

## DETERMINAÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES NO RIO LONTRA (SALTO DO LONTRA – PARANÁ)

Pamela Koerich<sup>1</sup> · Italo Kael Gilson<sup>2</sup> · Marcos Geraldo Vieira<sup>3</sup> · Sergiane Caldas Barbosa<sup>4</sup>  
Marina Raisa Vilela da Silva<sup>5</sup> · Ednei Gilberto Primel<sup>6</sup> · André Luiz Radunz<sup>7</sup> · Liziara da Costa Cabrera<sup>8</sup>

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

**Palavras Chaves:** Ambientes aquáticos, Medicamentos, Micro poluentes.

## DETERMINATION OF CONTAMINANTS EMERGING IN THE RIVER LONTRA (SALTO OF LONTRA-PARANÁ)

**ABSTRACT:** Modern environmental chemistry has attained a new method of emerging contamination, which is defined by substances from, excretion and inappropriate disposal of; medical, personal hygiene products and agrochemicals. These compounds are detected in aquatic matrixes in extremely low concentrations; they can perform undesirable dysfunctions to exposed organisms. This reaction should be noted in the monitoring of compounds, which is not appropriately regulated by legislation. The research addressed evaluate emerging contaminants in the Lontra River, located in Salto of Lontra , County of Paraná, with the objective of obtaining data collection of contamination in the waters of this region, proposing mitigating reactions with the local community. the peak of the research, a bibliographic review , was structured out on the contamination of the behaviour in aquatic matrixes and water analysis by the technique proposed by CALDAS, *et. al.*, 2013, which sampled a preparation by SPE (Solid Phase Extraction) and determined by liquid chromatography paired to mass spectrometry (LC-MS / MS, Liquid chromatography-mass spectrometric in tandem). Two samples were collected (August and October) at three points, two in the river and one of the local tap water. Of these 18 drugs and personal care products covered in this method, 9 (Benzophenone, caffeine, carbamazepine, diclofenac sodium, mebendazole, methylparaben, propylparaben, triclocarban and triclosan) were detected in the first sample and 7 (avobenzone, benzophenone, caffeine, carbaabepine, carbamazepine, propylparaben and triclocarban) in the second, confirming the emerging contamination in this habitat. These data will serve as a basis for local authorities in future mitigation actions.

**Key words:** Aquatic environments, Medicines, Micro pollutants.

<sup>1</sup> Graduada em Química Licenciatura – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS: Campus Realeza/PR

<sup>2</sup> Graduando em Agronomia – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS: Campus Cerro Largo/RS \*Autor para correspondência: kael.gilson1988@gmail.com

<sup>3</sup> Técnico em Química – Instituto Federal do Mato Grosso do Sul – IFMS: Campus Ponta Porã/MS

<sup>4</sup> Técnica em Química – Universidade Federal de Rio Grande – FURG: Campus Rio Grande/RS

<sup>5</sup> Graduada em Engenharia Sanitaria e Ambiental – UFFS: Campus Cerro Largo/RS

<sup>6</sup> Professor Doutor em Química Analítica – Universidade Federal de Rio Grande – FURG: Campus Rio Grande/RS

<sup>7</sup> Professor Doutor em Agronomia – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS: Campus Chapecó/SC

<sup>8</sup> Professora Doutora em Química Analítica – UFFS: Campus Cerro Largo/RS

## INTRODUÇÃO

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

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

Hoje a química ambiental tem seu destaque no estudo dos contaminantes emergentes presentes em ambientes aquáticos. Estes se definem como micro poluentes que mesmo em baixas concentrações são capazes de causar disfunções nos organismos em contato, sendo sua presença detectada em concentrações abaixo de  $1 \mu\text{gL}^{-1}$ . Essa contaminação é proveniente, principalmente da excreção dos medicamentos, bem como do descarte inadequado desses. Também são relatados como causadores de efeitos deletérios produtos de cuidado e higiene pessoal, produtos de limpeza e defensivos agrícolas. A introdução no ambiente se deve, principalmente, pelas redes de esgoto e fossas sépticas, justificando o ambiente aquático ser o mais prejudicado (AMÉRICO *et. al.*, 2012; VERBINNEN *et al.* 2010; MARTA-SANCHEZ *et al.*, 2018; CHAVES *et al.* 2020).

A principal preocupação da comunidade científica é no sentido de novas substâncias serem sintetizadas nas indústrias anualmente, e sem um controle quanto ao seu uso, manuseio e descarte no ambiente, pois, o conhecimento dos riscos de tais atos é pouco conhecido. Estudos mostram que medicamentos e produtos de cuidados pessoais foram encontrados, em diversas matrizes aquáticas, sugerindo a possibilidade de desencadear disfunções nos organismos em contato. O efeito, a persistência e a degradação dos contaminantes no ambiente dependem das propriedades físico-químicas de cada composto (COSTA *et. al.*, 2014; NAPOLEÃO, 2011; CARRIQUIBORDE *et. al.*, 2011; LOCATELLI, 2011; MACHADO, 2010; VILLA, 2012; BARBOSA, 2015; AMÉRICO *et. al.*, 2012; CARTAGENA, 2011; CRESTANA & SILVA, 2011, GAFFNEY *et. al.*, 2013; CALDAS *et. al.*, 2016).

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

Assim o presente trabalho aborda uma pesquisa sobre contaminantes emergentes no Rio Lontra, localizado no município de Salto do Lontra-PR, tendo como objetivo obter um parecer da contaminação das águas nessa região, propondo ações mitigadoras junto à comunidade local. Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a contaminação de medicamentos em matrizes aquáticas e análise da água pela técnica proposta por CALDAS, *et. al.*, 2013, que compreende o preparo da amostra por SPE (Extração em fase sólida, do inglês *Solid Phase Extraction*) e determinação por cromatografia

líquida acoplado à espectrometria de massas (LC-MS/MS, do inglês *Liquid chromatography-mass spectrometric in tandem*).

## MATERIAS E METODOS

### Amostragem

O estudo foi realizado no Rio Lontra, localizado no município de Salto do Lontra - PR, sendo as amostragens coletadas em dois momentos, no mês de agosto e outro no mês de outubro de 2015 em dois pontos estratégicos do Rio, e ainda uma coleta na água da torneira.

O primeiro ponto antes da Estação de Tratamento de Água (ETA), cuja água é captada para o tratamento, localiza-se no bairro São Cristóvão tendo a posição geográfica de Latitude (Sul) 25°47'29.46" e Longitude (Oeste) 53°18'39.19". O segundo ponto no decorrer do Rio, localizado em um bairro de classe baixa do município, São Francisco cuja localização geográfica é Latitude (Sul) 25°46'36.90" e Longitude (Oeste) 53°18'32.76", e o terceiro na água da torneira (após o tratamento na ETA), em uma residência localizada no bairro Olaria, cuja posição geográfica Latitude (Sul) 25°46'32.40" e Longitude (Oeste) 53°18'44.51".

As amostras foram recolhidas em recipientes de vidro de cor âmbar, com capacidade de armazenamento de 1000 mL, previamente identificadas e posteriormente armazenadas na geladeira a uma temperatura entre 3 a 6°C. Anterior a cada coleta os vidros eram devidamente higienizados.

### Extração e determinação dos analitos

A extração e determinação dos contaminantes emergentes foram feitos de acordo com o método de Caldas et al., 2013..

As amostras foram filtradas em filtro de acetato de celulose, sendo separadas em duas partes de 250 mL. Três delas foram acidificada com ácido fosfórico 1:1 (v/v) a pH 3,0, as outras três, que não foram ajustado o pH, apresentava valor levemente ácido variando de 6,4 a 6,9. A pré-concentração da amostra e extração dos analitos foi realizada com a técnica de SPE, utilizando cartuchos C18-E (55um, 70 A) 500mg/3mL. Percolou-se 250 mL de amostra nos cartuchos numa vasão de aproximadamente 5 mL.min<sup>-1</sup>. A eluição ocorreu com 2 mL de metanol, resultando um fator de pré-concentração de 125 vezes.

As amostras foram analisadas utilizando um LC Waters Alliance 2695 (Milford, USA), equipado com amostrador automático, bomba quaternária, sistema de degaseificação, detector MS, Micromass® Quatro Micro™ API Waters, com fonte API, utilizando o modo de ionização por electrospray (ESI), sistema de aquisição de dados através do software Masslynx 4.0 Waters. A separação foi realizada com coluna C18 Kinetex (3,0 mm x 5mm i.d, 2,6 µm de espessura de filme (Phenomenex).

A eluição ocorreu no modo de eluição em gradiente, apresentando na fase móvel água utrapura acidificada com ácido acético a 0,01% e metanol puro. A composição inicial foi de 20% metanol, que aumentou para 90% de forma linear em 20 minutos, se manteve até 23 minutos e voltou a 20% em 0,5 minutos mantendo até 6,5 minutos, dando um total de 30 minutos de análise. O volume de injeção as amostras foi de 10 µL. O limite de quantificação do método varia de 0,8-80 ng.L<sup>-1</sup>.

## Estudo de ocorrência dos contaminantes emergentes

Os medicamentos analisados foram atenolol, avobenzona, benzofenona, cafeína, carbamazepina, clorpropamida, diclofenaco sódico, eusolex 6300, gemfibrozil, furosemida, glibenclamida, mebendazol, metilparabeno, nimesulida, nitrato miconazol, propilparabeno, triclocarban e triclosan, que se encontram na tabela 1 com algumas informações, quanto ao limite de quantificação do método (LOQm), amostra acidificada ou não, ESI e classe medicamentosa. A partir dos resultados obtidos, foram calculadas as concentrações encontradas acima do limite de quantificação do método, e feito suas médias em cada um dos pontos.

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

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

<sup>a</sup>LOQm – limite de quantificação do método <sup>a</sup>amostras acidificadas a pH 3 (A), amostras com pH não ajustado (B)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

Na tabela 4 encontram-se os resultados da primeira amostragem realizada no mês de agosto, para os compostos que apresentam intensidade de sinal correspondente ou superior ao Limite de quantificação do método (LOQm). Os resultados são apresentados no valor da média entre as triplicatas calculadas.

**Tabela 2. Resumo das concentrações dos fármacos detectados na primeira amostragem**

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

<sup>A</sup> quantificação na amostra acidificada <sup>B</sup> quantificação na amostra não acidificada

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

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

Na tabela 5 têm-se os resultados da segunda amostragem realizada no mês de outubro, para os compostos que apresentam intensidade de sinal correspondente ou superior ao Limite de quantificação do método (LOQm). Os resultados são apresentados no valor da média entre as triplicatas calculadas. Vale destacar que na segunda amostragem não foi feita a coleta no ponto 2.

Observando-se os resultados da segunda amostragem, observamos que a avobenzona e a carbamazepina foram detectadas, mas não quantificadas, já a benzofenona que ao contrario da primeira amostragem avia sido somente detectada e não quantificada, na segunda amostragem foi quantificada, juntamente com a cafeína, metilparabeno, propilparabeno e triclocarban.

**Tabela 3. Resumo das concentrações dos fármacos detectados na segunda amostragem**

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

<sup>A</sup> quantificação na amostra acidificada <sup>B</sup> quantificação na amostra não acidificada

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

## Avobenzona

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

LOPES *et. al.*, 2012). Esse composto foi detectado somente na segunda amostragem, mas não foi quantificado pelo método.

## **Benzofenona**

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

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

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

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

## **Triclosan**

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

O crescente uso dessa substância na composição de produtos e o descarte inadequado das embalagens podem justificar a detecção desse composto na primeira amostragem, mesmo sem ser quantificado. Estudos toxicológicos foram realizados para o triclosan, relatando que este pode inibir a biossíntese de ácidos graxos e lipídeos em organismos aquáticos. Em um estudo realizado com a espécie de *peixe-zebra*, foi relatado que o triclosan, se em contato por mais de 48 horas com o organismo, apresenta toxicidade aguda em embriões e larvas, além de eclodir ovos (OLIVEIRA *et. al.*, 2009). Possui efeito na reprodução, e em doses acima de 0,29 mg.L<sup>-1</sup>, causa mortalidade de espécies como *Daphnia magna* e *Daphnia similis* (LAMEIRA, 2008). Também se tem estudado que devido a seu poder bactericida, pode provocar resistências a outros antimicrobianos e ao próprio triclosan. Em solos pode inibir o crescimento das plantas, mas não apresenta efeitos nos agentes microbianos presentes no solo (TIBURDIUS & SCHEFFER, 2014). Essas transformações, o acúmulo e deposição diária

dessa substância no ambiente tem preocupado os ambientalistas (TIBURTIUS & SCHEFFER, 2014).

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

## **Mebendazol**

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

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

## **Cafeína**

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

A cafeína pode interagir com vários medicamentos por ser metabolizada por uma enzima (CYP450) que metaboliza diferentes medicamentos, e é indicada na medicina como broncodilatador. O consumo em excesso pode causar intoxicação no organismo, dependência química (não reconhecida) e, dependendo da dose, levar a morte (LOZANO *et. al.*, 2007). Efeitos adversos são observados no uso da cafeína, como o aumento na mobilização de ácidos

graxos livres, ou seja, potencializa a oxidação da cafeína durante atividades físicas, diminuindo, conseqüentemente, a oxidação de carboidratos (MELLO *et. al.*, 2007). Efeitos analgésicos sobre o sistema nervoso central, pois, ao contrario do que se imagina a cafeína não estimula o sistema Nervoso Central (SNC), mas sim, bloqueia a ação da adenosina que é considerada um calmante sobre os neurônios do cérebro (ALTERMANN *et. al.*, 2008).

A concentração em que foi detectada nessa análise foi na faixa de 173,60 – 230,40 ng.L<sup>-1</sup> na primeira amostragem, e no ponto 1 da segunda amostragem em uma concentração de 373,34 ng.L<sup>-1</sup>, mostrando-se em um valor bem acima de outros estudos realizados em países como EUA e França (23-119 ng.L<sup>-1</sup>). Essa concentração, apesar de maior que outros países, ainda é considerada baixa, no sentido de não apresentar riscos a saúde humana e animal. Também foi detectada em outros estudos como o Magner & Chemosphere, 2010, que encontraram cafeína, cabamazepina e diclofenaco na água do mar na Suécia, sendo que em contato com as mucosas, essas substâncias são absorvidas pelo organismo. Gaffney, e colaboradores em 2013, também encontraram cafeína na água de abastecimento de Lisboa em Portugal. No Brasil, foi detectado em trabalhos como os dos autores Ghiselli, 2006, encontrou cafeína em água de abastecimento em Campinas (SP); Gonçalves, 2008, no Rio Paquequer no RJ; Santana, 2013, em águas superficiais no Distrito Federal; Raimundo, 2011, na água tratada de Campinas (SP). Caldas e colaboradores em 2019 encontraram cafeína abaixo limite de quantificação do método em 4 anos de monitoramento em águas superficiais no sul do RS.

### **Metilparabeno e propilparabeno**

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

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

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

Ambas as substâncias foram detectadas também no estudo realizado em Morro Redondo pequena cidade localizada no Rio Grande do Sul por Caldas, e colaboradores em 2013. O metilparabeno foi encontrado abaixo do limite de quantificação em quase todas as

amostras, e o propilparabeno foi encontrado em duas amostras. Outros estudos no Brasil detectaram metilparabeno em diferentes locais do país, com concentrações que variam de  $\text{ng L}^{-1}$  a  $\mu\text{g L}^{-1}$  (GONZÁLES-MARINO et al., 2011; GARCIA-LOR et al., 2012; CALDAS et al. 2016; CALDAS et al. 2019; SILVEIRA, 2012). Em outros países também foi encontrado como no trabalho de Lacey, 2008, na Irlanda.

## **Carbamazepina**

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

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

Os efeitos adversos, mais comuns, observados para esse medicamento no organismo humano são cefaleia, distúrbios de acomodação visual, movimentos involuntários anormais, agitação, comportamento agressivo e retenção de líquido (CARBAMAZEPINA, 2013). Para os organismos aquáticos alguns estudos toxicológicos já foram realizados e apresentaram como resultados que a carbamazepina é considerada tóxica para cnidários e anfíbios, mas não tóxica para crustáceos, peixes e algas. Na classe dos Quironomídeos (moscas, pernilongos) observa-se um bloqueio na fase de desenvolvimento dessas espécies (ROQUE, 2009).

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

## **Diclofenaco Sódico**

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

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

Foi detectado somente em uma das amostragens, no ponto 2. O ponto 2 é localizado na periferia do município, cuja as condições de saneamento básico são escacas, como já mencionado. Estudos também detectaram sua presença em outras regiões do Brasil como CALDAS *et al.* 2016; RIGOBELLO, 2012; NAPOLEÃO, 2011. Estudos em diversos países também detectaram diclofenaco em matrizes aquáticas como Magner & Chemosphere, 2010, Suécia; Wu, 2010, em Cingapura; Vulliet, 2009, na França; Lacey, 2008, na Irlanda, Nebot, 2007 na Escócia. Gros, 2006 na Espanha. Nakada, 2006 no Japão. Kosjesk, 2006, Eslovênia.

### **Triclocarban**

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

Nesse trabalho o triclocarban foi detectada em dois pontos da primeira amostragens, no ponto 1 e no ponto 3. A ausência no ponto 2, pode ser justificada pela precariedade nas condições de saneamento básicos encontradas no local, logo nota-se que o uso de produtos como esses são pouco ou nem mesmo utilizados pelas pessoas que vivem nesse local. Observando as concentrações, observa-se que foi encontrado a mesma concentração tanto na água captada para o tratamento (ponto 1), quanto na água após tratada, no ponto 3 (água da torneira) mostrando que essa substância é muito resistente ao ambiente e ao tratamento da água na ETA. Na segunda amostragem a concentração encontrada no ponto 1 em um valor acima, e no ponto 3 um valor pouco menor, se comparado a primeira, mostrando a variação em diferentes períodos. Outros trabalhos também detectaram essa substância como o de CALDAS *et al.*, 2016.

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

Todos os compostos detectados nesse estudo são hidrofóbicos, assim a metabolização no fígado tende a tentar transformar essas e demais substâncias em hidrofílicos, para facilitar sua eliminação do organismo, e assim sua solubilidade na água é facilitada. Em águas superficiais, geralmente, as concentrações encontradas são menores em relação às Estações de Tratamentos de Esgoto (ETE), devido ao fator de diluição e processos de degradação que podem ocorrer (RIGOBELLO, 2012).

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

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

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

## CONCLUSÃO

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

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

Sete PPCPs foram quantificados nos três pontos de coletas estudados, sendo eles benzofenona, cafeína, metilparabeno, propilparabeno, triclocarban, carbamazepina e diclofenaco sódico. Ao comparar os estudos já realizados para a quantificação dessas substâncias, observa-se que para algumas delas a concentração encontrada foi acima de outros estudos realizados. A partir disso podemos tirar duas conclusões, primeira quanto ao consumo mudar de uma região a outra e segundo a persistência do composto no ambiente.

Espera-se que mais trabalhos como esse possam ser desenvolvidos tanto na região como no país como um todo, para que esse novo modo de contaminação possa ser legislado e assim evitar efeitos indesejáveis na saúde da população. Independente dos riscos deve-se ter a precaução, sendo que a presença dessas moléculas orgânicas é indesejável nas matrizes ambientais. A desconfiança na qualidade da água, e os meios de poluição das matrizes ambientais são questões a serem consideradas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMÉRICO, J. H. P. ISIQUE, W. D.; MINILLO. A. CARVALHO, S. L. TORRES, N. H. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região Centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v.17, n.3, p.61-67, 2012.

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

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

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

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

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

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

CALDAS, S. S. 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**, Berlin, v. 20, p. 5855-5863, 2013.

CALDAS, S. S.; ROMBALDI, C. ; ARIAS, J. L. O. ; MARUBE, L. C.; PRIMEL, E.G.. Multi-residue method for determination of fifty-eight pesticides, pharmaceuticals and personal care products in water using solvent demulsification dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, v. 146, p. 676-688, 2016.

CALDAS, S. S.; ARIAS, J. L. O.; ROMBALDI, C. ;MELLO, L. L.; CERQUEIRA, M. B.; MARTINS, A. F.; PRIMEL, E. G.. Occurrence of Pesticides and PPCPs in Surface and Drinking Water in Southern Brazil: Data on 4-Year Monitoring. *JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY*, v. 30, p. 71-80, 2019.

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

CARRQUIBORDE, 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.

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

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

CHAVES, M. J. S.; BARBOSA, S. C.; MALINOWSKI, M. M.; VOLPATO, D.; CASTRO, I. B.; FRANCO, T. C. R. S.; PRIMEL, E.G. Pharmaceuticals and personal care products in a Brazilian wetland of international importance: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of The Total Environment**, v. 734, p. 139374, 2020.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MAGNÉR, J. et. al. Application of a novel solid-phase-extraction sampler and ultra-performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for determination of pharmaceutical residues in surface sea water. **Chemosphere**, v. 80, p. 1255–1260, 2010.

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

MARTA-SANCHEZ, A. V.; CALDAS, S. S.; SCHNEIDER, A.; CARDOSO, S.M. V. ;Primei, E. G.; Trace analysis of parabens preservatives in drinking water treatment sludge, treated, and mineral water samples. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 14460-14470, 2018.

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

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

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

Pernambuco, Centro de tecnologia e geociências, Departamento de engenharia química, Recife, 2011.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VERBINNEN, R. T, NUNES, G. S. Determinação de hormônios estrógenos em água potável usando CLAE-DAD. **QuNova**, v. 33, n 9, p. 1837-1842, 2010