

AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE RESÍDUOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES NOS CÓRREGOS VEADO E CEDRO DO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE PRUDENTE (SP), BRASIL

NON STEROID ANTI-INFLAMMATORY PHARMACEUTICS TRACE ASSESSMENT IN VEADO AND CEDRO RIVERS OF PRESIDENTE PRUDENTE (SP), BRAZIL

Ederson da Silva Stelato

Especialista em Microbiologia pela Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Agente Técnico de Assistência à Saúde, Biomédico do Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas do Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Tamiris Garbiatti de Oliveira

Mestre em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional na UNOESTE – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Gabriele Marques Stunges

Mestre em Ciências e Tecnologia de Materiais na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Emilaine Cristina Pelegrineli da Silva

Graduada em Química pela UNOESTE – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Renata Medici Frayne Cuba

Doutora em Hidráulica e Saneamento pela Universidade de São Paulo (USP). Professora da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

Alessandro Minillo

Doutor em Ciências da Engenharia Ambiental pela USP. Pesquisador visitante na Universidade Estadual Mato Grosso do Sul (UEMS) – Dourados (MS), Brasil.

William Deodato Isique

Doutor em Química Analítica pela Universidade USP. Bolsista de pós-doutoramento pela Faculdade de Engenharia da UNESP – Ilha Solteira (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Rua Santos Dumont, 366 – Centro – 19360-000 – Santo Anastácio (SP), Brasil – E-mail: ed.stelato@gmail.com

RESUMO

Estudos realizados em diferentes países apontam a crescente ocorrência de compostos anti-inflamatórios não esteroides em águas naturais, principalmente em grandes centros urbanos cuja gestão ambiental dos resíduos e efluentes não acompanha de forma adequada o crescimento econômico e populacional. Isso, conseqüentemente, pode ocasionar ônus ambiental e de saúde pública devido à emissão de uma diversidade de compostos nocivos em seus corpos hídricos. Dessa forma, o presente trabalho avaliou a presença de naproxeno, paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno ao longo dos córregos do Veado/Limoeiro e Cedro, em Presidente Prudente, São Paulo, tanto no período de chuvas quanto de estiagem. O diclofenaco e o ibuprofeno foram os compostos que apresentaram as maiores concentrações, 11 e 42 mg.L⁻¹, respectivamente, indicando a contaminação por esgoto doméstico. Os maiores níveis de concentração foram observados nos períodos chuvosos, provavelmente devido à formação geológica do município ou a mecanismos de dessorção dos fármacos a partir dos sedimentos de rios.

Palavras-chave: fármacos; monitoramento de água; contaminantes ambientais.

ABSTRACT

Research studies accomplished in different countries have reported the growing fate of anti-inflammatory non-steroid drugs being discarded in natural waters, principally in big urban centers where the wastewater environmental management does not follow the economic development nor the growing of the population. This can create, consequently, environmental and health impacts due to the emission of harmful compound in the water bodies. Thus, this study assessed the presence of naproxen, paracetamol, diclofenac and ibuprofen in Veado/Limoeiro and Cedro Rivers in Presidente Prudente, São Paulo, Brazil, in rainy and dry seasons. Diclofenac and ibuprofen where the substances that showed the higher concentrations, 11 and 42 mg.L⁻¹, respectively, indicating sewage contamination. The higher levels of concentration occurred during the rainy season due to the geological formation of the region or to desorption mechanisms of pharmaceuticals from river sediments.

Keywords: pharmaceuticals; water monitoring; environmental pollutants.

INTRODUÇÃO

É inquestionável a importância dos fármacos na sociedade moderna, desde seu papel fundamental no combate às doenças até funções mais recentes como a de proporcionar o prolongamento da longevidade humana (UEDA *et al.*, 2009). Nesse sentido, tais substâncias são desenvolvidas para serem persistentes e resistentes o bastante a fim de evitar que se tornem inativas antes do efeito desejado alcançando, assim, o seu propósito terapêutico (ALMEIDA & WEBER 2005).

Dessa forma, após sua ingestão, cerca de 40 a 90% da dose administrada de medicamento é excretada na sua forma inalterada ou como um metabólito biologicamente ativo juntamente com urina e fezes no esgoto doméstico (ALVARENGA & NICOLETTI, 2010; VALCÁRCEL *et al.*, 2011, AMÉRICO *et al.*, 2013) que, posteriormente, é lançado, com ou sem tratamento adequado, nos recursos hídricos superficiais.

Em razão do contínuo aporte desses compostos para o ambiente, já é possível verificar aumento da ocorrência de resíduos farmacológicos ou de seus metabólitos em recursos hídricos em diferentes países, tais como Romênia (MOLDOVAN, 2006), Coréia do Sul (KIM *et al.*, 2009), Espanha (CAMACHO-MUNOZ *et al.*, 2010; VALCÁRCEL *et al.*, 2011; LOPÉZ-SERNA; PETROVIC; BARCELÓ, 2012) e França (VULLIET; CREN-OLIVÉ; GRENIER-LOUSTALOT, 2011).

No Brasil, também é relatada a ocorrência de fármacos em águas superficiais (ALMEIDA & WEBER, 2005; AMÉRICO *et al.*, 2009; MONTAGNER & JARDIM, 2011; MELO & BRITO, 2014; AMÉRICO *et al.*, 2015; CAMPANHA *et al.*, 2015; NUNES *et al.*, 2015; TORRES *et al.*, 2015), porém, a maioria dos estudos se concentram na determinação de compostos hormonais, como o 17α -etinilestradiol, o que pode implicar na falta de informação, tanto qualitativa quanto quantitativa com relação à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Os AINEs constituem um grupo heterogêneo de fármacos, na maioria ácidos orgânicos, amplamente utilizados como analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos, cuja presença no ambiente é potencializada devido ao alto consumo desses medicamentos, às elevadas doses diárias administradas (100 a 4.000 mg.L⁻¹), ao alto percentual de excreção tanto do fármaco inalterado quanto de seus metabólitos (BECKER, 2012) e à

eliminação incompleta nas estações de tratamento de esgoto (ETEs) (VALCÁRCEL *et al.*, 2011).

Assim como as demais classes de medicamentos, os AINEs também têm sido detectados no ambiente aquático com concentrações na faixa de ng.L⁻¹ a µg.L⁻¹ e, apesar dessas baixas concentrações, estudos demonstram que tais compostos são biologicamente ativos (FENT; WESTON; CAMINADA, 2006) e interagem com a biota do meio, interferindo significativamente na fisiologia, no metabolismo e no comportamento das espécies (BELISÁRIO *et al.*, 2009),

A principal forma de atuação desses compostos é a inibição, de forma não seletiva, das enzimas ciclooxigenases (COX) 1 e 2, bloqueando a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (SILVA & SILVA, 2012) que são responsáveis por diferentes funções fisiológicas, como por exemplo reprodução, transporte de água e regulação osmótica, nas quais atuam como hormônios locais (ROWLEY *et al.*, 2005).

A presença e o destino de compostos farmacêuticos e seus metabólitos no ambiente aquático representam uma questão preocupante em todo o mundo. A avaliação do risco ambiental e humano dos fármacos, bem como a sua distribuição e acumulação nos diferentes compartimentos ambientais, são pontos ainda poucos esclarecidos e que demandam contínuos esforços para sua compreensão (GINEBREDI *et al.*, 2010; DU *et al.*, 2014; SCHAIER *et al.*, 2014).

No entanto, devido à ampla variedade de compostos pertencentes à classe dos AINEs, realizar o monitoramento de todos pode ser uma tarefa economicamente inviável devido, principalmente, às baixas concentrações e às técnicas frequentemente utilizadas para sua detecção. Dessa forma, Sui *et al.* (2012), por meio dos parâmetros: quantidade de medicamento consumido, eficiência de remoção nas plantas de tratamento de esgoto e potenciais efeitos ecológicos, estabeleceram uma lista de fármacos prioritários a serem monitorados no ambiente aquático. Entre os medicamentos listados, o diclofenaco e o ibuprofeno foram classificados com alta prioridade de monitoramento; e o naproxeno com prioridade moderada devido, principalmente, aos efeitos ecológicos no meio.

Do ponto de vista de regulamentação ambiental da União Europeia, o diclofenaco também se encontra entre os compostos com alta prioridade de monitoramento, juntamente com dois hormônios estrogênicos, 17 α -etinilestradiol e 17 β -estradiol (VIENO & SIL-LANPÄÄ, 2014).

Haap, Triebkorn e Köhler (2008) verificaram efeitos tóxicos, agudos e crônicos do diclofenaco em culturas de *Daphnia magna* em intervalo de concentração de 1 a 80 mg.L⁻¹, sendo a intensidade do efeito dependente da espécie testada, do tempo de exposição e do efeito analisado.

Entre os efeitos apresentados na literatura tem-se alterações ultraestruturais no fígado de trutas arco-iris (TRIEBSKORN *et al.* 2007), alterações na capacidade de regulação osmótica em caranguejos *Carcinus maenas* para concentrações no intervalo de 10 a 100 ng.L⁻¹ (EADES & WARING, 2010) e aumento da peroxidação lipídica em mexilhões zebra (*Dreissena polymorpha*) expostos a concentrações de 1 μ g.L⁻¹ (QUINN *et al.*, 2011). Feito, Valcárcel e Catalá (2012) verificaram a diminuição da peroxidação lipídica em embriões de peixes zebra (*Danio rerio*) quando expostos por 90 minutos a concentrações de 0,03 μ g.L⁻¹.

Com relação ao ibuprofeno, Gravel e Vijayan (2007) verificaram, em trutas, a inibição de proteínas responsáveis por respostas de defesas em situações de estresse com concentrações semelhantes àquelas presentes no ambiente aquático (1 μ g.L⁻¹). Parolini, Binelli e Provini (2011) não verificaram efeitos significativos na fragmentação do DNA em hemócitos de mexilhões zebra (*Dreissena polymorpha*) expostos por 96 horas a concentrações inferiores a 2 μ g.L⁻¹, porém, para concentrações entre 2 e 8 μ g.L⁻¹ foram constatados danos

celulares e genéticos. Moluscos da espécie *Ruditapes philippinarum* apresentaram diminuição no sistema imunológico, assim como incapacidade de lidar com o estresse oxidativo quando expostos por períodos de 1 a 7 dias e concentrações de 0,1 e 1000,0 μ g.L⁻¹ de ibuprofeno (MILAN *et al.*, 2013).

Além do diclofenaco e do ibuprofeno, na literatura também são citados outros dois fármacos comumente presentes em águas superficiais, sendo eles o paracetamol (SANTOS *et al.*, 2013; VULLIET; CREN-OLIVÉ; GRENIER-LOUSTALOT, 2011; LUQUE-ESPINAR *et al.*, 2015) e o naproxeno (SILVA *et al.*, 2011; SHANMUGAM *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2011; CARMONA; ANDREU; PICÓ, 2014).

Ambos os fármacos também apresentaram efeitos tóxicos descritos na literatura, como alterações genéticas (PAROLINI *et al.*, 2009) e estresse oxidativo (ANTUNES *et al.*, 2013; LUCERO *et al.*, 2015).

Dessa forma, levando-se em consideração que a presença de AINEs em ambiente aquático pode ocasionar riscos ao ecossistema e também à saúde humana, algo pouco documentado no Brasil, o objetivo deste trabalho foi identificar a presença de resíduos de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol ao longo do percurso dos córregos do Veado/Limoeiro e Cedro do município de Presidente Prudente, São Paulo, e verificar a influência da pluviosidade sobre a concentração dos resíduos identificados, a fim de que os resultados obtidos forneçam informações científicas que possam ser utilizadas como ferramentas para orientar a tomada de decisões sobre a avaliação e o gerenciamento de riscos pelas instâncias pertinentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Local de estudo

Os córregos do Veado/Limoeiro e Cedro são corpos hídricos superficiais que atravessam o município de Presidente Prudente, São Paulo, cidade localizada na região do oeste paulista, cujo clima é do tipo tropical continental sub-úmido do centro-oeste do Brasil. Caracterizado por um verão quente e chuvoso entre os meses de outubro e março e um inverno ameno e seco entre os meses de abril e setembro, apresenta uma variabilidade sazonal acentuada (AMORIM; SANT'ANNA NETO; DUBREUIL, 2009).

O clima da região é marcado pelas estações de primavera e verão com temperaturas médias diárias que oscilam entre 20 e 32°C, com máxima próxima aos 40°C. Nessa época, a precipitação é de 1.300 mm, ou seja, cerca de 75% da precipitação anual. Já durante o outono e o inverno, as temperaturas caem ligeiramente, oscilando entre 15 e 20°C, mas podem chegar a 0°C com valores absolutos (AMORIM; SANT'ANNA NETO; DUBREUIL, 2009).

Córregos do Veado e Limoeiro

O Córrego do Veado faz parte da Bacia Hidrográfica do Alto Limoeiro, que se encontra inserida na Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos do Pontal do Paranapanema (UGRHI-22). Esse córrego atravessa tanto áreas urbanas do município de Presidente Prudente, com parte de seu percurso canalizada, assim como áreas consideradas rurais.

O córrego é um dos afluentes do Córrego do Limoeiro, receptor de efluentes da ETE do município (TAKENAKA *et al.*, 2013). Além disso, o Córrego do Limoeiro constitui o Balneário da

Amizade, uma área que, ultimamente, sofre um intenso processo de urbanização com alto índice de atividade antropogênica como a criação de animais e pastagem (BOAVENTURA; OLIVEIRA, GARCIA, 2010).

Segundo Soares e Leal (2012), o reservatório do balneário possui vazão média de 143 L.s⁻¹, portanto, sem grande relevância para o município no abastecimento público de água, sendo usado somente de forma estratégica, por curtos períodos, em situações raras para o suporte operacional ao abastecimento de água do município.

Córrego do Cedro

O Córrego do Cedro, conforme Arroio Junior, Araújo e Souza (2009), é uma sub-bacia localizada na área sul de Presidente Prudente, área que desde o século XX sofre intenso processo de urbanização devido à expansão imobiliária.

A principal importância do Córrego do Cedro para o município encontra-se no fato de desaguar em uma represa responsável por 30% do abastecimento de água do município (ARROIO JUNIOR, ARAÚJO; SOUZA, 2009). Em seu percurso natural são identificadas ações

que promovem a sua degradação, como impermeabilização do solo (decorrente do processo acelerado de urbanização), avanço dos processos erosivos, ausência de vegetação nativa e, principalmente, a contaminação e o assoreamento (DIBIESO, 2007). Outro fator de impacto relevante é a entrada de águas pluviais provenientes de galerias, como também, indícios de vazamento nas redes coletoras de efluentes domésticos (ARROIO JUNIOR, ARAÚJO; SOUZA, 2009).

Pontos de amostragem

Para o estudo no Córrego do Veado/Limoeiro, foram selecionados nove pontos, sendo sete na área urbana (pontos 1 ao 7) e dois na área rural (pontos 8 e 9). Na Figura 1 são apresentados os pontos georreferenciados. A área em destaque apresenta a junção entre o Córrego do Veado e Limoeiro.

No Córrego do Cedro foram selecionados sete pontos, sendo que o último (ponto 7) foi na represa utilizada pela concessionária de água para abastecimento público. Na Figura 2 são apresentados os pontos de amostragem no Córrego do Cedro.

Amostragem

Foram realizadas três coletas, sendo a primeira e a segunda no ano de 2010, no final de junho/início de julho e dezembro, respectivamente, e a terceira em fevereiro de 2011. O período de amostragem foi determinado com o intuito de verificar a influência da pluviosidade na presença dos fármacos.

Em cada ponto de amostragem foram coletados 2,0 L de água superficial, que foram armazenados em frascos âmbar previamente lavados e enxaguados com água deionizada e secados à temperatura ambiente. As amostras foram acidificadas com ácido sulfúrico PA (pH≈3,0) e mantidas sob refrigeração à temperatura de 4°C até o momento da análise.

Análise de fármacos

Pré-tratamento das amostras

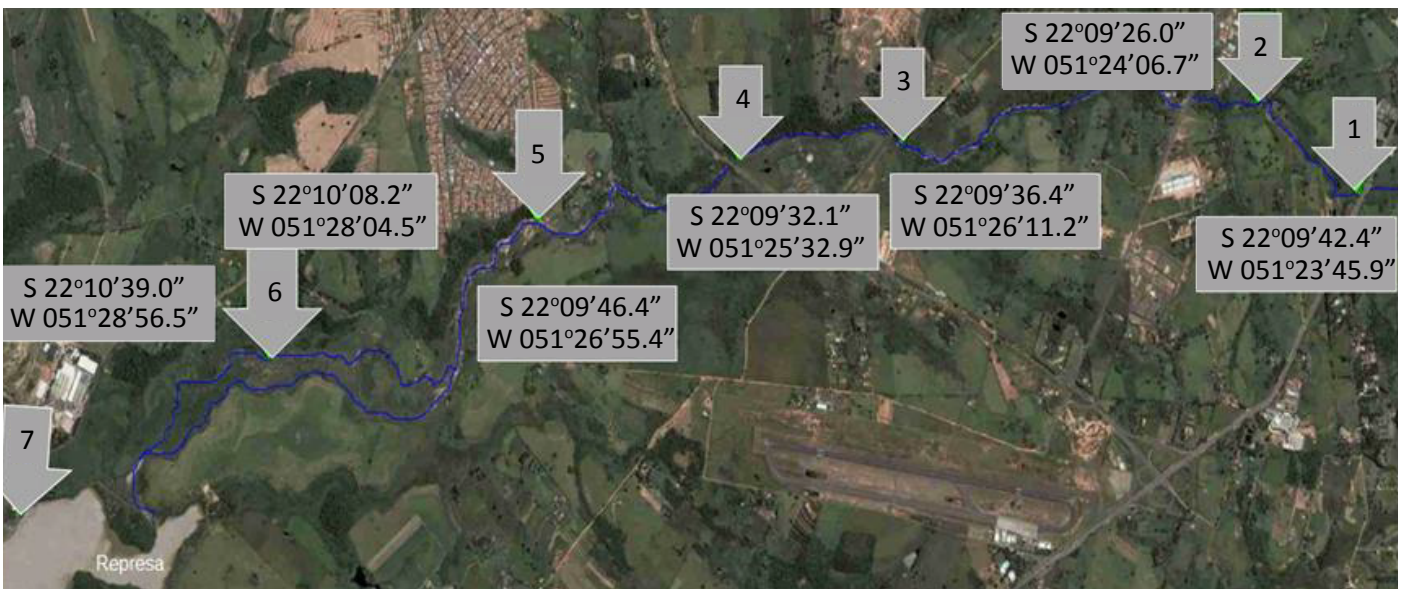
No laboratório, as amostras foram pré-filtradas em filtros de papel (Watman) para remoção de partícu-

las maiores e, posteriormente, com filtros de fibra de vidro (0,45 µm) com auxílio de bomba a vácuo.



FONTE: GOOGLE EARTH (2010).

Figura 1 - Demarcação dos pontos de coleta do Córrego Veado/Limoeiro.



FONTE: GOOGLE EARTH (2010).

Figura 2 - Demarcação dos pontos de coleta do Córrego do Cedro.

A extração em fase sólida foi realizada segundo a metodologia proposta por Nebot, Gibbs e Boyd (2007),

com adaptações, conforme descritas nas etapas I e II, a seguir.

Etapa I: Pré-ativação dos cartuchos para extração em fase sólida

Inicialmente, os cartuchos C18 (Accu-Bond II ODS-C18 de 500 mg) foram pré-ativados passando 5 mL de

metanol (MeOH) 100%, grau HPLC, seguido de 5 mL de metanol 50% e, por último, 5 mL de água Milli-Q

(pH≈3,0 ajustado com ácido sulfúrico PA). Após a pré-ativação dos cartuchos, as amostras foram eluídas, utilizando sistema *manifold* e bomba a vácuo com ve-

Etapa II: Eluição do fármaco a ser analisado

A eluição dos fármacos adsorvidos no cartucho C18 foi efetuada com 2,5 mL de acetona (PA) seguido de 5,0 mL de MeOH 100%, grau HPLC. Os eluatos foram recolhidos em tubos de vidro, previamente higienizados e esterilizados (autoclavados à pressão de 1 atmosfera, 120°C por 20 mi-

Determinações cromatográficas

As determinações cromatográficas seguiram o método apresentado por Américo *et al.* (2012), que se encontra detalhado a seguir.

Em cada amostra foram analisadas as concentrações dos seguintes fármacos: paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno. O equipamento utilizado foi um cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu) munido de duas bombas LC-20AT e LC-20AD; CBM-20A (Prominence Communications Bus Module), com injetor Rheodyne (Rohnert Park, CA, USA) equipado com válvula do tipo loop de 20 µL. Detector SPD-M20A (Prominence Diode Array Detector) e empregando software LC solution. As análises foram efetuadas em uma coluna cromatográfica LC Column Shim-Pack C18 (250 x 4,6 mm ID, partículas de 5,0 µm). As fases móveis constituíram-se de MeOH 100% (fase A) e água Mili-Q (fase B), ambas acrescidas de 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA).

O volume de injeção das amostras foi de 25,0 µL, sendo as amostras analisadas em triplicata. Os comprimentos

localidade de fluxo de 3,0 mL.min⁻¹. Ao término dessa eluição, os cartuchos foram mantidos em repouso por 30 minutos antes da eluição dos fármacos.

nutos) para, em seguida, serem evaporados em estufa entre temperaturas de 55 e 60°C. Esse material foi conservado sob refrigeração à temperatura de 4°C até o momento das análises cromatográficas, quando o material foi ressuspensionado em 500 µL de MeOH 100% (grau HPLC).

de onda utilizados para a detecção dos picos cromatográficos foram de 240, 260 e 280 nm. A identificação de cada fármaco foi efetuada de acordo com os seus respectivos tempos de retenção e também através de cada perfil espectrofotométrico.

Foram utilizados padrões de fármacos com grau de pureza de 98 a 99%, marca Sigma-Aldrich, para identificação e construção da curva analítica de acordo com INMETRO (2010). Os limites de detecção (LD) e os limites de quantificação (LQ) (µg.mL⁻¹) (Tabela 1) foram obtidos por meio de planilha de validação proposta por Ribeiro *et al.* (2008).

Os procedimentos de preparação da amostra e extração em fase sólida dos fármacos foram realizados no Laboratório de Análises de Água da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) e as análises cromatográficas foram realizadas no Laboratório de Saneamento da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira da Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" (UNESP), Campus de Ilha Solteira, sob supervisão técnica de pesquisadores do referido laboratório.

Dados pluviométricos

Os dados pluviométricos do período desta pesquisa foram obtidos por meio da Estação Meteorológica da UNESP de Presidente Prudente.

Tabela 1 - Limites de quantificação e detecção dos fármacos encontrados nos córregos do Veado e Cedro de Presidente Prudente, São Paulo.

Fármaco	Limite de quantificação (µg.mL ⁻¹)	Limite de detecção (µg.mL ⁻¹)
Naproxeno	0,12	0,07
Paracetamol	0,21	0,13
Diclofenaco	0,19	0,12
Ibuprofeno	0,40	0,25

Análise de resultados

Levando-se em consideração que esses compostos não se encontram incluídos na legislação vigente e, portanto, não há regulamentação com relação a sua presença tanto em águas superficiais quanto em águas para

consumo humano, os resultados do presente trabalho foram comparados com informações sobre a ocorrência desses mesmos compostos em outros trabalhos apresentados na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Identificação de resíduos de fármacos nos córregos do Veado/Limoeiro e Cedro

No Córrego do Veado/Limoeiro foi possível identificar a presença de fármacos em quatro dos nove pontos analisados: 3, 5, 8 e 9. No ponto 3, identificou-se ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno; e no ponto 5, somente o diclofenaco. A presença desses fármacos, possivelmente, pode ocorrer devido ao lançamento clandestino de esgotos, visto que os pontos se encontram em área urbana e, em ambos, durante a coleta da amostra, foi possível verificar visualmente que a água se encontrava turva, com presença de espuma e mau odor.

Já nos pontos de amostragem 8 e 9, foi possível identificar os quatro fármacos estudados e, nesse caso, acredita-se que os mesmos sejam advindos do Córrego do Limoeiro, considerando que ambos os pontos de amostragem se encontravam a jusante da confluência entre os córregos do Veado e Limoeiro e que nos pontos 6 e 7 (a montante confluência) não foi possível detectar a presença desses compostos.

A presença desses fármacos no Córrego do Limoeiro poderia ser explicada se levadas em consideração as falhas (ou ausência) do planejamento urbano na cidade de Presidente Prudente, conforme salientado por Santos e Barbosa (2013). Segundo esses autores, a área de abrangência desse córrego se caracteriza por loteamentos destinados à população de médio a baixo poder aquisitivo, ocupações inadequadas, inclusive em áreas com presença de nascentes e surgências d'água, que acarretam problemas como inundações, presença de lixo e esgoto a céu aberto.

Martin *et al.* (2012) analisaram o afluente de quatro estações de tratamento de esgoto e verificaram que os anti-inflamatórios foram os compostos com as maiores concentrações médias, sendo eles: diclofenaco ($0,72 \mu\text{g.L}^{-1}$), ibuprofeno ($30,77 \mu\text{g.L}^{-1}$, porém com um máximo de $50,6 \mu\text{g.L}^{-1}$) e naproxeno ($3,46 \mu\text{g.L}^{-1}$). Verlicchi, Al Aukidy e Zambello (2012), ao compila-

rem dados de 78 trabalhos, constataram, em esgoto doméstico, concentrações de anti-inflamatórios não esteroides na faixa de $0,0016$ a $373,0000 \mu\text{g.L}^{-1}$. O ibuprofeno teve a maior concentração absoluta registrada ($373 \mu\text{g.L}^{-1}$), seguido por paracetamol ($246 \mu\text{g.L}^{-1}$), tramadol ($86 \mu\text{g.L}^{-1}$) e naproxeno ($53 \mu\text{g.L}^{-1}$). Ainda, com relação às concentrações médias, o paracetamol e o ibuprofeno apresentaram os maiores valores (38 e $37 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente).

Com relação à presença da ETE, localizada entre os pontos 8 e 9 (a jusante e a montante, respectivamente, conforme Figura 1), pode-se inferir que a ETE também contribui para a presença de fármacos no ambiente, visto que no ponto a jusante da ETE foram detectadas concentrações de paracetamol, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno maiores do que as concentrações desses fármacos no ponto a montante (Figura 3), indicando o aporte desses compostos a partir do efluente tratado.

É reconhecido na literatura que os compostos farmacológicos não são totalmente removidos durante o processo de tratamento de esgoto e, como resultado, são lançados nos corpos receptores (MARTÍN *et al.*, 2011; PŁUCIENNIK-KOROPCZUK, 2014). A eficiência de tratamento depende do composto (PŁUCIENNIK-KOROPCZUK, 2014), do nível, do sistema e das condições de tratamento (VERLICCHI; AL AUKIDY; ZAMBELLO, 2012).

No caso de estações que apresentam tratamentos primário e secundário, como a ETE de Presidente Prudente, as eficiências tendem a ser menores quando comparadas com aquelas obtidas em sistemas de tratamento terciário, isso porque, normalmente, em sistemas convencionais, os principais mecanismos de remoção de fármacos são a biodegradação e a adsorção no lodo (MARTIN *et al.*, 2012), processos que não são específicos para remoção de compostos farmacológicos (CAMACHO-MUÑOZ

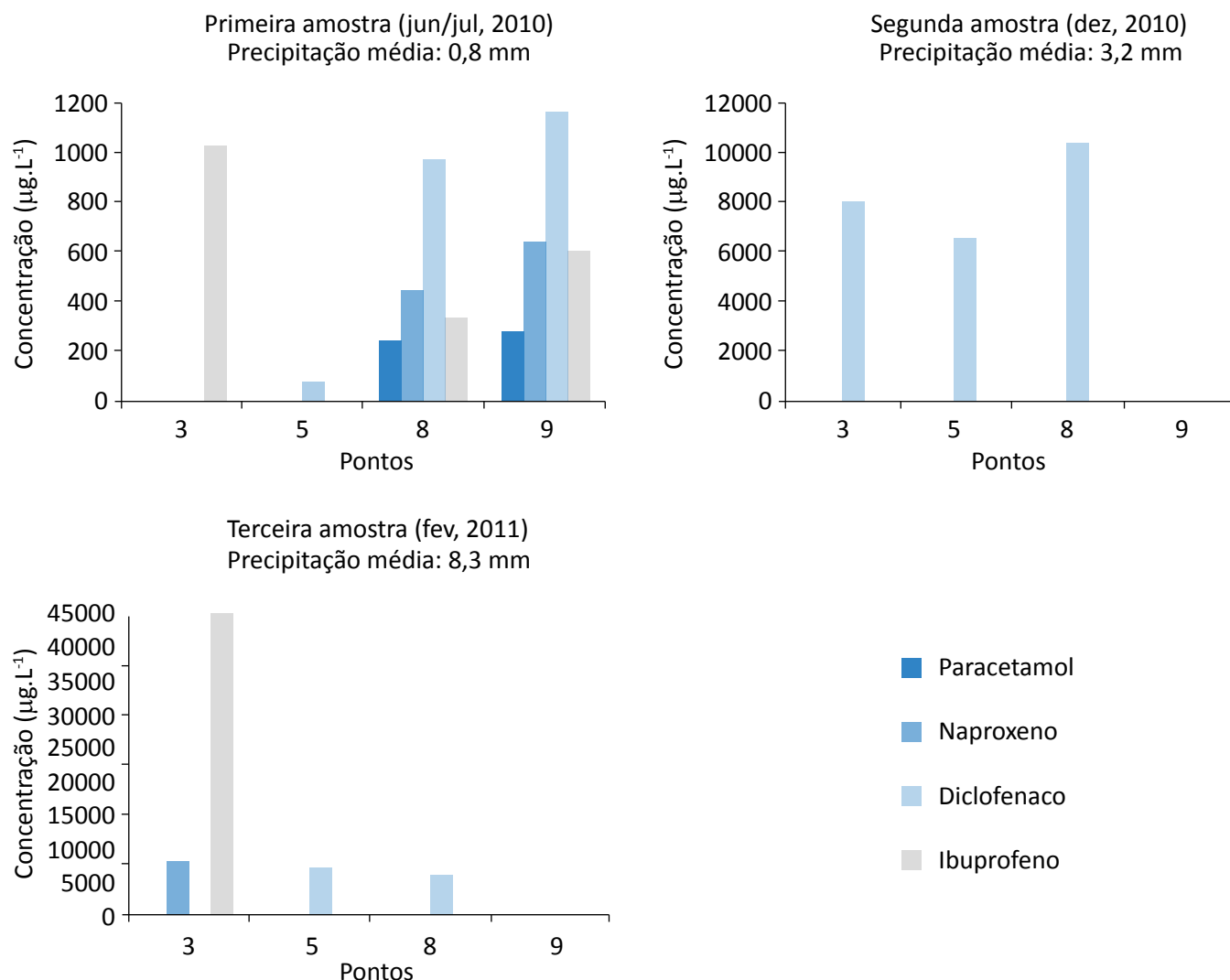


Figura 3 - Comportamento dos teores dos resíduos de fármacos identificados no Córrego do Veado/Limoeiro nos distintos períodos de coleta.

et al., 2012; AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; PŁUCIENNIK-KOROPCZUK, 2014).

Brandt *et al.* (2013) analisaram a remoção do diclofenato em diferentes sistemas de tratamento de esgoto e concluíram que em sistemas anaeróbios as baixas remoções podem ter sido devido à não adsorção do composto no lodo biológico, dada a condição de pH no meio, assim como a baixa biodegradabilidade. Essa situação persistiu mesmo nas etapas de pós-tratamento.

Para um sistema de lodo ativado, semelhante ao da ETE Presidente Prudente, foram observadas eficiências médias de remoção do ibuprofeno e naproxeno da

ordem de 78 ± 16 e $76 \pm 20\%$, respectivamente (CAMACHO-MUÑOZ *et al.*, 2012). Verlicchi, Al Aukidy e Zambello (2012), por meio de resultados apresentados na literatura, verificaram baixas eficiências de remoção, menores do que 10%, incluindo eficiência negativa em sistemas de lodo ativado para diclofenaco e ibuprofeno, que foram explicadas levando-se em consideração o mecanismo de desorção desses compostos a partir do lodo (ZORITA; MARTENSSON; MATHIASSEN, 2009).

No Córrego do Cedro, dos 7 pontos de amostragem analisados, em 3 (pontos 1, 5 e 7) foram detectados resíduos de fármacos (paracetamol, diclofenaco e ibu-

profeno), sendo que somente o ponto 5 se encontra em área urbana.

Com relação ao ponto 1, esse se situa fora do trecho urbano, porém, nos fundos de uma construção antiga utilizada como hospital psiquiátrico que, devido à localização e à idade da construção, deve apresentar, como as demais propriedades nas redondezas, sistema de tratamento de esgotos baseado em fossas sépticas, que por serem um sistema simplificado de tratamento, não apresentam eficiência de remoção desses compostos, contribuindo para sua presença na água (YANG; TOOR; WILLIAMS, 2015). Yang *et al.* (2016) detectaram 14 diferentes fármacos em efluentes de tanque séptico, entre eles o paracetamol e o ibuprofeno, esse último o mais abundante, com concentração de 7.370 ng.L^{-1} . Conn *et al.* (2010) detectaram concentrações de ibuprofeno e naproxeno em efluentes de fossas sépticas residenciais com concentrações de até $0,1 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

No ponto 5, acredita-se que a presença dos fármacos se deva ao fato do trecho do córrego estar em área urbana, localizado em um bairro populoso e de baixa renda da cidade e, assim como os fármacos encontrados nos demais pontos de amostragem do Córrego do Veado, o fator de inadequada gestão e planejamento no que concerne ao uso de solo pode ter grande influência na presença desses compostos nos corpos d'água.

Comportamento sazonal da concentração de fármacos nos córregos do Veado/Limoeiro e Cedro

Nas Figuras 3 e 4 são apresentados os gráficos que ilustram a variação da concentração dos resíduos de fármacos detectados em diferentes condições de pluviosidade.

Os teores de fármacos encontrados nos diferentes pontos de amostragem dos córregos monitorados apresentaram diferença durante os períodos de estiagem e chuva. Durante o período chuvoso, os pontos próximos às áreas urbanas, pontos 3 e 5 do Córrego do Veado/Limoeiro e, principalmente, 5 e 7 do Córrego do Cedro, apresentaram aumento na concentração de fármacos como o diclofenaco e o ibuprofeno. Esses resultados obtidos não estão de acordo com os estudos semelhantes realizados por Luque-Espinar *et al.* (2015) e Pereira *et al.* (2015), cujas espécies químicas analisadas concentraram-se mais no período de estiagem devido à não diluição natural das águas.

A localização do ponto 7 sugere que a presença de fármacos seja advinda, principalmente, de dejetos humanos, assim como de despejos de esgotos domésticos, pois, de acordo com Cardoso e Novaes (2013), trata-se de um córrego cuja área de influência apresenta indícios de vazamentos na rede de coleta de esgoto, além de apresentar processos erosivos que caracterizam a entrada de materiais de origem antrópica no meio aquático.

Com relação aos tipos de fármacos detectados tanto no Córrego do Cedro, quanto no do Veado/Limoeiro, verificou-se que os resíduos detectados com maior frequência foram para o diclofenaco e o ibuprofeno. Esses resultados concordam com estudos de Almeida e Weber (2005), os quais analisaram vários grupos de fármacos na represa Billings (região metropolitana de São Paulo) e dentre os fármacos detectados estavam o diclofenaco ($8,1$ a $394,5 \text{ ng.L}^{-1}$) e ibuprofeno ($10,0$ a $78,2 \text{ ng.L}^{-1}$). Outro estudo, realizado por Stumpf *et al.* (1999), também demonstrou a presença desses anti-inflamatórios em concentrações de $0,02$ a $0,04 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ em rios do estado do Rio de Janeiro. Américo *et al.* (2009) também encontrou, nas águas do Córrego da Onça, Mato Grosso do Sul, os mesmos anti-inflamatórios, com teores detectados de diclofenaco entre $0,105$ e $8,250 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$, ibuprofeno entre $0,467$ e $33,860 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ e paracetamol entre $0,322$ e $2,403 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$.

No caso específico de Presidente Prudente, uma provável explicação poderia estar associada ao arraste de resíduos sólidos provenientes das áreas urbanas durante períodos de alagamento, visto que a geomorfologia de Presidente Prudente é propícia a alagamentos, conforme mapeamento realizado por Teodoro e Nunes (2011). Essa hipótese baseia-se em resultados obtidos por Ueda *et al.* (2009), que demonstram que de um espaço amostral de 141 indivíduos, 88,6% descartavam seus resíduos farmacológicos no lixo doméstico e 9,2% no esgoto.

Também cabe ressaltar que os compostos estudados se caracterizam por apresentarem diferentes capacidades de adsorção, o que pode auxiliar na sua maior ou menor ocorrência tanto em efluentes de ETES como, também, em corpos d'água, devido à adsorção em sedimentos. Vieno e Sillanpää (2014) salientam que a capacidade de adsorção depende de fatores ambientais, como temperatura, força iônica, pH,

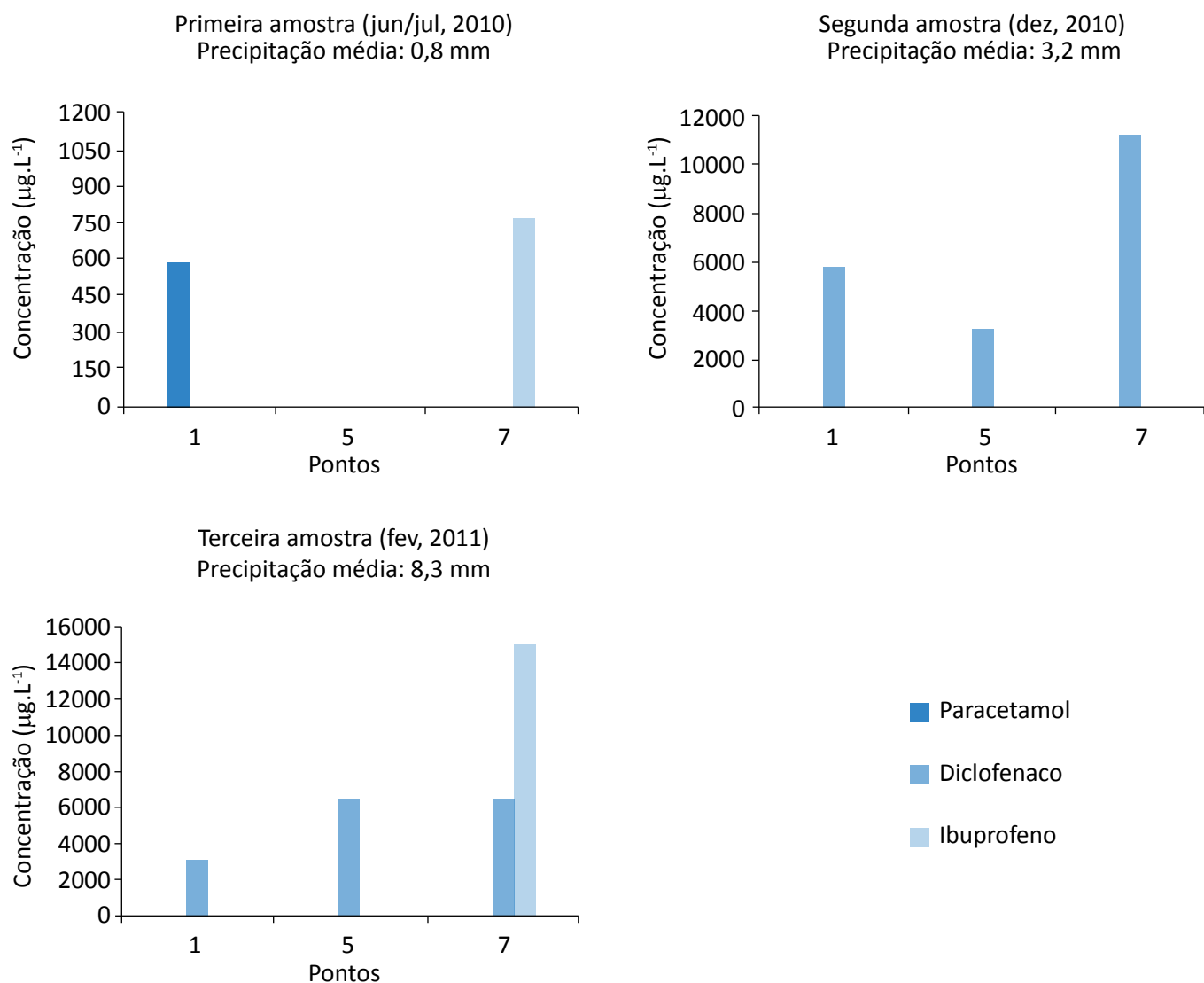


Figura 4 - Comportamento dos teores dos resíduos de fármacos identificados no Córrego do Cedro nos distintos períodos de coleta.

entre outros. Dessa forma, a maior ocorrência de fármacos no período chuvoso pode estar associada a mudanças em características ambientais que podem ter contribuído para dessorção dos compostos

Paracetamol

De acordo com Raimundo (2007), o paracetamol tem sido encontrado em diversos países, em afluentes de ETEs e, em menor concentração, em águas superficiais. No estudo feito por Vulliet, Cren-Olivé e Grenier-Loustalot (2011), foram encontradas concentrações de 1,2 a 1,9 ng.L⁻¹ para paracetamol em águas

destacados, conforme estabelecido por Verlicchi, Al Aukidy e Zambello (2012), que reportaram eficiências negativas na remoção de diclofenaco e ibuprofeno em ETEs.

superficiais que abastecem as estações de tratamento de água (ETAs) na França e entre 0,8 e 0,7 ng.L⁻¹ nos efluentes destinados ao consumo humano. No Brasil, foi encontrada a presença desse fármaco em amostras de águas do Ribeirão Anhumas, na região metropolitana de Campinas, São Paulo, no

período da estiagem em concentrações de 0,28 a 13,44 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (RAIMUNDO, 2007).

A biodegradabilidade do paracetamol é de 57% (HENSCHER *et al.*, 1997), porém, no presente trabalho, no Córrego do Veado/Limoeiro, verifica-se no ponto a montante da ETE a concentração de 228 $\mu\text{g.L}^{-1}$, e no ponto seguinte, a jusante da ETE, uma maior concentração desse fármaco (262 $\mu\text{g.L}^{-1}$), indicando contri-

Naproxeno

A concentração média de naproxeno, incluindo as três amostragens, foi de 2,89 $\mu\text{g.L}^{-1}$, sendo superiores às encontradas em outros estudos realizados. Kosjeka, Heath e Krbavcic (2005) detectaram concentrações desse fármaco em 11 rios da Eslovênia com teores entre 17 e 80 ng.L^{-1} . Stumpf *et al.* (1999) constataram a presença de naproxeno na faixa entre 0,01 e 0,05 $\mu\text{g.L}^{-1}$

Diclofenaco

A presença de diclofenaco em águas superficiais é relatada na literatura de forma frequente, com concentrações da ordem de ng.L^{-1} a $\mu\text{g.L}^{-1}$. Alguns exemplos são: Espanha, com 3462,000 ng.L^{-1} (MARTIN *et al.*, 2012), 2,000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (VALCÁRCEL *et al.*, 2011) e 3,462 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (CARMONA; ANDREU; PICÓ, 2014); e Japão, com 9,800 ng.L^{-1} (KOMORI *et al.*, 2013). Essas concentrações estão abaixo das detectadas neste estudo, sendo no Córrego do Veado/Limoeiro na faixa de 62,000 a 10.300,000 $\mu\text{g.L}^{-1}$

Ibuprofeno

O ibuprofeno é um dos fármacos mais presentes em amostras de água, afluentes e efluentes de ETEs, em diferentes concentrações. No presente estudo foram encontradas concentrações relativamente altas (14 e 42 mg.L^{-1}) quando comparadas às de outros estudos, nos quais foi detectado ibuprofeno na ordem de $\mu\text{g.L}^{-1}$, (CAMACHO-MUÑOZ *et al.*, 2010; LUQUE-ESPINAR *et al.*, 2015; ESLAMI *et al.*, 2015) e até ng.L^{-1} (CARMO-

buição da ETE na presença dessa substância. Os estudos realizados por Américo *et al.* (2009), por sua vez, apresentaram um menor teor de paracetamol no esgoto bruto em relação aos demais fármacos; e esse não foi detectado no efluente tratado. Os autores sugerem que os processos de adsorção, biodegradação ou fotodegradação podem ter favorecido a eliminação do composto no esgoto tratado.

no Rio Paraíba do Sul, Rio de Janeiro. Marchese *et al.* (2003) verificaram, em águas superficiais da Itália, concentrações entre 12 e 22 ng.L^{-1} . Outras concentrações foram: 7,189 ng.L^{-1} (CARMONA; ANDREU; PICÓ, 2014), 50,000 ng.L^{-1} (KASPRZYK-HORDERN; DINSDALE; GUWY, 2008) e 0,200 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (MARTIN *et al.*, 2012), sendo essa última em rios que recebem efluentes de ETEs.

(0,062 a 10,300 mg.L^{-1}) e 2.800,000 a 10.900,000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (2,800 a 10,900 mg.L^{-1}) no Córrego do Cedro. No entanto, em estudo realizado por Américo *et al.* (2009), o diclofenaco foi detectado em todos os pontos de amostragem monitorados no Córrego da Onça, Mato Grosso do Sul, com concentrações de 0,105 a 8,250 mg.L^{-1} , sendo os maiores valores a jusante do lançamento de uma ETE, o que corrobora a hipótese da contribuição de esgotos domésticos nas áreas estudadas.

NA; ANDREU; PICÓ, 2014; SIMAZAKI *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2011; HUANG *et al.*, 2011). A diferença nos valores pode estar associada à contribuição de esgoto a montante do ponto de amostragem, conforme observado por Américo *et al.* (2009), que encontrou concentração de ibuprofeno no ponto de amostragem localizado a jusante da ETE de Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, da ordem de 33,86 mg.L^{-1}

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta resultados quantitativos relativos ao monitoramento de quatro dos principais compostos da classe dos AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol) nos córregos do Cedro e Veado/Limoeiro em duas épocas

distintas do ano, caracterizadas pelos períodos de estiagem e seca.

Os resultados permitem concluir que dos nove pontos amostrados do Córrego do Veado/Limoeiro, quatro

apresentaram a ocorrência de fármacos, porém, somente nos pontos após a confluência com o Córrego do Limoeiro foi possível detectar todos os compostos estudados. Nesse sentido, infere-se que o aporte de paracetamol, naproxeno e diclofenaco seja proveniente do Córrego do Limoeiro. Nos pontos 3 e 5 (antes da confluência com o Córrego do Limoeiro), a presença de ibuprofeno e diclofenaco pode estar relacionada ao descarte inadequado de esgoto doméstico.

No Córrego do Cedro, dos sete pontos monitorados, apenas três apresentaram fármacos, sendo eles: paracetamol e diclofenaco no ponto 1, diclofenaco no ponto 5 e diclofenaco e ibuprofeno no ponto 7. A principal hipótese levantada para a presença desses compostos no meio também foi o descarte inadequado de esgoto doméstico.

Com relação à influência da pluviosidade na concentração dos fármacos, foi possível verificar que tanto o diclofenaco quanto o ibuprofeno apresentaram maiores concentrações no período de chuvas. Esse comporta-

mento pode estar associado à possível dessorção desses fármacos a partir de sedimentos do córrego devido ao escoamento superficial advindo da zona urbana.

O ibuprofeno foi o composto com as maiores concentrações detectadas, tanto no Córrego do Cedro quanto no do Veado/Limoeiro, com valores de 14 e 42 mg.L⁻¹, respectivamente, devido, provavelmente, ao lançamento de efluentes domésticos no meio, sendo esse o motivo, de forma geral, da ocorrência de fármacos no meio.

Os dados obtidos no presente estudo contribuem com informações sobre as concentrações desses compostos, sua distribuição e a localização das fontes de maior contribuição, de forma a possibilitar uma linha de base importante para futuras e mais abrangentes investigações, principalmente na manutenção do meio ambiente e na promoção da saúde pública, visto que o presente estudo não avaliou o efeito desses contaminantes na biocenose do local.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, G. A. & WEBER, R. R. Fármacos na represa Billings. *Revista Saúde e Ambiente*, v. 6, n. 2, p. 7-13, 2005.
- ALVARENGA, L. S. V. & NICOLETTI, M. A. Descarte doméstico de medicamentos e algumas considerações sobre o impacto ambiental decorrente. *Revista Saúde*, v. 4, n. 3, p. 34-39, 2010.
- AMÉRICO, J. H. P.; CARVALHO, A. G. B. M.; CARVALHO, S. L.; LOLLO, J. A.; MINILLO, A. Avaliação da presença e diversidade de compostos farmacológicos no Córrego do Onça, Três Lagoas/MS. In: XXV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA SANITÁRIA E AMBIENTAL. *Anais...* Recife, 2009.
- 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. *RBRH (Online)*, v. 17, n. 3, p. 61-67, 2012.
- AMÉRICO, J. H. P.; TORRES, N. H.; AMÉRICO, G. H. P.; CARVALHO, S. L. Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, v. 8, n. 2, p. 59-72, 2013.
- AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; JAVIER, D. P. O.; ANDRÉS, I. S. O.; HORTENSE, N. T.; FERRIRA, 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, p. 670-676, 2015.
- AMORIM, M. C. C. T.; SANT'ANNA NETO, J. L.; DUBREUIL, V. Estrutura térmica identificada por transectos móveis e canal termal do Landsat7 em cidade tropical. *Revista de Geografia Norte Grande*, v. 43, p. 65-80, 2009.
- ANTUNES, S. C.; FREITAS, R.; FIGUEIRA, E.; GONÇALVES, F.; NUNES, B. Biochemical effects of acetaminophen in aquatic species: edible clams *Venerupis decussata* and *Venerupis philippinarum*. *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 20, N. 9, p. 6658-6666, 2013.

AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 18, n. 3, p. 187-204, 2013.

ARROIO JUNIOR, P. P.; ARAÚJO, R. R.; SOUZA, A. Variações espaciais e temporais de características limnológicas no Córrego do Cedro – Presidente Prudente/SP. In: VI CONGRESSO DE MEIO AMBIENTE DA AUGM. São Carlos, 2009. Disponível em: <http://www.ambiente-augm.ufscar.br/uploads/A2-115.pdf>. Acesso em: 13 out. 2009.

BECKER, R. W. *Determinação de anti-inflamatórios em efluente urbano na região de Porto Alegre-RS por SPE, derivatização e GC-MS*. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

BELISÁRIO, M.; BORGES, P. S.; GALAZZI, R. M.; DEL PIERO, P. B.; ZORZAL, P. B.; RIBEIRO, A. V. F. N.; RIBEIRO, J. N. O emprego de resíduos naturais no tratamento de efluentes contaminados com fármacos poluentes. *Inter Science Place*, v. 2, n. 10, 2009.

BOAVENTURA, D. T. C.; OLIVEIRA, A. G. C.; GARCIA, R. M. Diagnóstico ambiental nas áreas de cabeceiras de drenagem da Bacia Hidrográfica do Balneário da Amizade – Álvares Machado e Presidente Prudente – SP. In: XVI ENCONTRO NACIONAL DOS GEÓGRAFOS, 16, 2010. *Anais...* Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<http://www.agb.org.br/evento/download.php?idTrabalho=3750>>. Acesso em: 03 nov. 2012.

BRANDT, E. M. F.; QUEIROZ, F. B.; AFONSO, R. J. C. F.; AQUINO, S. A.; CHERNICHARO, C. A. L. Behaviour of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals in simplified sewage treatment systems. *Journal of Environmental Management*, v. 128, p. 718-726, 2013.

CAMACHO-MUNOZ, M. D.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Presence of pharmaceutically active compounds in Donana Park (Spain) main watersheds. *Journal of Hazardous Materials*, v. 177, n. 1-3, p. 1159-1162, 2010.

CAMACHO-MUÑOZ, D.; MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Effectiveness of conventional and low-cost wastewater treatments in the removal of pharmaceutically active compounds. *Water, Air and Soil Pollution*, v. 223, n. 5, p. 2611-2621, 2012.

CAMPANHA, M.B.; AWAN, A. T.; DE SOUZA, D. N.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A.; FADINI, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 22 n. 10, p. 7936-7947, 2015.

CARDOSO, R. S. & NOVAES, C. P. Variáveis limnológicas e macroinvertebrados bentônicos como bioindicadores de qualidade da água. *Revista Nacional de Gerenciamento de Cidades*, v. 1, n. 5, 2013.

CARMONA, E.; ANDREU, V.; PICÓ, Y. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water. *The Science of the Total Environment*, v. 484, p. 53-63, 2014.

CONN, K. E.; LOWE, K. S.; DREWES, J. E.; HOPPE-JONES, C.; TUCHOLKE, M. B. Occurrence of pharmaceuticals and consumer product chemicals in raw wastewater and septic tank effluent from single-family homes. *Environmental Engineering Science*, v. 27, n. 4, p. 347-356, 2010.

DIBIESO, E. P. *Planejamento ambiental da bacia hidrográfica do córrego do Cedro – Presidente Prudente/SP*. Dissertação (Mestrado em Geografia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Presidente Prudente, 2007.

DU, B.; PRICE, A. E.; SCOTT, W. C.; KRISTOFKO, L. A.; RAMIREZ, A. J.; CHAMBLISS, C. K.; YELDERMAN, J. C.; BROOKS, B. W. Comparison of contaminants of emerging concern removal, discharge, and water quality hazards among centralized and on-site wastewater treatment system effluents receiving common wastewater influent. *Science of the Total Environment*, v. 466-467, p. 976-984, 2014.

EADES, C. & WARING, C. P. The effects of diclofenac on the physiology of the green shore crab *Carcinus maenas*. *Marine Environmental Research*, v. 69, p. S46-S48, 2010.

- ESLAMI, A.; AMINI, M. M.; YAZDANBAKHSH, A. R.; RASTKARI, N.; MOHSENI-BANDPEI, A.; NASSERI, S.; PIROTI, E.; ASADI, A. Occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Tehran source water, municipal and hospital wastewaters, and their ecotoxicological risk assessment. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 187, n. 12, p. 734, 2015.
- FEITO, R.; VALCÁRCEL, Y.; CATALÁ, M. Biomarker assessment of toxicity with miniaturised bioassays: declofenac as a case study. *Ecotoxicology*, v. 21, n. 1, p. 289-296, 2012.
- FENT, K.; WESTON, A. A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, v. 76, n. 2, p. 122-159, 2006.
- GINEBREDÁ, A.; MUÑOZ, I.; DE ALDA, M. L. BRIX, R.; LÓPEZ-DOVAL, J.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical in rivers: relationships between hazard indexes and aquatic invertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment Internacional*, v. 36, n. 2, p. 153-162, 2010.
- GRAVEL, A. & VIJAYAN, M. M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs disrupt the heat shock response in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, v. 81, n. 2, p. 197-206, 2007.
- HAAP, T.; TRIEBSKORN, R.; KÖHLER, H. R. Acute effects of diclofenac and DMSO to *Daphnia magna*: immobilisation and hsp70-induction. *Chemosphere*, v. 73, n. 3, p. 353-359, 2008.
- HENSCHÉL, K.P.; WENZEL, A.; DIEDRICH, M.; FLIEDNER, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 25, n. 3, p. 220-225, 1997.
- HUANG, Q.; YU, Y.; TANG, C.; ZHANG, K.; CUI, J.; PENG, X. Occurrence and behavior of non-steroidal anti-inflammatory drugs and lipid regulators in wastewater and urban river water of the Pearl River Delta, South China. *Journal of Environmental Monitoring*, v. 13, n. 4, p. 855-863, 2011.
- INMETRO – INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. *Orientações sobre validação de métodos analíticos*. DOQ-CGCRE-008. Rio de Janeiro: INMETRO, 2010.
- KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M. ; GUWY, A. J. Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 391, n. 4, p. 1293-1308, 2008.
- KIM, J. W.; JANG, H. S.; KIM, J. G.; ISHIBASHI, H.; HIRANO, M.; NASU, K.; ICHIKAWA, N.; TAKAO, Y.; SHINOHARA, R.; ARIZONO, K. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung River, South Korea. *Journal of Health Science*, v. 55, n. 2, p. 249-258, 2009.
- KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; MINAMIYAMA, M.; HARADA, A. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 185, n. 6, p. 4529-4536, 2013.
- KOSJEK, T.; HEATH, E.; KRBAVCIC, A. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environment Internacional*, v. 31, n. 5, p. 679-685, 2005.
- LÓPEZ-SERNA, R.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro river basin (NE Spain). *Science of the Total Environment*, v. 440, p. 280-289, 2012.
- LUCERO, G. M. A.; GALAR-MARTÍNEZ, M.; GARCÍA-MEDINA, S.; GÓMEZ-OLIVÁN, L. M.; RAZO-ESTRADA, C. Naproxen-enriched artificial sediment induces oxidative stress and genotoxicity in *Hyalella azteca*. *Water, Air and Soil Pollution*, v. 226, n. 6, p. 195, 2015.

- LUQUE-ESPINAR, J. A.; NAVAS, N.; CHICA-OLMO, M.; CANTARERO-MALAGÓN, S.; CHICA-RIVAS, L. Seasonal occurrence and distribution of a group of ECs in the water resources of Granada city metropolitan areas (South of Spain): pollution of raw drinking water. *Journal of Hydrology*, v. 531, n. 3, p. 612-625, 2015.
- MARCHESE, S.; PERRET, D.; GENTILI, A.; CURINI, R.; PASORI, F. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in surface water and wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chromatographia*, v. 58, n. 5/6, p. 263-269, 2003.
- MARTÍN, J.; CAMACHO-MUÑOZ, D.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Monitoring of pharmaceutically active compounds in Guadalquivir River basin (Spain): occurrence and risk assessment. *Journal of Environmental Monitoring*, v. 13, n. 7 p. 2042-2049, 2011.
- MARTIN, J.; CAMACHO-MUÑOZ, D.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of Hazardous Materials*, v. 239-240, p. 40-47, 2012.
- MELO, S. M. & BRITO, N. M. Analysis and occurrence of endocrine disruptors in Brazilian water by HPLC-fluorescence detection. *Water, Air and Soil Pollution*, v. 225, n. 1, p. 1783, 2014.
- MILAN, M.; PAULETTO, M.; PATARNELLO, T.; BARGELLONI, L.; MARIN, M. G.; MATOZZO, V. Gene transcription and biomarker responses in the clam *Ruditapes philippinarum* after exposure to ibuprofen. *Aquatic Toxicology*, v. 126, p. 17-29, 2013.
- MOLDOVAN, Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere*, v. 64, n. 11, p. 1808-1817, 2006.
- MONTAGNER, C. C. & JARDIM, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, Sao Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, n. 8, p. 1452-1462, 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, n. 1, p. 87-94, 2007.
- NUNES, C. N.; PAULUK, L. E.; DOS ANJOS, V. E.; LOPES, M. C.; QUIMÁIA, S. P. New approach to the determination of contaminants of emerging concern in natural water: study of alprazolam employing adsorptive cathodic stripping voltammetry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 407, n. 20, p. 6171-6179, 2015.
- PAROLINI, M.; BINELLI, A.; COGNI, D.; RIVA, C.; PROVINI, A. An in vitro biomarker approach for the evaluation of the ecotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Toxicology in Vitro*, v. 23, n. 5, p. 935-942, 2009.
- PAROLINI, M.; BINELLI, A.; PROVINI, A. Chronic effects induced by ibuprofen on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 74, n. 6, p. 1586-1594, 2011.
- PEREIRA, A. M. P. T.; SILVA, L. J. G.; MEISEL, L. M.; LINO, C. M.; PENA, A. Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research*, v. 136, p. 108-119, 2015.
- PŁUCIENNIK-KOROPCZUK, E. Non-steroid anti-inflammatory drugs in municipal wastewater and surface waters. *Civil and Environmental Engineering Reports*, v. 14, n. 1, p. 63-74, 2014.
- QUINN, B.; SCHMIDT, W.; O'ROURKE, K.; HERNAN. R. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on biomarker expression in the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and their comparison with standardized toxicity tests. *Chemosphere*, v. 84, n. 5, p. 657-663, 2011.

- RAIMUNDO, C. C. M. *Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia*. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- RIBEIRO, F. A. L.; FERREIRA, M. M. C.; MORANO, S. C.; SILVA, L. R.; SCHNEIDER, R. P. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. *Química Nova*, v. 31, n. 1, p. 164-171, 2008.
- ROWLEY, A. F.; VOGAN, C. L.; TAYLOR, G. W.; CLARE, A. S. Prostaglandins in non insectan invertebrates: recent insights and unsolved problems. *The Journal of Experimental Biology*, v. 208, n. 1, p. 3-14, 2005.
- SANTOS, F. R. & BARBOSA, H. P. Um estudo comparativo de dois córregos urbanos em Presidente Prudente (SP): Colônia Mineira e Limoeiro. *Geografia em Atos (Online)*, v. 13, n. 2, p. 69-89, 2013.
- SANTOS, L. H.; PAÍGA, P.; ARAÚJO, A. N.; PENA, A.; DELURE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. Development of a simple analytical method for the simultaneous determination of paracetamol, paracetamol-glucuronide and p-aminophenol in river water. *Journal of Chromatography*, v. 930, p. 75-81, 2013.
- SCHAUER, L. A.; RUDEL, R. A.; ACKERMAN, J. M.; DUNAGAN, S. C.; BRODY, J. C. Pharmaceuticals, perfluorosurfactants, and other organic wastewater compound in public drinking water wells in a shallow sand and gravel aquifer. *The Science of the Total Environment*, v. 468-469, p. 384-393, 2014.
- SHANMUGAM, G.; SAMPATH, S.; SELVARAJ, K K.; LARSSON, D. G.; RAMASWAMY, B. R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Indian rivers. *Environmental Science and Pollution Research International*, v. 21, N. 2, p. 921-931, 2014.
- SILVA A. F. & SILVA, D. A. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara, estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Acta Biomedica Brasiliensia*, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2012.
- SILVA, B. F.; JELIC, A.; LÓPEZ-SERNA, R.; MOZETO, A. A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, v. 85, n. 8, p. 1331-1339, 2011.
- SIMAZAKI, D.; KUBOTA, R.; SUZUKI, T.; AKIBA, M.; NISHIMIURA, T.; KUNIKANE, S. Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health. *Water Research*, v. 76, p. 187-200, 2015.
- SOARES, F. B. & LEAL, A. C. Planejamento ambiental da bacia do balneário da Amizade nos municípios de Álvares Machado e Presidente Prudente – São Paulo. *Periódico Eletrônico Fórum Ambiental da Alta Paulista*, v. 7, n. 2, 2012. Disponível em: <http://amigosdanatureza.org.br/publicacoes/index.php/forum_ambiental/article/view/105/107> Acesso em: 19 nov. 2014.
- STUMPF, M.; TERNES, T. A.; WILKEN, R. D.; RODRIGUES, S. V.; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environmental*, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, 1999.
- SUI, Q.; WANG, B.; ZHAO, W.; HUANG, J.; YU, G.; DENG, S.; QIU, Z.; LU, S. Identification of priority pharmaceuticals in the water environment of China. *Chemosphere*, v. 89, n. 3, p. 280-286, 2012.
- TAKENAKA, E. M. M.; ARANA, A. R. A.; ALBANO, M. P.; SILVA, B. A. P.; ROCHA, R. S. D. O gerenciamento de águas residuais industriais e recursos hídricos: o caso de um frigorífico no município de Presidente Prudente - SP. In: IV WORKSHOP INTERNACIONAL SOBRE PLANEJAMENTO E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL EM BACIAS HIDROGRÁFICAS, 4, Presidente Prudente, 2013. *Anais... Presidente Prudente*, 2013. p. 1580-1589. Disponível em: <http://bacias.fct.unesp.br/4workshopbacias/download/workshop2013_revisado.pdf>. Acesso em: 09 ago. 2016.

TEODORO, P. H. M. & NUNES, J. O. R. Os alagamentos em Presidente Prudente - SP: um trabalho interdisciplinar embasado no mapeamento geomorfológico. *Revista Formação*, v. 17, n. 2, p. 81-102, 2011. Disponível em: <<http://revista.fct.unesp.br/index.php/formacao/article/viewFile/456/490>> Acesso em: 10 dez. 2014.

TORRES, N. H.; AGUIAR, M. M.; FERREIRA, L. F.; AMÉRICO, J. H.; MACHADO, A. M.; CAVALCANTI, E. B.; TORNISIELO, V. L. Detection of hormones in surface and drinking water in Brazil by LC-ESI-MS/MS and ecotoxicological assessment with *Daphnia magna*. *Environmental Monitoring and Assessment*, v. 187 n. 6 p. 379, 2015.

TRIEBSKORN, R.; CASPER, H.; SCHEIL, V.; SCHWAIGER, J. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 387, n. 4, p. 1405-1416, 2007.

UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. *Revista Ciências do Ambiente On-Line*, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2009.

VALCÁRCCEL, Y.; GONZÁLEZ ALONSO, S.; RODRÍGUEZ-GIL, J. L.; GIL, A.; CATALÁ, M. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*, v. 84, n. 10, p. 1336-1348, 2011.

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

VIENO, N. & SILLANPÄÄ, M. Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant: a review. *Environment International*, v. 69, p. 28-39, 2014.

VULLIET, E.; CREN-OLIVÉ, C.; GRENIER-LOUSTALOT, M. F. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Letters*, v. 9, n. 1, p. 103-114, 2011.

YANG, Y. Y.; TOOR, G. S.; WILLIAMS, C. F. Pharmaceuticals and organochlorine pesticides in sediments of an urban river in Florida, USA. *Journal of Soils and Sediments*, v. 15, n. 4, p. 993-1004, 2015.

YANG, Y. Y.; TOOR, G. S.; WILSON, P. C.; WILLIAMS, C. F. Septic systems as hot-spots of pollutants in the environment: fate and mass balance of micropollutants in septic drainfields. *Science of the Total Environment*, 2016. Article in press.

ZORITA, S.; MARTENSSON, L.; MATHIASSEN, L. Occurrence and removal of pharmaceuticals in municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of the Total Environment*, v. 407, n. 8, p. 2760-2770, 2009.