



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS DE REALEZA

CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

MAYARA CRISTINA MOMBACH

**MONITORAMENTO DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL
(PPCS) EM MANANCIAS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ**

REALEZA

2017

MAYARA CRISTINA MOMBACH

**MONITORAMENTO DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL
(PPCPS) EM MANANCIAS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção de grau de
Licenciado em Química da Universidade Federal da
Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Letiére Cabreira Soares

Co-Orientadora Prof. Dra. Liziara da Costa Cabrera

REALEZA

2017

PROGRAD/DBIB - Divisão de Bibliotecas

Mombach, Mayara Cristina
Monitoramento de fármacos e produtos de cuidado
pessoal (PPCPs) em mananciais da região sudoeste do
Paraná/ Mayara Cristina Mombach. -- 2017.
31 f.:il.

Orientador: Letiére Cabreira Soares.
Co-orientadora: Liziara da Costa Cabreira .
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Química
- Licenciatura , Realeza, PR, 2017.

1. PPCPs. 2. Contaminação. 3. Águas superficiais . I.
Soares, Letiére Cabreira, orient. II. , Liziara da Costa
Cabreira, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

MAYARA CRISTINA MOMBACH

**MONITORAMENTO DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL
(PPCPS) EM MANANCIAS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ**

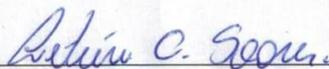
Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de grau de Licenciado em Química da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: Prof. Dr. Letiére Cabreira Soares

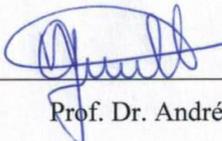
Co-Orientador: Profa. Dra. Liziara da Costa Cabrera

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:
03/07/2017.

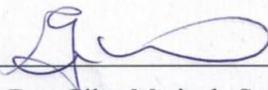
BANCA EXAMINADORA:



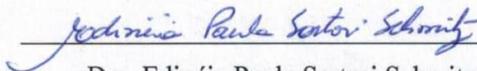
Prof. Dr. Letiére Cabreira Soares - UFFS



Prof. Dr. André Lazarin Gallina - UFFS



Prof. Dra. Gilza Maria de Souza Franco - UFFS



Dra. Edinéia Paula Sartori Schmitz - UFFS

Aos meus pais, Alfredo e Nair e ao meu
noivo Emerson, por todo amor, apoio e
dedicação.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida, da serenidade e sabedoria nos momentos difíceis, mas de muito aprendizado ao longo destes anos de graduação.

Ao meu orientador Prof. Letiére, por acolher a proposta já em andamento e por colaborar com este trabalho. Agradeço também às inúmeras oportunidades que me propiciou ao longo do curso, além de todo aprendizado.

À minha co-orientadora, Profa. Liziara, que me acolheu com muito carinho e estava disposta em qualquer hora do dia. Agradeço pelo imenso aprendizado que me proporcionou e pelo exemplo de profissional que levarei para sempre.

Aos meus pais, Alfredo e Nair, pelo incentivo e oportunidade de estudo, além de todo o apoio que precisei para a realização deste nosso sonho.

Aos meus irmãos, Jair e Mariza, e seus cônjuges, Inês e Marcelo, pelo apoio, conselhos, puxões de orelha e momentos de distração proporcionados em todos esses anos. Não esquecendo dos presentes mais lindos que poderiam ter me dado, Bruna, Ariane, Renan e Alícia, que são a minha alegria e me fazem ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu noivo e melhor amigo Emerson, pelo companheirismo, paciência e amizade. Meu amor por ti só cresceu ainda mais com o passar dos anos.

Aos meus colegas de turma, Aline, Dani, Gean, Jonathan, Christian, Claudia, Jéssica, Andréia, Josy, Michele e Talita, pelo companheirismo em todos os anos de Universidade. Com certeza não poderia ter escolhido amigos melhores. E à minha amiga Mônica, que conheci do decorrer deste trabalho e que se tornou muito importante na minha vida, desde então.

À todos os demais professores e técnicos administrativos do curso de Química – Licenciatura por todo o aprendizado ao longo da minha formação.

À Universidade Federal do Rio Grande (FURG) pelo suporte técnico para a realização das análises.

E a todos que de alguma forma estavam presentes ao longo da realização deste trabalho e que de uma maneira ou outra contribuíram para esta conquista.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, eles são a abertura para achar as que estão certas.”

(Carl Sagan, 1934-1996)

Monitoramento de fármacos e produtos de cuidado pessoal (PPCPs) em mananciais da região sudoeste do Paraná

Mombach, M. C.*; Soares, L. C; Cabrera, L. C.

Resumo: A contaminação das matrizes aquáticas por fármacos e produtos de cuidado pessoal está chamando a atenção da comunidade científica nos últimos anos por ser um tipo de contaminação silenciosa, constante e de possíveis efeitos crônicos aos seres aquáticos, humanos e demais, a longo prazo. O presente estudo teve como objetivo o monitoramento de PPCPs (do inglês *Pharmaceuticals and Personal Care Products*) em mananciais de três pequenos municípios da região sudoeste do Paraná, com média de 15 mil habitantes. As análises foram realizadas com amostras de águas superficiais, seguindo o método proposto por Caldas, *et. al.* (2013), com preparo de amostra realizado por SPE (do inglês *Solid Phase Extraction*) e determinação cromatográfica por LC-MS/MS (cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas sequencial). Os resultados obtidos evidenciaram a presença de 7 compostos diferentes classificados como PPCPs nas quatro amostragens realizadas entre os anos de 2015 e 2017. Foram quantificados atenolol (0,041-0,088 $\mu\text{g L}^{-1}$), Eusolex® 6300 (0,043-0,067 $\mu\text{g L}^{-1}$), furosemida (0,612 $\mu\text{g L}^{-1}$), metilparabeno (0,009-0,011 $\mu\text{g L}^{-1}$), nimesulida (0,006 $\mu\text{g L}^{-1}$), nitrato de miconazol (0,072 $\mu\text{g L}^{-1}$) e triclocarban (0,001-0,018 $\mu\text{g L}^{-1}$), o que evidencia a crescente necessidade de tratamentos de água e esgoto mais eficientes juntamente com uma legislação que regulamente o nível máximo destes compostos no meio.

Palavras-chave: PPCPs, contaminação, águas superficiais.

*Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza, PR, Brasil.

maya_mombach@hotmail.com

Monitoramento de fármacos e produtos de cuidado pessoal (PPCPs) em mananciais da região sudoeste do Paraná

Mayara Cristina Mombach^a, Letiére Cabreira Soares^a. Liziara da Costa Cabrera^a.

^a Universidade Federal da Fronteira Sul, 85770-000 Realeza-PR, Brasil.

*maya_mombach@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Amostragem

2.2 Preparo de amostra

2.3 Determinação cromatográfica

2.4 Dados de validação do método

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Atenolol

3.2 Eusolex® 6300

3.3 Furosemida

3.4 Metilparabeno

3.5 Nimesulida

3.6 Nitrato de Miconazol

3.7 Triclocarban

4. CONCLUSÃO

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um país privilegiado por possuir em seu território cerca de 12% de todo o recurso de água doce do mundo, sendo extremamente rico na produção de alimentos justamente pela abundância de água em seu território.¹ Porém, este recurso está sob constante ameaça devido ao uso descontrolado do mesmo e da crescente contaminação por diversas substâncias utilizadas nos mais diferentes materiais que são inseridas diariamente nas matrizes aquáticas, seja pelo uso pessoal, agricultura ou indústrias, independente da densidade demográfica de cada região.

Com base nessas particularidades, no Brasil foi implementada a Lei N. 9433/97 que regulamenta os padrões de qualidade da água para consumo humano para assegurar

às atuais e futuras gerações a necessária disponibilidade de água em padrões adequados de qualidade, porém esta lei não refere-se aos tipos de contaminantes que estão presentes nas águas.²

Assim, em 2011 foi publicada a Portaria Nº 2.914 do Ministério da Saúde, que dispõe sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água e sua potabilidade para consumo humano, trazendo em seus anexos padrões microbiológicos, de turbidez, pH e limites máximos para alguns metais, algumas substâncias inorgânicas e orgânicas, sendo que entre estas encontramos alguns compostos contidos na formulação de agrotóxicos.³

Apesar de limitar a concentração de algumas substâncias químicas em água para consumo humano, como os agrotóxicos citados acima, a Portaria N. 2914 não faz referência a nenhum contaminante da classe dos fármacos e produtos de cuidado e higiene pessoal (PPCPs, do inglês *Pharmaceuticals and Personal Care Products*) que são inseridos nas matrizes aquáticas de maneira contínua, mesmo em concentrações extremamente baixas.

Justamente por não possuírem uma legislação que regulamente a concentração máxima destes compostos nas matrizes aquáticas, visto que não são monitorados usualmente e que não há estudos toxicológicos suficientes sobre os mesmos nos organismos e no meio ambiente, é que tanto os PPCPs quanto os agrotóxicos são chamados de contaminantes emergentes.⁴

Os contaminantes emergentes da classe dos PPCPs estão nas matrizes aquáticas em concentrações muito baixas, mas que são continuamente inseridos no meio através dos esgotos domésticos e industriais, tanto na sua forma original quanto na forma de metabólitos,⁵ sendo que os mesmos, em geral, não são retirados das águas superficiais no tratamento convencional de água e de esgoto, podendo permanecer na água que posteriormente é utilizada para o abastecimento urbano.

Os estudos toxicológicos sobre estes compostos no meio ambiente ainda são bastante escassos, pois formam uma mistura bastante complexa, sendo seus efeitos colaterais no meio ambiente e nos seres humanos, imprevisíveis. Mesmo assim, há estudos principalmente sobre hormônios sexuais femininos, anti-hipertensivos e anti-inflamatórios, que relatam a feminização de peixes, atraso no período de reprodução e tamanho das gerações futuras de certas espécies de peixes, aumento ou diminuição da diversidade de espécies do meio, entre outros.⁶⁻¹⁰ Há também um estudo que relata a

possível influência de disruptores endócrinos na alta taxa de obesidade da população mundial.¹¹

Nos últimos anos o número de trabalhos publicados que investigam a presença de PPCPs nas matrizes aquáticas, sedimentos e águas residuárias tem crescido exponencialmente no mundo inteiro, com maior ênfase na determinação destes compostos em água.¹² Na China, por exemplo, em estudo realizado por Gao, *et. al.* (2016) foram detectados ácido salicílico, cafeína, ibuprofeno e paracetamol em mais de 95% das amostras de águas residuais de 17 cidades do país, incluindo Pequim e Xangai que possuem uma densidade demográfica maior.¹³

Subedi *et. al.* (2014), investigaram a presença de PPCPs em amostras de efluentes sépticos e água do Lago Skaneateles, no estado de Nova Iorque - EUA.¹⁴ Foram encontrados sulfametoxazol, triclocarban, ibuprofeno, carbamazepina e cafeína em mais de 68% das amostras de efluentes sépticos. Apesar do alto índice da presença destes compostos nas amostras de efluentes, muitos deles não foram detectados em amostras de água de torneira e do lago, que também foram analisadas, e quando detectados apresentaram concentrações muito mais baixas do que as observadas nas amostras de efluentes. Isso ocorre devido a água utilizada para abastecimento ser de origem de mananciais que devem estar livres da presença de efluentes.

No Brasil, os trabalhos que investigam este tipo de contaminação ainda são escassos, mas aos poucos estão chamando a atenção da comunidade científica. Souza (2015), detectou a presença de cafeína, triclosan, atenolol, carbamazepina, diclofenaco, propranolol e triclosan em amostras de água superficial da Bacia Hidrográfica do Rio Jundiá no estado de São Paulo.¹² Em estudo semelhante realizado por Ghiselli (2006), foi detectado cafeína, estradiol, progesterona, bisfenol e colesterol em água superficial na região de Campinas (SP).⁷ Também no estado de São Paulo, Locatelli (2011) quantificou alguns antibióticos como amoxicilina e cefalexina, além de drogas ilícitas como cocaína e seu metabólito benzoilecgonina na Bacia do Rio Atibaia.¹⁵

No Distrito Federal, Santana (2013) quantificou cafeína e o medicamento anti-hipertensivo atenolol em amostras de águas superficiais do Lago Paranoá e de dois mananciais na região central do Brasil.¹⁶ No Mato Grosso do Sul, Américo, *et. al.* (2015) detectou a presença do anti-inflamatório piroxicam e do anti-hipertensivo atenolol no Arroio da Onça, no município de Três Lagoas.¹⁷ Já no Sul do país, Schneider (2013) identificou cafeína em amostras de águas superficiais do município de Santo Antônio da Patrulha, no Rio Grande do Sul.¹⁸ Nesta mesma região, Silveira (2012) realizou uma

pesquisa nos mananciais dos municípios de Rio Grande e Morro Redondo, sendo quantificado haloperidol, metilparabeno e nimesulida.^{10, 9, 19} Além disso, Cardoso *et. al.* (2011) analisou amostras de água de abastecimento do município de Rio Grande (RS), mas não detectou nenhum dos compostos em estudo.²⁰ Pesquisas semelhantes realizadas no Brasil, com amostras de sedimentos marinhos, efluentes de estação de tratamento de esgotos e lamas de tratamento de água, também podem ser encontradas.^{21- 24.}

Mais especificamente no estado do Paraná, as investigações na área são ainda mais escassas. Porém estudos comprovaram a presença de hormônios sexuais femininos, cafeína, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, paracetamol, ibuprofeno, metilparabeno, e triclosan na região metropolitana de Curitiba.^{25, 26, 6, 8, 27} Já na região sudoeste do estado, local onde esta pesquisa foi realizada, houve apenas um estudo que investigou PPCPs no ambiente, até o momento. Koerich (2015) determinou a presença de 10 PPCPs diferentes em amostras de águas superficiais do Rio Lontra no município de Salto do Lontra.²⁸

No estudo realizado por Koerich podemos observar que estes compostos são inseridos no meio até mesmo nas regiões menos populosas (municípios com cerca de 15 mil habitantes), mostrando que a contaminação com PPCPs não está somente relacionada com a densidade demográfica, mas também a condições de saneamento básico precárias.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é quantificar PPCPs em mananciais da região sudoeste do Paraná através do monitoramento dos rios dos municípios de Ampére, Santa Izabel do Oeste e Planalto.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Amostragem

Para a realização das amostragens foi uma parceria entre as Secretarias de Agricultura e Meio Ambiente dos municípios de Ampére, Santa Izabel do Oeste e Planalto, sendo as mesmas as responsáveis pela coleta das amostras dos mananciais localizados nestes municípios, os quais coletaram duas amostras de cada manancial em dois pontos distintos, por amostragem, antes do ponto de captação pela Estação de Tratamento de Água destes municípios, com coordenadas geográficas mostradas no Quadro 1.

Quadro 1: Locais de coleta das amostras.

Município	Coordenadas Geográficas
Ampére	Ponto A1: 25°54'11.58"S; 53°25'19.51"O

	Ponto A2: 25°50'6.55"S; 53°29'19.43"O
Santa Izabel do Oeste	Ponto S1: 25°52'35.48"S; 53°25'11.06"O
	Ponto S2: 25°52'37.99"S; 53°30'4.79"O
Planalto	Ponto P1: 25°41'3.99"S; 53°44'54.73"O
	Ponto P2: 25°46'11.20"S; 53°42'28.93"O

Fonte: Elaborado pelos autores

Foi coletado cerca de 1L de água superficial em cada ponto de coleta, armazenadas em frascos de vidro âmbar e resfriados durante o transporte até o laboratório da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS - Campus Realeza/PR) onde foi realizado o preparo das amostras por Extração em Fase Sólida.

Foram realizadas quatro campanhas amostrais, sendo efetuadas em novembro de 2015, abril e novembro de 2016 e fevereiro de 2017, totalizando 20 amostras. Salienta-se que o município de Ampére participou apenas das duas primeiras campanhas, devido a reformulações na equipe da secretaria municipal de meio ambiente.

2.2 Preparo de amostra

O procedimento de preparo das amostras foi realizado a partir do método proposto por Caldas *et. al.* (2013).⁹ Primeiramente, as amostras foram filtradas em filtros de acetato de celulose 0,45 µm para retirada de quaisquer resíduos sólidos presentes na mesma, com o auxílio de sistema de filtração e uma bomba de vácuo.

Posteriormente ao processo de filtração, iniciou-se o processo de Extração em Fase Sólida (SPE, do inglês *Solid Phase Extraction*). Para isso, separou-se duas alíquotas de 250 mL de cada amostra, sendo uma acidificada aproximadamente a pH 3 com ácido fosfórico PA. O processo de acidificação de uma das alíquotas é necessário para a melhor retenção do analito, pois alguns destes são mais estáveis em meio ácido do que outros e assim, estes compostos podem ser quantificados no meio de maior estabilidade. Os cartuchos utilizados para a extração foram C18, da marca Strata®, esses, foram condicionados, anteriormente a passagem da amostra, com 3 mL de metanol, 3 mL de água ultrapura e 3 mL de água ultrapura com pH 3,0 para as amostras acidificadas. Para as amostras não acidificadas o condicionamento do cartucho ocorreu com 6 mL de metanol e 6 mL de água ultrapura.

Após o condicionamento do cartucho, as amostras foram percoladas através do cartucho de SPE, processo este que também teve o auxílio de uma bomba de vácuo. Cada

cartucho foi identificado, embalado com papel alumínio e refrigerado até o momento de realizar-se a determinação cromatográfica, onde foram eluídos com 1 mL de metanol (2 porções de 0,5 mL).

2.3 Determinação Cromatográfica

Esta etapa do processo foi realizada no Laboratório de Análise de Compostos Orgânicos e Metálicos (LACOM) da Universidade Federal do Rio Grande (FURG) no município de Rio Grande no Rio Grande do Sul, seguindo o método proposto por Caldas *et al.* 2013.⁹ O equipamento utilizado foi um cromatógrafo líquido Alliance Separations modelo 2695 Waters, equipado com sistema de desgaseificação, bomba quaternária, amostrador automático, separador de massas, Micromass® Quatro Micro™ API Waters, com fonte API, utilizando o Eletrospray como modo de ionização e sistema de aquisição de dados através do software Masslynx 4.0 Waters.

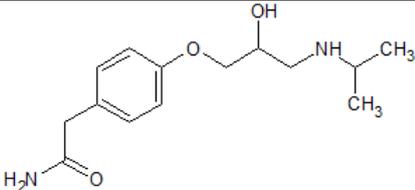
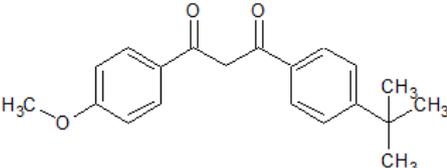
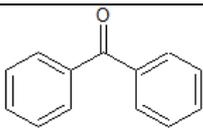
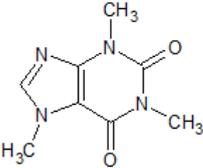
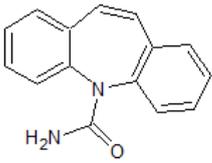
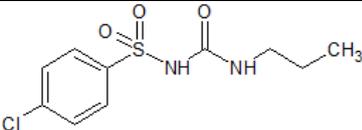
A coluna analítica utilizada na separação cromatográfica foi a Phenomenex com material adsorvente C18 (50 mm d.i. X 3,0 mm). Os componentes da fase móvel foram (A) água ultra-pura com ácido acético 0,1% e (B) metanol, com eluição no modo de gradiente. A composição inicial foi de 20% B, que aumentou linearmente para 90% em 20 min, manteve até 23 min e, em seguida, voltou para a composição inicial (20% B) em 0,5 min e manteve-se por 6,5 min, totalizando uma análise de 30 min. O volume de injeção foi de 10 µL. A vazão também se altera. Começa em 0,2 mL min⁻¹, cresce até 0,4 mL min⁻¹, se mantém e depois volta a 0,2 mL min⁻¹.

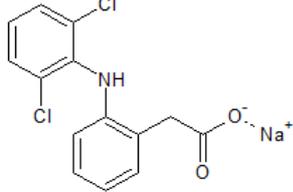
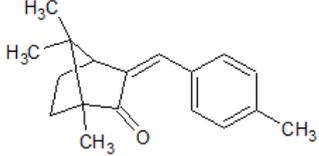
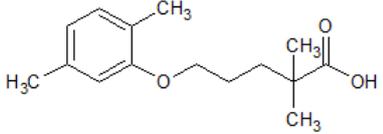
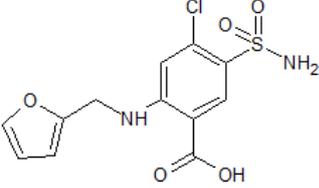
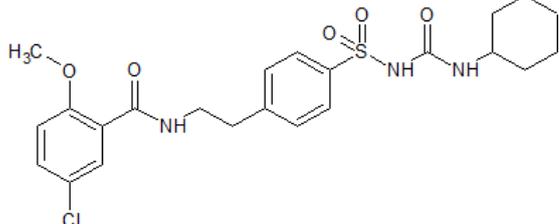
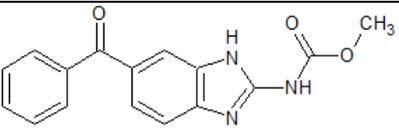
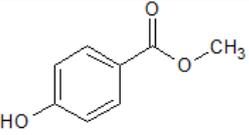
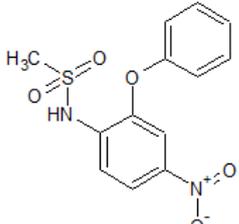
2.4 Dados de validação do método

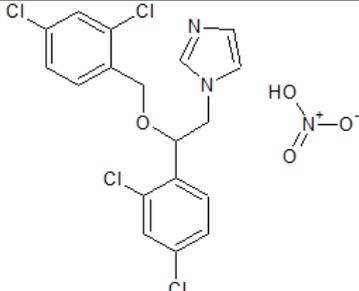
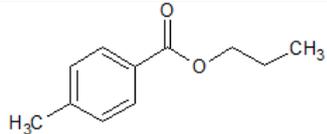
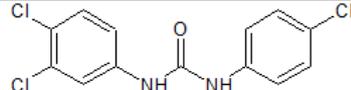
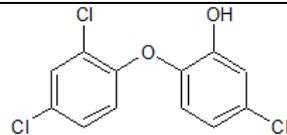
O método proposto por Caldas *et al.* (2013)⁹ abrange 18 compostos da classe dos PPCPs, sendo eles: atenolol, avobenona, benzofenona, cafeína, carbamazepina, clorpropamida, diclofenaco sódico, Eusolex® 6300, gemfibrozil, furosemida, glibenclamida, mebendazol, metilparabeno, nimesulida, nitrato de miconazol, propilparabeno, triclocarban e triclosan. Entre eles estão compostos utilizados na formulação de anti-hipertensivos, estimulantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos, anti-fúngicos, filtros solares, entres outros (Tabela 1). As recuperações obtidas para os compostos citados acima foram de 49 a 128% numa faixa de concentração de 4 ng L⁻¹ a 400 ng L⁻¹, com valores para desvio padrão relativo (RSD) inferiores a 20% para todos os compostos, o que demonstra que o método é adequado para determinação dos PPCPs, com exatidão e precisão exigidas para tal fim.

Na Tabela 1 estão dispostos os limites de quantificação (LOQ) que o método abrange, ou seja, é a concentração mínima necessária de uma substância que pode ser medida, no método proposto por Caldas, *et. al.* (2013).⁹ Além disso, também são apresentadas as estruturas moleculares, o uso desses compostos no dia-a-dia e os coeficientes de determinação (r^2) das curvas de calibração, que nos dão a confiança na linearidade da equação da reta utilizada para o cálculo da concentração dos compostos nas amostras.

Tabela 1: Limites de quantificação (LOQ) do método e coeficiente de determinação (r^2) dos compostos analisados.

Composto	Estrutura Molecular	Uso	LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)*	r^2
Atenolol		Anti-hipertensivo ¹	0,04	0,990110
Avobenzona		Filtro solar UV ²	0,04	0,984762
Benzofenona		Filtro solar UV ²	0,04	0,995770
Cafeína		Estimulante ¹	0,04	0,984397
Carbamazepina		Antiepilético ¹	0,004	0,973968
Clorpropamida		Antidiabético ¹	0,04	0,969776

Diclofenaco sódico		Analgésico/ Antiinflamatório ¹	0,008	0,985003
Eusolex® 6300		Filtro solar ²	0,04	0,990837
Gemfibrozil		Regulador lipídico ¹	0,008	0,987326
Furosemida		Anti- hipertensivo ¹	0,04	0,987064
Glibenclamida		Antidiabético ¹	0,04	0,991520
Mebendazol		Anti-helmíntico ¹	0,008	0,982024
Metilparabeno		Conservante ^{2,3}	0,008	0,993515
Nimesulida		Anti- inflamatório ¹	0,004	0,976800

Nitrato de miconazol		Anti-fúngico ¹	0,008	0,981489
Propilparabeno		Conservante ^{2,3}	0,008	0,981244
Triclocarban		Antisséptico ³	0,0008	0,963092
Triclosan		Antibacteriano/ Antisséptico ³	0,08	0,988103

¹fármaco; ²produto de cuidado pessoal; ³produto de higiene pessoal; *valores obtidos por Caldas *et. al.* (2013). Fonte: Elaborado pelos autores.

O método validado por Caldas e colaboradores em 2013, é preciso e exato sendo adequado para determinação de PPCPs em água apresentando limites dentro dos valores recomendados pelos órgãos reguladores, como ANVISA e INMETRO.²⁹

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 2, são apresentados os compostos detectados e quantificados acima do LOQ do método. Dos 18 compostos analisados, 7 foram encontrados acima do LOQ. Foi observado que as concentrações variaram durante as amostragens, isso pode ser explicado devido as diferentes estações do ano em que foi realizada a coleta, a degradabilidade do composto na natureza ou a persistência do mesmo no meio.

No manancial do município de Ampére foram quantificados três compostos nas duas amostragens realizadas, sendo eles: atenolol, metilparabeno e triclocarban. Em Santa Izabel do Oeste, seis compostos foram detectados: atenolol, Eusolex® 6300, furosemida, metilparabeno, nimesulida e triclocarban. E no município de Planalto, foram encontradas pequenas concentrações de Eusolex® 6300, nimesulida e nitrato de miconazol, nas quatro amostragens realizadas nestes municípios.

De acordo com os dados apresentados observa-se que o município que possui maior frequência de contaminação por PPCPs é Santa Izabel do Oeste por apresentar seis compostos distintos quantificados em quatro amostragens, comparado com Planalto que

foi detectado apenas três compostos no mesmo número de amostragens. Observou-se também que grande parte dos compostos quantificados são distribuídos gratuitamente para a população, principalmente para o tratamento de hipertensão, como é o caso do atenolol e furosemida.

3.1 Atenolol

O atenolol é um medicamento da classe dos betabloqueadores, distribuído gratuitamente no Brasil pelo Programa Farmácia Popular para o tratamento de doenças cardiovasculares e controle de hipertensão arterial.¹⁶ O mesmo foi detectado nas concentrações de $0,045 \mu\text{g L}^{-1}$ no ponto A2 (AM 2) e nos pontos S1 e S2 (AM 2), nas concentrações de $0,041$ e $0,088 \mu\text{g L}^{-1}$, sendo a distribuição gratuita, o alto consumo pela população e o descarte inadequado realizado pela população na maioria das vezes pelo vaso sanitário, alguns dos motivos do mesmo ser encontrado nas amostras de águas superficiais. A Figura 1 mostra o cromatograma gerado na amostra com maior concentração encontrada na análise, na amostra S2 da amostragem AM 2.

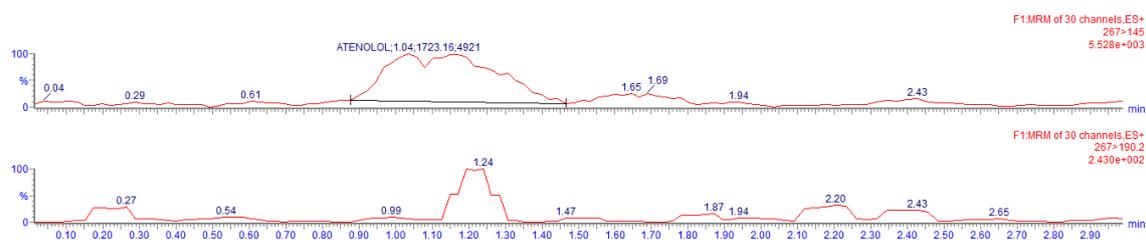


Figura 1: Cromatograma do atenolol em amostra do município de Santa Izabel do Oeste com concentração de $0,088 \mu\text{g L}^{-1}$.

No Rio da Prata localizado na Argentina,³⁰ encontraram-se níveis médios de atenolol de $0,80 \mu\text{g L}^{-1}$, na China o atenolol foi encontrado em aproximadamente em 20% de 31 amostras coletadas em 17 cidades incluindo grandes centros populacionais, como Pequim e Xangai.¹³

No Brasil, em pesquisa realizada no Lago Paranoá (DF),¹⁶ o atenolol foi detectado em concentrações variando entre $0,00472$ e $0,09 \mu\text{g L}^{-1}$, já no Ribeirão Pirai em São Paulo, estudo apontou níveis entre $0,0163$ e $0,0317 \mu\text{g L}^{-1}$.¹² Todas as pesquisas citadas possuem valores semelhantes aos encontrados no presente estudo, porém devemos salientar que a diferença populacional dos locais investigados é bastante distinta, indo de grandes centros a municípios essencialmente agrícolas.

3.2 Eusolex® 6300

O Eusolex® 6300 é o nome comercial dado ao composto 4-metilbenzilideno cânfora e é amplamente utilizado na formulação de filtros solares ultravioletas e está entre os filtros solares com maior atividade estrogênica nos organismos aquáticos e terrestres, sendo os efeitos nos seres humanos ainda bastante obscuros.³¹ Os disruptores endócrinos responsáveis pela atividade estrogênica, podem bloquear os locais dos receptores celulares ou aumentar a produção/secreção de hormônios e, portanto, interferir no sistema reprodutivo dos seres vivos.³²

Das 20 amostras analisadas o Eusolex® 6300 foi detectado em 4 amostras a níveis de 0,043 a 0,067 $\mu\text{g L}^{-1}$, sendo assim, o composto com maior índice de quantificação dentre as mesmas, levando-se em conta os 18 PPCPs incluídos no método utilizado. Na Figura 2, é mostrado o cromatograma do Eusolex na amostra em que o composto apresenta a sua maior concentração, com um tempo de retenção de 18,56 minutos.

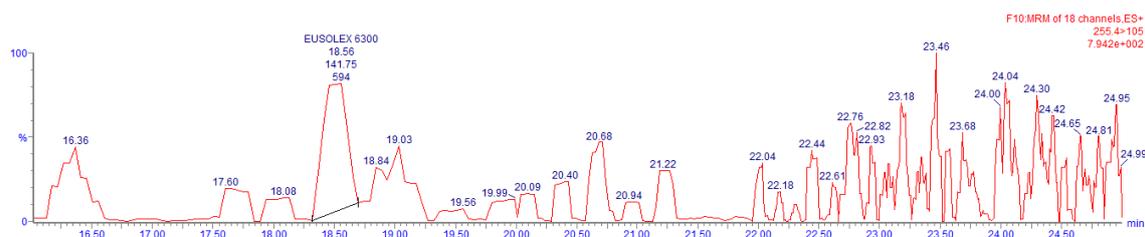


Figura 2: Cromatograma do composto Eusolex® 6300, no ponto S1 da amostragem AM1.

Em pesquisa realizada no Portal de Periódicos CAPES/MEC, não houve nenhum resultado que mostrasse trabalhos que investigaram a presença do Eusolex® 6300 em amostras de água tanto superficiais quanto subterrâneas no Brasil. Mas há pesquisas como o de Klann, *et. al.* (2005),³³ que estudaram os efeitos causados pelo 4-metilbenzilideno cânfora (4MBC) em anfíbios e constataram que o mesmo pode ser uma substância potencialmente nociva para animais aquáticos quando apresenta-se em concentrações micromolares, que é o caso do presente estudo.

Díaz-Cruz, *et. al.* (2012) relatam a primeira evidência de Eusolex® 6300 em água de torneira na Europa. Este estudo foi realizado em amostras de água na cidade de Barcelona e arredores, localizados na Espanha, sendo 0,035 $\mu\text{g L}^{-1}$ a maior concentração do composto detectado nas amostras analisadas.³¹ Comparando-se com o corrente estudo, nas amostras em que o composto foi quantificado acima do LOQ, todos mostraram concentrações acima do que foi encontrado pelos pesquisadores espanhóis.

Tabela 2: PPCPs quantificados nos mananciais Ampére, Santa Izabel do Oeste e Planalto.

Composto	Ampére				Santa Izabel do Oeste								Planalto							
	AM 1 (nov/15)		AM 2 (abr/16)		AM 1 (nov/15)		AM 2 (abr/16)		AM 3 (nov/16)		AM 4 (fev/17)		AM 1 (nov/15)		AM 2 (abr/16)		AM 3 (nov/16)		AM 4 (fev/17)	
	A1	A2	A1	A2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	P1	P2	P1	P2	P1	P2	P1	P2
Atenolol	<LOQ	0,045	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,041	0,088	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-
Avobenzona	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	-	-	<LOQ	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	-
Benzofenona	<LOQ	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-
Caféina	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepina	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clorpropamida	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	-	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	-	-
Diclofenaco sódico	-	-	<LOQ	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	-
Eusolex® 6300	<LOQ	<LOQ	-	-	0,067	0,059	-	-	-	<LOQ	-	-	<LOQ	0,043	-	0,049	-	<LOQ	-	<LOQ
Gemfibrosil	<LOQ	-	-	-	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Furosemida	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	-	-	-	<LOQ	0,612	<LOQ	-	<LOQ	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-
Glibenclamida	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	-
Mebendazol	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-
Metilparabeno	0,011	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	0,009	-	<LOQ	-	-	<LOQ	-	-	-	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
Nimesulida	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	0,006	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-	0,006	<LOQ	-	-
Nitrato de miconazol	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	0,072	-	-	-	-
Propilparabeno	-	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	-	-	<LOQ	-	-	<LOQ	-	<LOQ	-	-	-	-
Triclocarban	0,001	-	-	-	-	-	<LOQ	<LOQ	0,018	-	-	-	-	-	-	<LOQ	-	-	-	-
Triclosan	-	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	-	-

Fonte: Elaborado pelos autores.

Parte desta contaminação pode ser explicada pelo uso das águas dos mananciais para banho em estações mais quentes, onde os banhistas acabam introduzindo o Eusolex® 6300 a partir dos filtros solares que utilizam para proteção da pele contra os raios ultravioletas, bastante intensos nos meses em que foram realizadas as amostragens. Por mais que este composto tenha efeitos nocivos comprovados para animais aquáticos, não descartando-se o fato de poder ser também nocivo para os seres humanos, no Brasil não há nenhuma restrição de seu uso em filtros solares. Porém, na Dinamarca seu uso não é indicado em crianças, por ser identificado como um dos filtros solares com maior atividade estrogênica.³¹

3.3 Furosemida

A furosemida corresponde ao fármaco de nome químico ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzoico, muito prescrito para o tratamento de hipertensão e distribuído gratuitamente no estado do Paraná.³⁴

Em busca bibliográfica realizada não encontrou-se trabalhos que detectaram furosemida em amostras de água superficial. Porém, Osawa (2013) investigou a presença de fármacos anti-hipertensivos na bacia do Alto Iguaçu na região metropolitana de Curitiba (PR) e quantificou compostos como metoprolol, propranolol e nadolol nas amostras analisadas.⁸ Destes três compostos citados, metoprolol e propranolol também são medicamentos distribuídos gratuitamente nos postos de saúde do estado.

Nesta pesquisa, quantificou-se furosemida em apenas uma amostra no município de Santa Izabel do Oeste. Entretanto, sabemos que a furosemida possui propriedades físico-químicas como instabilidade à luz e hidrólise em meio ácido podendo explicar o fato do fármaco ter sido quantificado em apenas uma amostra, ou seja, o mesmo deve ter sido incorporado ao meio pouco tempo antes da coleta da amostra.³⁵ Na Figura 3, é mostrado o cromatograma gerado na análise na única amostra que houve a possibilidade de quantificação da furosemida.

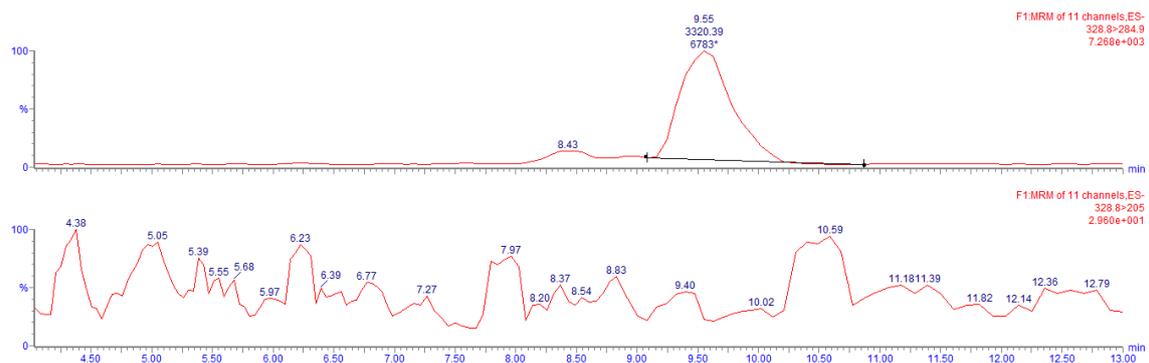


Figura 3: Cromatograma da furosemida na amostra S1 da amostragem AM 4.

3.4 Metilparabeno

Metilparabeno é o nome comum dado ao composto 4-hidroxibenzoato de metila, sendo uma substância constituinte da classe dos parabenos utilizados como conservantes em produtos farmacêuticos, produtos para cuidado pessoal, alimentos e bebidas. O metilparabeno atua como um agente antimicrobiano e antifúngico, que aumenta o tempo de prateleira dos produtos, prevenindo o aparecimento de bolor, o crescimento de bactérias, levedura e a deterioração de tais mercadorias.³⁶

No Brasil e na União Europeia os parabenos são limitados a uma concentração máxima de 0,4% quando utilizados individualmente ou 0,8% quando usados como mistura, pois estudos relatam a descoberta de parabenos em tecido retirado de pacientes com câncer de mama, sendo discutida a possibilidade dos parabenos apresentarem ação estrogênica.³⁷ Em relação a degradação dos parabenos, pode ser associada ao comprimento da cadeia, que no caso do metilparabeno chega a atingir até 99% de degradação com 2,1 dias,²⁷ ou seja, o metilparabeno quantificado no presente trabalho foi introduzido muito recentemente à coleta das amostras.

Carmona, *et. al.* (2014) detectaram o metilparabeno em amostras de águas superficiais da Bacia do Rio Túria, em Valência na Espanha, sendo um dos compostos com maiores concentrações médias, de 0,119 $\mu\text{g L}^{-1}$.³⁸ Em pesquisa realizada em uma região rural no sul da China, por Zhang, *et. al.* (2015),³⁹ foi detectado metilparabeno em concentrações médias de 0,00923 $\mu\text{g L}^{-1}$, em amostras de águas superficiais que não possuíam instalações de tratamento de águas residuais domésticas.

No Brasil, o metilparabeno foi detectado em amostras de água superficiais em estudo realizado por Caldas, *et. al.* (2013) na estação de tratamento de água do município de Morro Redondo no Rio Grande do Sul, sendo o composto detectado em todas as amostras, porém em concentrações menores que o LOQ do método utilizado pelos

autores.⁹ No estado do Paraná, o metilparabeno foi quantificado no Rio Lontra no município de Salto do Lontra, em concentrações que variaram de 0,0256 a 0,368 $\mu\text{g L}^{-1}$, em estudo realizado por Koerich (2015).²⁸

Comparando-se os estudos citados e o presente trabalho, o metilparabeno apresentou-se com concentrações médias menores, sugerindo que a fácil degradação do composto em meio aquático, possa ser o fator responsável pelas baixas concentrações, já que o mesmo é inserido continuamente nos corpos aquáticos, por estar presente em uma variedade de produtos, como cosméticos e produtos de cuidado pessoal. Na Figura 4, apresenta-se o cromatograma da amostra com maior concentração de metilparabeno encontrada no estudo.

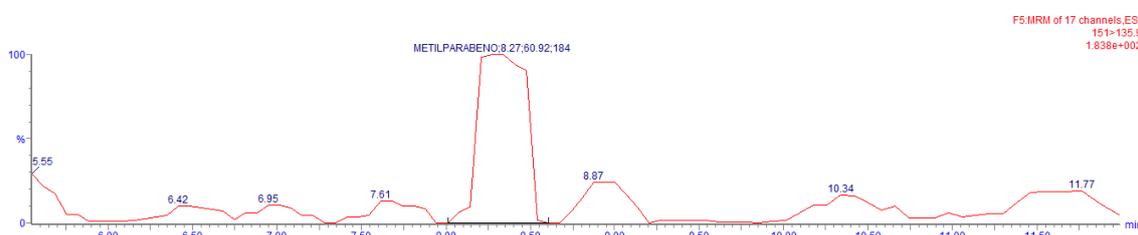


Figura 4: Cromatograma do metilparabeno na amostra A1 da amostragem AM 1, com concentração de 0,011 $\mu\text{g L}^{-1}$.

3.5 Nimesulida

É o nome comum dado ao composto N-(4-nitro2-fenoxifenil) metanossulfonamida utilizado como fármaco não esteroidal, pois possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Este composto tem sido amplamente empregado no tratamento de condições inflamatórias e dolorosas.⁴⁰

Em estudo realizado por Silveira *et. al.* (2013),¹⁹ a nimesulida foi um dos compostos encontrados em amostras de água superficial do município de Rio Grande (RS), apresentando concentração de 0,05 $\mu\text{g L}^{-1}$. Vicente (2011) investigou a presença deste composto nos córregos da cidade de São Carlos (SP), porém não detectou nimesulida nas amostras analisadas.⁴¹

No presente estudo, o composto foi quantificado em duas amostras, ambas com concentrações maiores do que encontradas na literatura, podendo indicar o alto consumo deste medicamento pela população de Santa Izabel do Oeste e Planalto, municípios onde a nimesulida foi quantificada, pois é comum a prescrição para o tratamento de inflamações e infecções moderadas. Na Figura 5, é apresentado o cromatograma da nimesulida na amostra S2 da amostragem AM 3.

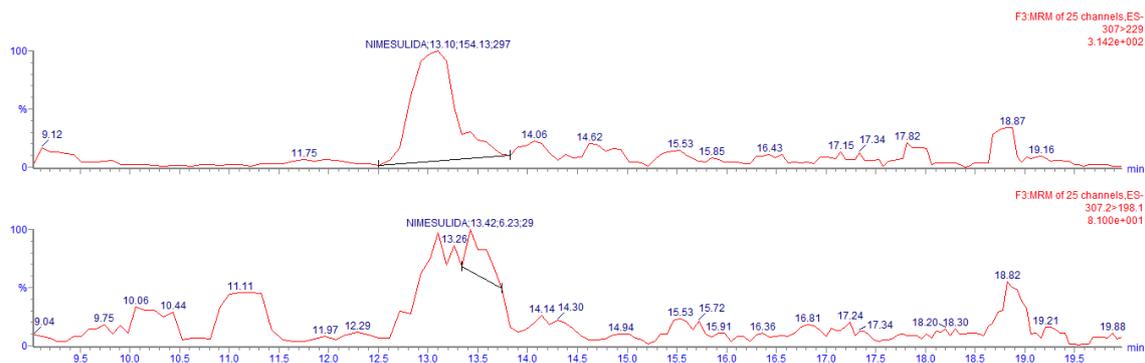


Figura 5: Cromatograma da nimesulida com concentração de $0,006 \mu\text{g L}^{-1}$, no município de Santa Izabel do Oeste.

3.6 Nitrato de Miconazol

Miconazol é o nome comum dado ao composto 1-[2-(2,4-diclofenil)-2-[(2,4-diclorofenil) metoxi] etil] imidazol e utilizado em forma de nitrato como medicamento no tratamento de infecções vulvovaginais e perianais causados por *Candida* e infecções fúngicas superficiais de pele e anexos causados por dermatófitos e leveduras. Também é um dos medicamentos presentes na lista dos distribuídos gratuitamente pelo governo estadual do Paraná.³⁴

O nitrato de miconazol é pouco solúvel em água e sua biodisponibilidade após aplicação tópica é menor que 1%, sendo sua absorção sistêmica bastante limitada, ou seja, é liberado nos esgotos domésticos e conseqüentemente nos corpos aquáticos em sua forma inalterada em uma porcentagem muito grande.⁴²

Neste trabalho o nitrato de miconazol foi quantificado em apenas uma amostra no município de Planalto, com concentração de $0,072 \mu\text{g L}^{-1}$, que tem seu cromatograma exibido na Figura 6. Em busca bibliográfica feita, também não houve sucesso em encontrar trabalhos que discutissem a presença deste composto em água ou qualquer outro material biológico no Brasil.

Porém, no Canadá em um estudo realizado pelo Conselho Canadense de Ministros do Meio Ambiente para a gerenciamento de biossólidos (lodo tratado derivado das estações de tratamento de efluentes, apropriada para aplicação terrestre), relatou a presença de miconazol em todas as 31 amostras analisadas, ou seja, uma ocorrência de 100%, com concentração média de 441 ng g^{-1} . Este resultado pode ser associado ao fato do composto ser pouco solúvel em água, mas com intensa interação com a matéria orgânica, ficando então retida neste meio.⁴³

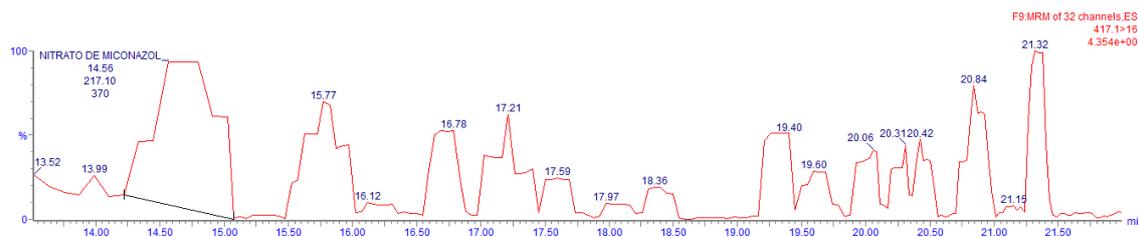


Figura 6: Cromatograma do nitrato de miconazol na amostra P2 da amostragem AM 2.

3.7 Triclocarban

Triclocarban de nome químico 3-[4-clorofenil]-1-[3,4-diclorofenil] ureia, é amplamente utilizado como agente antimicrobiano em produtos de cuidado pessoal, como sabonetes líquidos e em barra, desodorantes, xampus, entre outros. Nos últimos anos, é conhecido por interferir na reprodução de mamíferos e podendo causar metahemoglobinemia em humanos, mostrando-se também bioacumulável em espécies aquáticas.⁴⁴

Vem sendo bastante investigado, assim como o triclosan que já foi proibido em alguns países, como os Estados Unidos, por ser comprovada a sua ineficácia no que diz respeito a sua atividade antimicrobiana e por demonstrar ser o responsável pela resistência aos antibióticos utilizados na medicina humana.^{44, 45} No estudo realizado por Koerich (2015), o triclocarban foi quantificado em amostras de água do Rio Lontra em Salto do Lontra (PR), em concentrações que variaram de 0,0397 a 0,191 $\mu\text{g L}^{-1}$, sendo este um dos únicos trabalhos publicados que investigaram o composto em águas superficiais no estado do Paraná.²⁸

Marube (2016) propôs um método analítico para quantificação de PPCPs em amostras de água, sendo o triclocarban um dos compostos em estudo e detectado nas amostras de água da cidade de Rio Grande (RS) abaixo do LOQ do método proposto.⁴⁶ Já nos demais trabalhos encontrados, houve detecção de triclocarban em amostras de lodo de esgoto, tendo sido encontradas concentrações de 0,08 $\mu\text{g g}^{-1}$ em Healy, *et. al.* (2017),⁴⁷ de 0,078 a 0,486 $\mu\text{g g}^{-1}$ em Peysson e Vulliet (2013),⁴⁸ sendo estes trabalhos investigados na Irlanda e na França, respectivamente.

No presente estudo, nas duas amostras em que o composto foi quantificado, nas concentrações de 0,001 e 0,018 $\mu\text{g L}^{-1}$, pode-se notar que estas concentrações estão abaixo do que foi descrito por Koerich (2015),²⁸ podendo este fato ser explicado pelos locais de amostragens. Pois, o mesmo foi realizado em áreas com maior índice populacional, onde o consumo de produtos de higiene pessoal é maior, em contraste com esta pesquisa, que

realizou-se em áreas menos populosas e mais agrícolas. Na Figura 7, é apresentado o cromatograma do triclocarban na amostra com maior concentração, no município de Santa Izabel do Oeste.

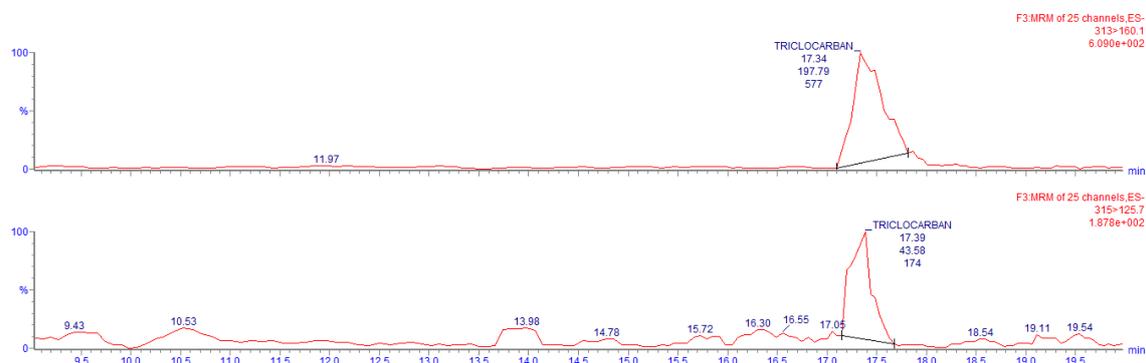


Figura 7: Cromatograma do triclocarban na amostra S1 da amostragem AM 3, com concentração de $0,018 \mu\text{g L}^{-1}$.

4. CONCLUSÕES

Mesmo sendo municípios que possuem população relativamente pequenas quando comparadas com os grandes centros e as coletas das amostras deste estudo realizadas em locais afastados da zona urbana, foram detectados e quantificados vários PPCPs nas amostras analisadas.

Por isso, deve-se incentivar a pesquisa de tratamentos de água e esgoto que consigam fazer a retirada destes compostos da água, já que a mesma é fundamental para o desenvolvimento da vida no planeta. Além disso, deve-se haver uma reformulação na legislação brasileira que regulamente os níveis máximos de contaminantes emergentes nas matrizes aquáticas, já que no momento esta legislação não inclui nenhum fármaco ou produto de cuidado pessoal, apenas alguns agrotóxicos e compostos pertencentes a outras classes. Além do mais, o mercado de produção e consumo de medicamentos e produtos de cuidado pessoal tem crescido cada vez mais nos últimos anos, o que só agrava esse tipo de poluição pela enorme variedade de substâncias que são inseridas continuamente nos corpos aquáticos.

Sobretudo, é importante informar a população do consumo consciente e das consequências que os PPCPs podem trazer a um longo prazo, pois é um tipo de contaminação que somos todos responsáveis. Espera-se que medidas sejam tomadas tanto por parte dos órgãos competentes como pela própria população, para que a água que chega às nossas torneiras seja realmente de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. MACHADO, C. J. S. **Recursos Hídricos e Cidadania no Brasil: Limites, Alternativas e Desafios.** Ambiente & Sociedade, v. VI, n. 2, jul./dez. 2003. [[Link](#)]
2. BRASIL. Lei N. 9433, 8 de janeiro de 1997. **Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, regulamente o inciso XIX do art. 21 da Constituição Federal, e altera o art. 1º da Lei n° 8.001, de 13 de março de 1990, que modificou a Lei n° 7.990, de 28 de dezembro de 1989.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9433.htm>. Acesso em: 20/03/2017.
3. BRASIL. Portaria N. 2.914, de 12 de dezembro de 2011. **Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2914_12_12_2011.html>. Acesso em: 21/03/2017.
4. SILVA, C. G. A. COLLINS, C. H. **Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes.** Química Nova, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011. [[Link](#)]
5. BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente.** Química Nova, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003. [[Link](#)]
6. KRAMER, R. D. **Bacia hidrográfica do Alto Iguaçu: caracterização física e química e determinação de diclofenaco, ibuprofeno e paracetamol.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, Curitiba - PR, 2012. [[Link](#)]
7. 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).** Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química, Campinas - SP, 2006. [[Link](#)]
8. OSAWA, R. A. **Determinação de fármacos anti-hipertensivos na Bacia do Alto Iguaçu.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Curitiba - PR, 2013. [[Link](#)]
9. 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, v. 20, p. 5855-5863, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. SILVEIRA, M. A. K. **Otimização de método para determinação de PPCPs em água empregando SPE e LC-ESI-MS/MS.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande. Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande - RS, 2012. [[Link](#)]
11. PONTELLI, R. C. N.; NUNES, A. A.; OLIVEIRA, S. V. W. B. **Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos presentes em corpos hídricos: existe associação com a obesidade?.** Ciência e Saúde Coletiva, v. 21, p. 753-766, 2016. [[Link](#)]

12. SOUZA, D. N. R. **Ocorrência e distribuição de contaminantes emergentes na Bacia Hidrográfica do Rio Jundiá - São Paulo.** Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Carlos. Programa de Pós-Graduação em Química, São Carlos - SP, 2015. [[Link](#)]
13. GAO, J.; O'BRIEN, J.; DU, P.; LI, X.; ORT, C.; MUELLER, J. F.; THAI, P. K. **Measuring selected PPCPs in wastewater to estimate the population in different cities in China.** Science of the Total Environment, v. 568, p. 164-170, 2016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. SUBEDI, B.; CODRU, N.; DZIEWULSKI, D. M.; WILSON, L. R.; XUE, J.; YUN, S.; BRAUN-HOWLAN, E.; MINIHANE, C.; KANNAN, K. **A pilot study on the assessment of trace organic contaminants including pharmaceuticals and personal care products from on-site wastewater treatment systems along Skaneateles Lake in New York State, USA.** Water Research, v. 30, p. 1-12, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. LOCATELLI, M. A. F. **Avaliação da presença de antibióticos e drogas ilícitas na Bacia do Rio Atibaia.** Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química, Campinas - SP, 2011. [[Link](#)]
16. SANTANA, J. S. **Determinação de contaminantes emergentes em mananciais de água bruta e na água para consumo humano do Distrito Federal.** Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Química, Brasília - DF, 2013. [[Link](#)]
17. AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; ORTEGA, D. J. P.; ORTIZ, I. A. S.; TORRES, N. H.; FERREIRA, L. F. R.; MANOEL, L. O.; CARVALHO, S. L. **Monitoreo del anti-inflamatorio piroxicam y del anti-hipertensivo atenolol en un arroyo urbano en Três Lagoas, Brasil.** Interciencia, v. 40, n. 10, 2015. [[Link](#)]
18. SCHNEIDER, S. E. **Determinação de agrotóxicos e fármacos em água empregando Extração em Fase Sólida, GC-MS e UHPLC-MS/MS.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande. Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Santo Antônio da Patrulha - RS, 2013. [[Link](#)]
19. SILVEIRA, M. A. K.; CALDAS, S. S.; GUILHERME, J. R.; COSTA, F. P.; GUIMARÃES, B. S.; CERQUEIRA, M. B. R.; SOARES, B. M.; PRIMEL, E. G. **Quantification of Pharmaceuticals and Personal Care Product Residues in Surface and Drinking Water Samples by SPE and LC-ESI-MS/MS.** J. Braz. Chem. Soc., v. 24, n. 9, p. 1385-1395, 2013. [[CrossRef](#)]
20. CARDOSO, L. V.; TOMASINI, D.; SAMPAIO, M. R. F.; CALDAS, S. S.; KLEEMANN, N.; PRIMEL, E. G.; GONÇALVES, F. F. **Optimization and validation of a method using SPE and LC-APCI-MS/MS for determination of pharmaceuticals in surface and public supply water.** J. Braz. Chem. Soc., v. 22, n. 10, p. 1944-1952, 2011. [[CrossRef](#)]
21. BERETTA, M.; BRITTO, V.; TAVARES, T. M.; SILVA, S. M. T.; PLETSCHE, A. L. **Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil.** J Soils Sediments, v. 14, p. 1278-1286, 2014. [[CrossRef](#)]

22. AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; MINILLO, A.; CARVALHO, S. L. **Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região Centro-Oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos.** Revista Brasileira de Recursos Hídricos, v. 17, n. 3, p. 61-67, jul/set 2012. [[CrossRef](#)]
23. PUSCEDDU, F. H.; CORTEZ, F. S.; SANTOS, A. R.; PEREIRA, C. D. S.; CESAR, A.; CHOUERI, R. B.; BOHRER-MOREL, M. B. **Environmental risk assessment of freshwater sediments contaminated with triclosan.** Ecotoxicol. Environ. Contam., v. 12, n. 1, p. 11-16, 2017. [[CrossRef](#)]
24. CERQUEIRA, M. B. R.; GUILHERME, J. R.; CALDAS, S. S.; MARTINS, M. L.; ZANELLA, R.; PRIMEL, E. G. **Evaluation of the QuEChERS method for the extraction of pharmaceuticals and personal care products from drinking-water treatment sludge with determination by UPLC-ESI-MS/MS.** Chemosphere, v. 107, p. 74-82, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. MACHADO, K. S. **Determinação de hormônios sexuais femininos na Bacia do Alto Iguaçu, Região Metropolitana de Curitiba-PR.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Curitiba - PR, 2010. [[Link](#)]
26. IDE, A. H. **Produtos farmacêuticos e de higiene pessoal no Rio Iguaçu e seus afluentes.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, Curitiba - PR, 2014. [[Link](#)]
27. SANTOS, M. M.; BREHM, F. A.; FILIPPE, T. C.; KNAPIK, H. G.; AZAVEDO, J. C. R. **Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country.** RBRH: Porto Alegre, v. 21, n. 3, p. 603-617, 2016. [[CrossRef](#)]
28. KOERICH, P. **Contaminantes Emergentes no Rio Lontra (Salto do Lontra - PR).** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul. Curso de Licenciatura em Química, Realeza - PR, 2015. [[Link](#)]
29. RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. **Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos.** Química Nova, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004. [[Link](#)]
30. CARRIQUIRIBORDE, 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. [[Link](#)]
31. DÍAZ-CRUZ, M.S.; GAGO-FERRERO, P.; LLORCA, M.; BARCELÓ, D. **Analysis of UV filters in tap water and other clean waters in Spain.** Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 402, p. 2325-2333, 2012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. BOTERO, W. G.; OLIVEIRA, L. C.; CUNHA, B.B.; OLIVEIRA, L. K.; GOUVEIA, D.; ROCHA, J. C.; FRACETO, L. F.; ROSA, A. H. **Characterization of the Interactions between Endocrine Disruptors and Aquatic Humic Substances from Tropical Rivers.** J. Braz. Chem. Soc., v. 22, n. 6, p. 1103-1110, 2011. [[CrossRef](#)]

33. KLANN, A.; LEVY, G.; LUTZ, I.; MÜLLER, C.; KLOAS, W.; HILDEBRANDT, JP. **Estrogen-like effects of ultraviolet screen 3-(4-ethylbenzylidene)-camphor (Eusolex 6300) on cell proliferation and gene induction in mammalian and amphibian cells.** Environmental Research, v. 97, p. 274-281, 2005. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. PARANÁ, Consórcio Paraná Saúde. **Guia de medicamentos/Consórcio Paraná Saúde.** Curitiba, 2011. [[Link](#)]
35. DIAS, I. L. T.; NETO, G. O.; MARTINS, J. L. S. **Metodologias analíticas para a determinação da furosemida.** Lecta, v. 22, n. 1/2, p. 19-26, 2004. [[Link](#)]
36. DOBRIN, D.; MAGUREANU, M.; BRADU, D.; MANDACHE, N. B.; IONITA, P.; PARVULESCU, V. I. **Degradation of methylparaben in water by corona plasmacoupled with ozonation.** Environmental Science and Pollution Research, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. TAVARES, A. T.; PEDRIALI, C. A. **Relação do uso de parabenos em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário.** Revista Multidisciplinar da Saúde, n. 6, 2011. [[Link](#)]
38. CARMONA, E.; ANDREU, V.; PICÓ, Y. **Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water.** Science of the Total Environment, v. 484, p. 53-63, 2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. ZHANG, N. S.; LIU, Y. S.; VAN DEN BRINK, P. J.; PRICE, O. R.; YING, G. G. **Ecological risks of home and personal care products in the riverine environment of a rural region in South China without domestic wastewater treatment facilities.** Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 122, p. 417-425, 2015. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. SUN, X.; XUE, K. L.; JIAO, X. Y.; CHEN, Q.; XU, L.; ZHENG, H.; DING, Y. F. **Simultaneous determination of nimesulide and its four possible metabolites in human plasma by LC-MS/MS and its application in a study of pharmacokinetics.** Journal of Chromatography B, n. 1027, p.139-148, 2016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. VICENTE, G. H. L. **Desenvolvimento e validação de um método analítico para a determinação dos fármacos diclofenaco, nimesulida e paracetamol em águas superficiais da cidade de São Carlos -SP.** Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos, São Carlos-SP, 2011. [[Link](#)]
42. NITRATO DE MICONAZOL. Andrea Cavalcante Silva. Anápolis – GO: Laboratório Teuto Brasileiro S/A, 1999. Bula de remédio.
43. CANADÁ, CANADIAN COUNCIL OF MINISTERS OF THE ENVIRONMENT. **Emerging substances of concern in biosolids: concentrations and effects of treatment processes.** Hydromantis, Inc., University of Waterloo and Trent University, 2010. [[Link](#)]
44. VENKATESAN, A. K.; PYCKE, B. F. G.; BARBER, L. B.; LEE, K. E.; HALDEN, R. U. **Occurrence of triclosan, triclocarban, and its lesser chlorinated congeners in Minnesota freshwater sediments collected near wastewater treatment plants.** Journal of Hazardous Materials, n. 229-230, p. 29-35, 2012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. UNITED STATES OF AMERICA, Department of Health and Human Services. **Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug**

Products for Over-the-Counter Human Use. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/EconomicAnalyses/UCM510753.pdf>>. Acesso em: 29/05/2017.

46. MARUBE, L. C. **Desenvolvimento de métodos analíticos verdes para determinação multiresíduo de agrotóxicos, fármacos e produtos de cuidado pessoal em amostras de água.** Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande. Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande – RS, 2016. [[Link](#)]

47. HEALY, M. G.; FENTON, O.; CORMICAN, M.; PEYTON, D. P.; ORDSMITH, N.; KIMBER, K.; MORRISON, L. **Antimicrobial compounds (triclosan and triclocarban) in sewage sludges, and their presence in runoff following land application.** Ecotoxicology and Environmental Safety, n. 142, p. 448-453, 2017. [[CrossRef](#)]

48. PEYSSON, W.; VULLIET, E. **Determination of 136 pharmaceuticals and hormones in sewage sludge using quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction followed by analysis with liquid chromatography–time-of-flight-mass spectrometry.** Journal of Chromatography A, n. 1290, p. 46-61, 2013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

49. MIRANDA, L.; GALLI, A.; QUINÁIA, S. P. **Endocrine Interfering in Natural Waters: Voltammetric Determination of 17 α -methyltestosterone.** Revista Virtual de Química, v. 6, n. 2, p. 416-431, 2014. [[CrossRef](#)]