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Departamento de engenharia química, São Paulo, 2012.

BILA, D.M. DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.

BRASIL. **PORTARIA N°- 2.914, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2011**. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras 78 providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 de dezembro 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2914_12_12_2011.html . Acessada em 10 de Julho de 2015. Brasília, 2011.

BRASIL. **Portaria no 518/ GM** - Ministério da Saúde 25 de março de 2004.

BIOMEDICINA BRASIL: métodos cromatográficos. Disponível em: <http://www.biomedicinabrasil.com/2012/10/metodos-Cromatograficos.html#.VIYKztKrRH0> . Acesso em: 21 de novembro de 2015.

BRENNER, C. G. B. **Antimicrobianos sulfametoxazol e trimetoprima em efluente hospitalar: determinação, degradação através de eletrocoagulação e identificação de subprodutos e metabolitos**. 2009. 75 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Federal de Santa Maria, Centro de ciências naturais e exatas, Santa Maria, 2009.

BRUNETTO, D. RIBEIRO, J. L. FAYH, A. P. T. Efeitos do consumo agudo de cafeína sobre parâmetros metabólicos e de desempenho em indivíduos do sexo masculino. **Revista Brasileira de medicina e esporte**. Niterói, v. 16, n. 3, p. 171-175, 2010.

CALDAS, S. S. **Otimização e validação de métodos empregando DLLME, SPE, HPLC-DAD e LC-ESI-MS/MS para determinação de agrotóxicos em água subterrânea**. 2009. 125 f.. Dissertação (Mestrado em química) - Universidade Federal do rio Grande do Sul, Escola de química de alimentos, Rio Grande, 2009.

CALDAS, S. S. BOLZAN, C. M. GUILHERME, J. R. SILVEIRA, M. A. K. ESCARRONE, A. L. V. PRIMEL, E. G. Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: method development and survey. **Environ Sci Pollut Res**. Rio Grande, v. 20, p. 5855-5863, 2006.

CALIXTO, J. B; Siqueira Jr J. M.. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios, **Gazeta Médica da Bahia**, 78 (Suplemento 1), p. 98 - 106, 2008.

CARBAMAZEPINA: carbamazepina. Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo: Aché, 2013. Bula de remédio.

CARDOSO, L. V. **Otimização e validação de método empregando SPE e LC-APCI-MS/MS para determinação de fármacos em água de superfície e de abastecimento público**. 2011. 90 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Federal do rio Grande do Sul, Escola de química de alimentos, Rio Grande, 2011.

CARRIQUIBORDE, P. ELORRIAGA, Y. MARINO, D. J. RONCO, A. E. 7º Congreso de Medio Ambiente. 7, 2012, La Plata Argentina. **Contaminantes emergentes: productos farmacéuticos en el medio ambiente**. La Plata: CIMA Facultad de ciencias exactas, 2012. 9 f.

CARTAGENA, C. J. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. **Lasallista de investigación**. Colombia, v. 8, n.2, p. 143-153, 2011.

CARVALHO, E. V. FERREIRA, E. MUCINI, L. SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**. Campinas, v. 22, n.1-2, p. 1-8, 2009.

CFF: Conselho Federal de Farmácia. Disponível em <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=2529> . Acesso em: 02 de novembro de 2015.

COSTA, I. L. J. PLETSCHE, A. L. TORRES, Y. R. Ocorrência de fármacos antidepressivos no Meio Ambiente – Revisão. **Revista Virtual de química**. Guarapuava, v. 6, n. 5, p. 1408-1431, 2014.

CRESTANA, G. B. SILVA, J. H. Fármacos residuais: panorama de um cenário negligenciado. **Revista Internacional de Direito e Cidadania**. Piracicaba, v. 1, n. 9, p. 55-65, fevereiro, 2011.

DICLOFENACO SÓDICO: diclofenaco sódico. Marco Aurélio Limirio G. Filho. Anápolis: Neo química, 1999. Bula de medicamento.

DOLZAN, M. D. **Desenvolvimento de método para análise simultânea de metil, etil, propil e butilparabeno em amostras cosméticas e farmacêuticas e estudos de interação com macromoléculas biológicas utilizando eletroforese capilar.** 2012. 129 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

FALONE, S. Z. **Desenvolvimento de métodos para a determinação do hormônio 17 α -metiltestosterona em amostras de água e de sedimentos da piscicultura: ensaios ecotoxicológicos com cladóceros.** 2007. 155 f.. Tese (Doutorado em ciências da engenharia ambiental) – Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos: Departamento de hidráulicas e saneamento, São Carlos, 2007.

FARMACOLOGIA: Luiz Carlos farmacêutico hospitalar e professor de farmacologia - Taquara – RS. Disponível em: <http://luizcarlosfarmaceutico.webnode.com/news/divisoes-de-conceitos-de-farmacologia/> . Acesso em: 20 de novembro de 2015.

FILHO, R. J. G. KORUKIAN, M. SANTOS, F. P. E. VIOLA, D. C. M. PUERTAS, E. B. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparativo entre associação da cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol e a ciclobenzaprina, para a avaliação da eficácia e segurança no tratamento de pacientes com lombalgia e lombociatalgia agudas. **Acta Ortop. Bras.** São Paulo, v. 14, n. 1, p. 11-16, 2006.

FILHO, R. W. R. BARREIRO, J. C. VIEIRA, E. M. CASS, Q. B. Fármacos, ETEs e corpos hídricos. **Revista Ambiente & água.** Taubaté, v. 2, n. 3, p. 54-61, 2007.

FROEHLICH, P. E. GASPAROTTO, F. S. Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada.** Porto Alegre, v. 26, n. 3, p. 205-210. 2006.

GAFFNEY, V. J. CARDOSO, V. V. RODRIGUES, A. FERREIRA, E. BENOLIEL, M. J. ALMEIDA, C. M. M. Análise de fármacos em águas por SPE-UPCL-ESI-MS/MS. **Química nova.** Lisboa, v. 37, n. 1, p. 138-149, 2013.

GALVÃO, W. G. **Cabamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica.** Dissertação (Mestrado em Farmácia) Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2009.

GONÇALVES, E. S. Uso da cafeína como indicador por esgoto doméstico em águas superficiais. 2008. 90 f.. Dissertação (Mestrado em Geoquímica ambiental) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.

GONZÁLEZ-MARIÑO, I. et al. Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). **Water Research**, v. 45, n. 20, p. 6770-6780, 2011.

GHISELLI, G. **Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: Ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP)**. 2006. 181 f. Tese (Doutorado em química analítica) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de química: Laboratório de química ambiental, Campinas, 2006.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GONSÁLEZ, M. T. P. **Desenvolvimento de novos filtros solares derivados da benzofenoa-3: estudo da fotoestabilidade, toxicidade e atividade antioxidante**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2014.

GRACIA-LOR, E. et al. Multi-class determination of personal care products and pharmaceuticals in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 99, n. 0, p. 1011-1023, 2012.

GROS et al. 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, p.678–690, 2006.

KOSJEK, T. et al. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. **Environment International**, v. 31, n. 5, p. 679-685, 2005.

LACEY, C. et.al. An LC–MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples. **Talanta**, v. 75, p. 1089–1097, 2008.

LAMEIRA, V. **Estudos dos efeitos letais e subletais (reprodução e teratogênese) do fármaco triclosan para *Daphnia similis*, *ceriodaphnia dubia*, *ceriodaphnia silvestrii* (Cladocera, crustácea)**. 2008. 210 f.. Dissertação (Mestrado em ciência na área de tecnologia nuclear) – Instituto de pesquisas energéticas e nucleares, São Paulo, 2008.

LANÇAS, F. M. **Extração em fase sólida (SPE)**. São Carlos: RiMa, 2004.

LIMBERGER, A. L. M. B. **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: cimetidina, mebendazol, e paracetamol**. 2011. 103 f.. Dissertação (Mestrado em farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

LOCATELLI, M. A. F. **Avaliação da presença de antibióticos e drogas ilícitas na bacia do Rio Itibaia**. 2011. 164 f.. Tese (Doutorado em química Analítica) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de química: Departamento de química analítica, Campinas, 2011.

LOPES, M. F. CRUZ, R. O. BATISTA, C. A. Radiação ultravioleta e ativos utilizados nas formulações de protetores solares. **Revista ensaios e ciência**. Campo Grande, v. 16, n.4, p. 183-199, 2012.

LOZANO, R. P. GARCÍA, Y. A. TAFALLA, D. B. ALBALADEJO, M. F. Cafeína: un nutriente, um fármaco, o una droga de abuso. **Adicciones**. Barcelona, v. 19, n. 3, p.225-238, 2007.

MACÊDO, J. A. B. **Águas & águas**. Belo Horizonte: CRQ-MG, 2004.

MACHADO, K. S. **Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Iguaçu, região metropolitana de Curitiba-PR**. 2010. 102 f.. Dissertação (Mestrado em recursos hídricos e ambiental) – Universidade Federal do Paraná, Setor de tecnologia, Curitiba, 2010.

MAGNÉR, J. et. al. 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, p. 1255–1260, 2010.

MASSARO, F. C. **Estudos ecológicos e ecotoxicológicos de espécies nativas de Hydra (Cnidaria: Hydrozoa)**. 2011. 502 f.. Tere (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, São Carlos, 2011.

MEBENDAZOL: mebendazol. Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo: Aché, 2007. Bula de remédio.

MELLO, D. KUNZLER, D. K. FARAH, M. A cafeína e seu efeito ergogênico. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 30-37, 2007.

MENDONÇA, C. D. **Determinação eletroanalítica e cromatográfica de Metilparabeno. Uma comparação estatística**. 2015. 72 f.. Dissertação (Mestrado em ciências) – Universidade de São Paulo, Instituto de química de São Carlos, São Carlos, 2015.

NAKADA, N. et al. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. **Water Research**, v. 40, p. 3297–3303, 2006.

NAPOLEÃO, D. C. **Avaliação e tratamento dos contaminantes emergentes (ácido acetilsalicílico, diclofenaco e paracetamol) utilizando processos oxidativos avançados**. 2011. 96 f.. Dissertação (Mestrado em engenharia química) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de tecnologia e geociências, Departamento de engenharia química, Recife, 2011.

NEBOT, C; Gibb, S. W., Boyd, K. G. Quantification of human pharmaceuticals in water samples by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 598, p. 87–94, 2007.

OLIVEIRA, R. DOMINGUES, I. GRISOLIA, C. K. SOARES, A. M. Produtos de higiene pessoal: perigo à espreita para o ambiente. **Revista Ciência e ambiente para todos**. Brasília, v. 1, n. 2, p. 193-204, 2009.

OSAWA, R. A. **Determinação de fármacos anti-hipertensivos na bacia do Alto Iguaçu**. 2013. 85 f.. Dissertação (Mestrado em engenharia de recursos hídricos e Ambiental) – Universidade Federal do Paraná, Setor de tecnologia, Curitiba, 2013.

OTENIO, M. H. RAVANHANI, C. CLARO, E. M. T. SILVA, M. I. RONCON, T. j. Qualidade da água utilizada para consumo humano de comunidades rurais do município de Bandeirantes-PR. **Salusvita**, Bauru, v. 26, n. 2, p. 189-195, 2007.

PAESE, K. **Desenvolvimento tecnológico, estudo da fotoestabilidade e avaliação da permeação cutânea *in vitro* da benfopfenona-3 a partir de nanocápsulas poliméricas incorporadas em diferentes veículos semi-sólidos**. 2008. 185 f.. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de farmácia, Porto Alegre, 2008.

PAULA, N. K. SENA, M. M. Validação de metodologia analítica para o doseamento simultâneo de mebendazol e tiabendazol por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**. Anápolis, v.30, n. 5, p. 1359-1361, 2007.

PEDROSO, R. C. R. **Desenvolvimento de métodos de análise por clae-uv para os antimicrobianos tetraciclina, sulfametoxazol e trimetoprima utilizando materiais à base de sílica e poliméricos como sistemas de pré-concentração**. 2007. 105 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de química da UFRGS, Porto Alegre, 2007.

PETRUCI, J. F. S. CARDOSO, A. A. PEREIRA, E. A. Desenvolvimento de validação de método analítico para determinação de benzoato, sorbato, metil e propilparabenos em produtos alimentícios utilizando a eletroforese capilar. **Química Nova**. Sorocaba, v. 34, n. 7, p. 1177-1181, 2011.

PHARMAHOJE. Disponível em: <http://www.hipolabor.com.br/blog/2015/07/02/hipolabor-informa-os-7-remedios-mais-vendidos-no-brasil/> . Acesso em: 02 de novembro de 2015.

QUEIROZ, F. B. **Desenvolvimento e validação de metodologia para determinação de fármacos e perturbadores endócrinos em amostras de esgoto utilizando extração em fase sólida e cromatografia líquida acoplada à espectroscopia de massas**. 2011. 114 f.. Dissertação (Mestrado em engenharia ambiental) – Universidade Federal de Ouro Preto, Programa de pós graduação em engenharia ambiental, Ouro Preto, 2011.

RAIMUNDO, C. C. M. **Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica**. 2011. 172 f.. Tese (Doutorado em ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., FLOWER, R. J., HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.778 p.

RIBEIRO, B. C. M. **Otimização de sistemas conservantes em bases cosméticas emulsionadas**. Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2013. 57 p.

RIGOBELLO, E. S. **Avaliação de remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água**. 2012. 259 f.. Tese (Doutorado em ciências) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

ROCHA, C et al. **Introdução á química ambiental**. Porto Alegre: bookman, 2.ed. 2009, 120 p.

ROQUE, A. L. R. R. **Remoção de compostos farmacêuticos persistentes das águas efeitos no ambiente e na saúde humana**. 2009. 105 f.. Dissertação (Mestrado em Engenharia sanitária) – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2009.

SANTANA, J. S. Determinação de contaminantes emergentes em mananciais de água bruta e na água para consumo humano do Distrito Federal. 2013. 101 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

SILVA, A. V. A. FONSECA, S. G. C. ARRAIS, P. S. D. FRANCELINO, E. V. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de ciências farmacêuticas**. Ceará, v. 44, n. 3, p. 397-345, 2008.

SILVA, C. G. A. COLLINS, C. H. Aplicações da cromatográfica líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**. Campinas, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.1325 p.

SILVA, R. C. A. ARAUJO, T. M. Qualidade da água do manancial subterrâneo em áreas urbanas de Feira de Santana (BA). **Ciência & Saúde Coletiva**. Feira de Santana, v. 8 n. 4, p. 1019-1028, 2003.

SILVEIRA, M. A. K. **Otimização de método para determinação de PPCPs em água empregando SPE e LC-ESI-MS/MS**. 2012. 103 f.. Dissertação (Mestrado em química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de química e alimentos, Programa de pós-graduação em química tecnológica e ambiental, Rio Grande do Sul, 2012.

SILVEIRA, M. P. **Aplicação do biomonitoramento para avaliação da qualidade da água em rios Jagariúna**. Embrapa Meio Ambiente, 2004.

SNSA, **Sistema Nacional de informações sobre saneamento: diagnóstico dos serviços de água e esgotos** – 2013, Ministério das cidades, Brasília, 2014, 181 p.

SOUZA, D. P. **Avaliação de contaminantes emergentes do tipo HPA no riacho de Algodoads Suape -PE, e tratamento via processo oxidativo avançado**. 2012. 102 f.. Dissertação (Mestrado em engenharia química) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de tecnologia e geociências, Recife, 2012.

SUCHARA, E. A. **Desenvolvimento de Metodologias Analíticas para Determinação De Fármacos Em Fluidos Biológicos E Amostras Ambientais Através de Cromatografia Líquida e Gasosa**. 2007. 125 f.. Tese (Doutorado em Química) - UFSC, Florianópolis, SC.

TAVARES, A. T. PEDRIALI, C. A. Relação de uso de parabenos em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário. **Revista multidisciplinar de saúde**. São Paulo, n. 6, p. 61-74, 2011.

TIBURTIUS, E. R. SCHEFFER, E. W O. Triclosan: Destino no meio ambiente e perspectivas no tratamento de água de abastecimento público. **Revista Virtual de Química**. Ponta Grossa, v. 6, n. 5. P. 1144-1159, 2014.

TORAY: Innovation by chemistry. Disponível em: http://www.toray-research.co.jp/kinougenri/biology/bio_004.htm . Acessado em 15 de novembro de 2015.

TUBBS, D. FREIRE, R. B. YOSHINAGA, S. **Utilização da cafeína como indicador de contaminação das águas subterrâneas por esgotos domésticos no bairro de Piranema – Município de Seropédica e Itaguaí / RJ**. XIII Congresso Brasileiro de águas Subterrâneas, 2004.

VILLA, D. H. **Presencia de contaminantes emergentes en aguas y su impacto em el ecosistema. Estudio de caso: Productos Farmacéuticos en la cuenca del Rio Biobío, região del Biobío, Chile**. 2012. 212 f.. Tese (Magister em ciencias de la ingenieria mención recursos y medio ambiente hídrico) – Universidade do Chile, Facultad de ciencias físicas e matemáticas – Departamento de ingeniería Cívil, Santiago de Chile, 2012.

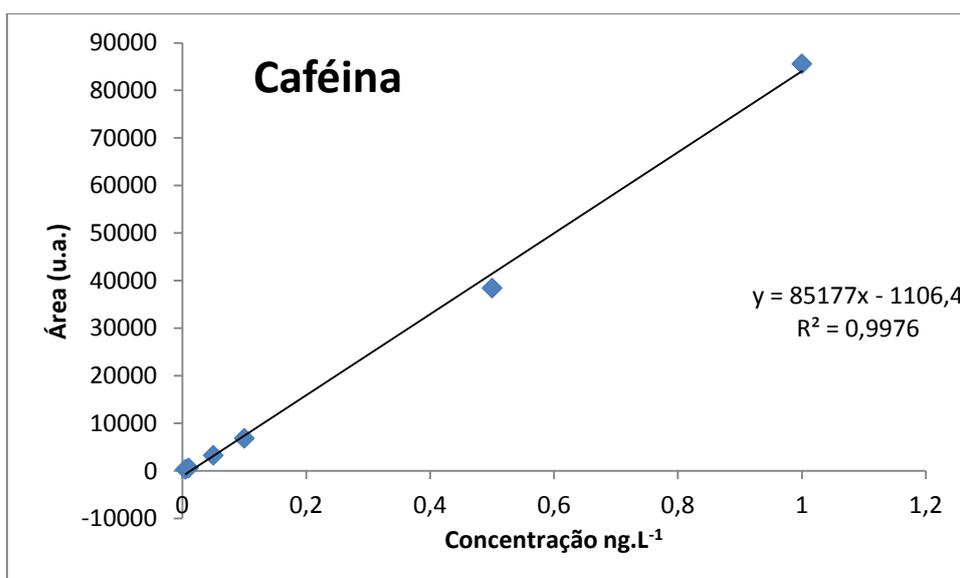
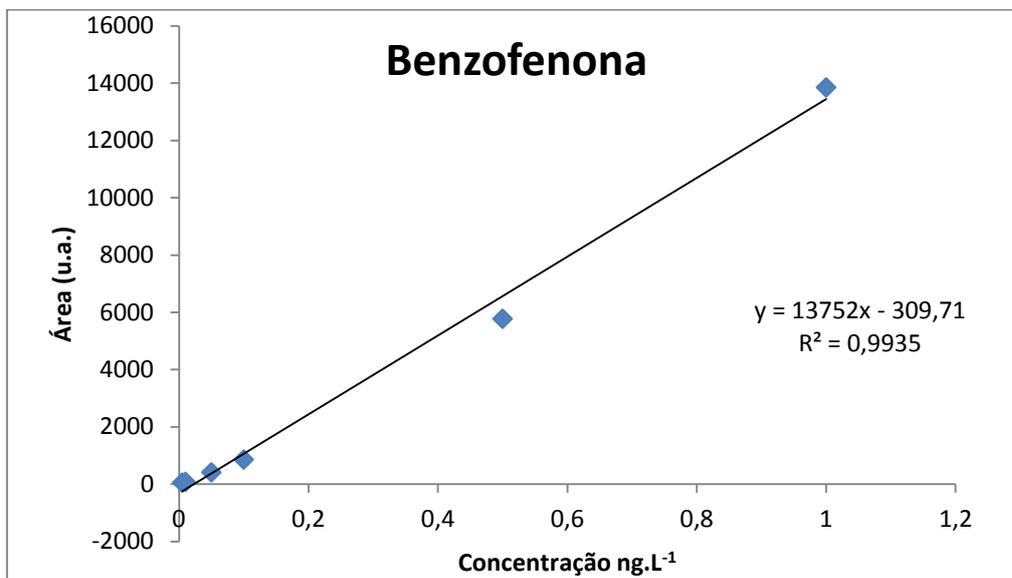
VULLIET, E. et.al. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface Waters. **Environ Chem Lett**, 2009.

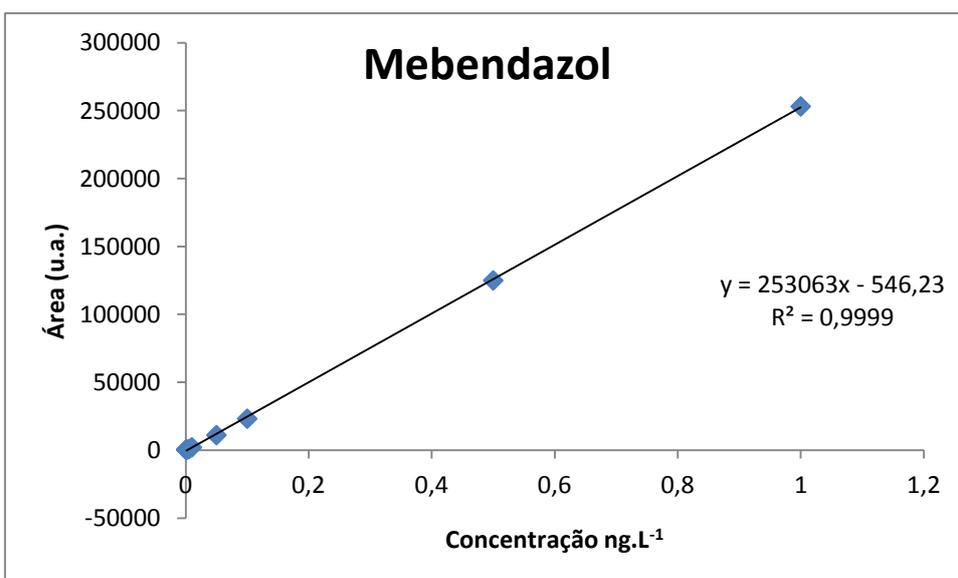
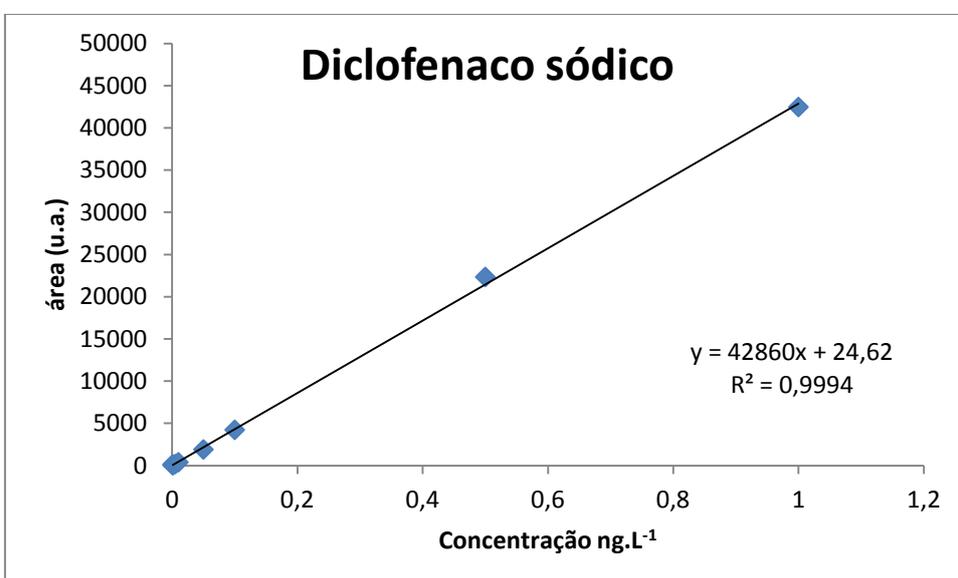
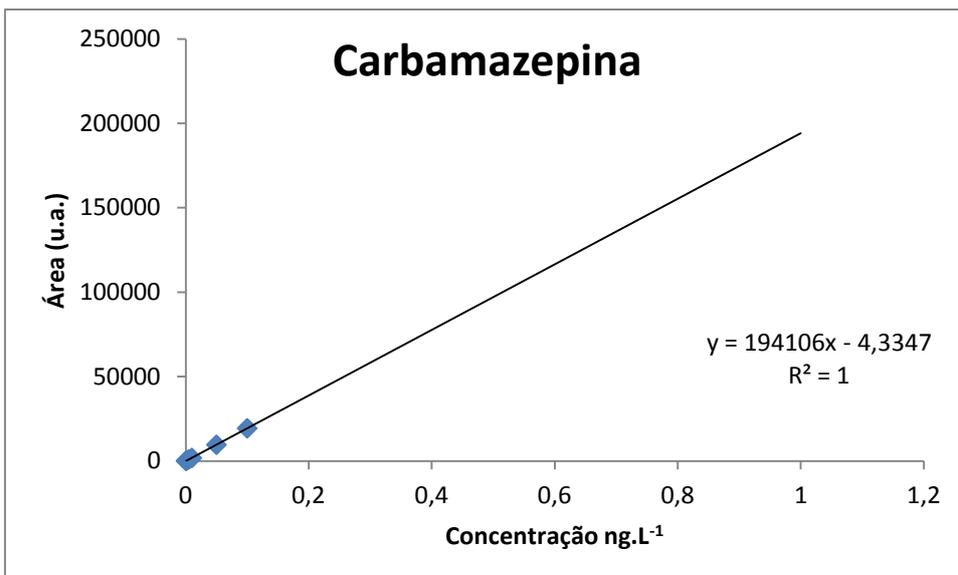
WU, J. et. al. Study on the matrix effect in the determination of selected pharmaceutical residues in seawater by solid-phase extraction and ultra-high-performance liquid chromatography–electrospray ionization low-energy collision-induced dissociation tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, p. 1471–1475, 2010.

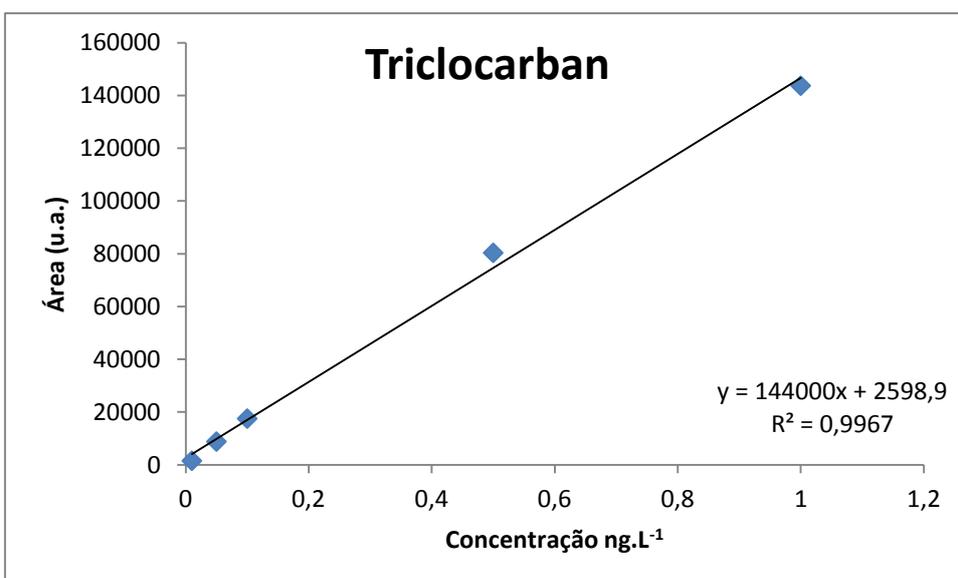
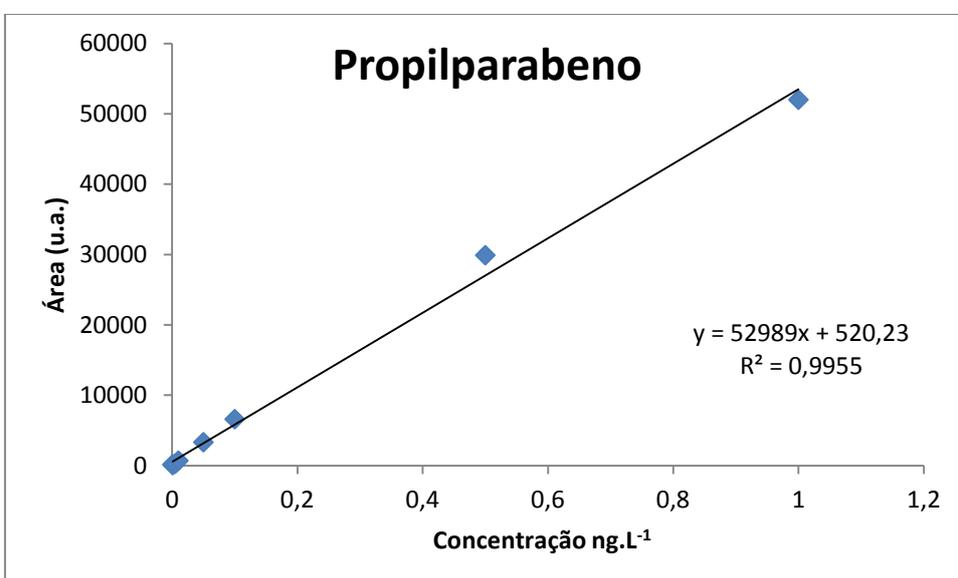
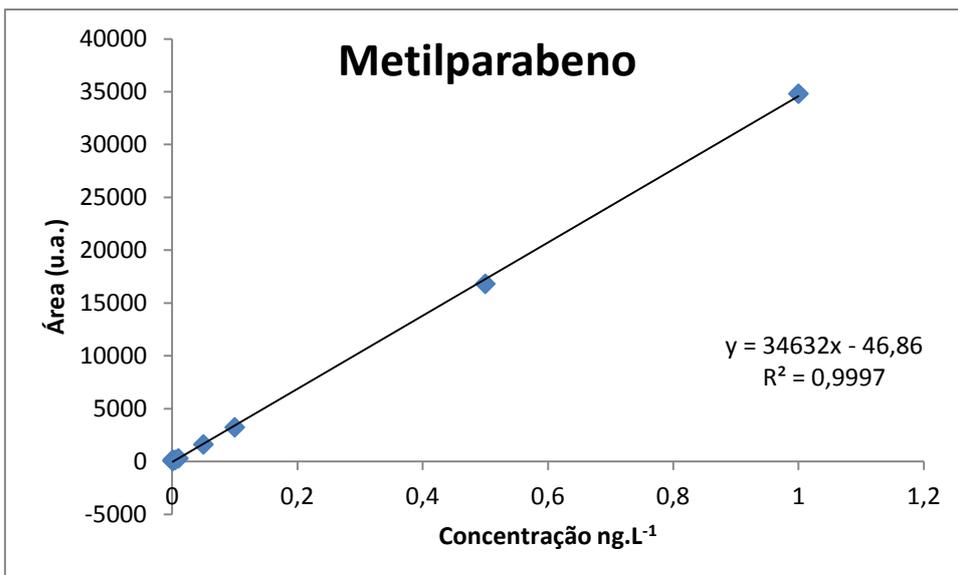
ZANETTI, B. G. SOLDI, V. LEMOS-SENNA, E. Efeito da adição de polietilenoglicóis nas formulações de microesferas de acetobutirato de celulose sobre a eficiência de encapsulação da carbamazepina e morfologia das partículas. **Revista Brasileira de ciências farmacêuticas**. Florianópolis, v.38, n. 2, p. 229-236, 2002.

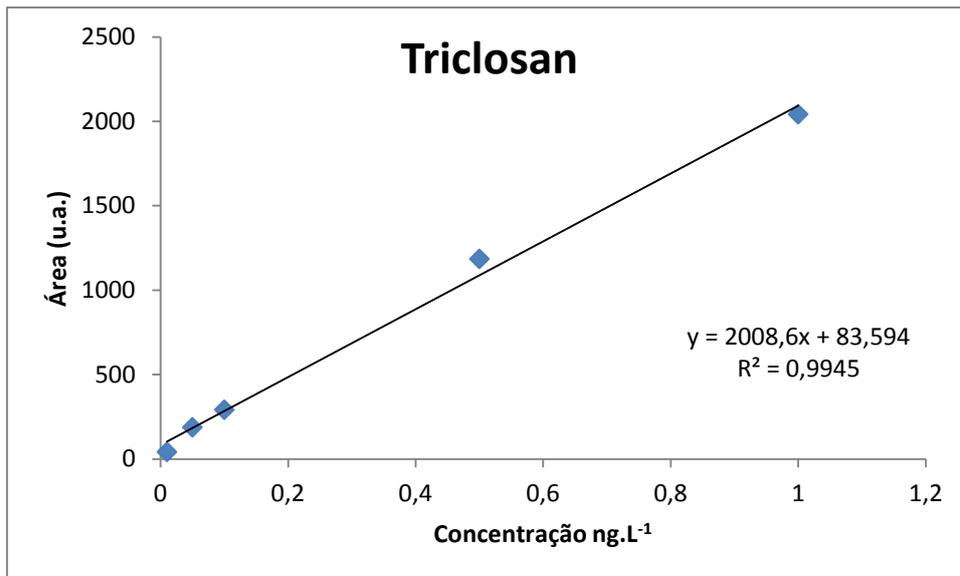
ANEXOS

ANEXO A - Gráficos das curvas analíticas da primeira amostragem para os nove compostos detectados.









ANEXO B - Gráficos das curvas analíticas da segunda amostragem para os sete compostos detectados.

