Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**A presença de fármacos e cafeína em água superficial e
destinada ao consumo humano**

Ana Carla Coleone de Carvalho

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção do
título de Doutora em Ciências.**

Área de Concentração: Saúde Pública
Orientador: Prof. Dr. Wanderley da Silva Paganini

São Paulo
2020

A presença de fármacos e cafeína em água superficial e destinada ao consumo humano

Ana Carla Coleone de Carvalho

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Pública
Orientador: Prof. Dr. Wanderley da Silva Paganini

São Paulo

2020

"O conhecimento emerge apenas através da invenção e da reinvenção, através da inquietante, impaciente, contínua e esperançosa investigação que os seres humanos buscam no mundo, com o mundo e uns com os outros".

Paulo Freire

“Cominciate col fare ciò che è necessario, poi ciò che è possibile. E all'improvviso vi sorprenderete a farel'impossibile.”

SAN FRANCESCO D'ASSISI

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Wanderley da Silva Paganini, que me deu liberdade para conduzir este projeto, que me ouviu, compreendeu e disse sempre as palavras necessárias. A toda confiança, exemplo e parceria nesses últimos anos.

A toda minha família, que sempre compreendeu minha ausência e me apoiou nesses anos de altos e baixos durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu marido Gil, que esteve ao meu lado em todos os momentos.

Ao professor Dr. Joaquim G. Machado Neto pela compreensão e por apoiar minha decisão de fazer o doutorado enquanto funcionária.

A toda a equipe do SAAEJ de Jaboticabal, especialmente a Dra. Laudiceia G. Lopes, pela simpatia, paciência, auxílio, conselhos e materiais cedidos.

A todos do Laboratório Multiusuário de Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas, do NDCOM - Instituto de Química da UNESP/Araraquara, especialmente ao professor Dr. Paulo C. F. L. Gomes por todas as contribuições e a Dra. Bianca F. da Silva, que foi professora, conselheira, amiga e pessoa fundamental pelas análises cromatográficas deste estudo.

A todos do Laboratório de Toxicologia Ambiental da USP – Ribeirão Preto, em especial à amiga Dra. Flávia Renata Abe e à professora Dra. Danielle Palma de Oliveira, por ceder os padrões analíticos que possibilitaram as análises dos psicofármacos, pelas valiosas contribuições e pelo tempo de experiência e convívio no laboratório.

Ao professor Dr. Luiz Augusto do Amaral, à professora Dra. Angela C. F. B. de Carvalho e à Dra. Paula Maria Pilotto Branco pelo auxílio com as análises microbiológicas.

As minhas queridas professoras e amigas Anna Scaduto e 钟梅 pela compreensão nos dias de ausência e pelas palavras sempre doces.

A todos do Laborseg da UNESP/Jaboticabal e em especial à amiga Dra. Angela A. Machado, que esteve sempre ao meu lado seja na estrada para Araraquara, seja no banco de espera do hospital.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa Meio Ambiente e Saúde Pública, principalmente à Dra. Camila D. Guedes, que deu início a essa linha de pesquisa, e ao Dr. Cristiano Kenji Iwai, à Dra. Cláudia Maria Gomes de Quevedo e à Dra. Miriam Moreira Bocchiglieri por todo o suporte.

À Katia Oyakawa, por toda atenção e apoio.

Aos membros da banca, por aceitarem prontamente o convite para a avaliação desta tese.

A todos os amigos que sempre proferiram palavras de encorajamento durante essa jornada, em especial à Dra. Camila Linhares Taxini Passos, à Dra. Gabriela Machado Ezaías Paulino e à Dra. Bruna Juliana Moreira Dias, pelas experiências compartilhadas.

À Luciana e ao Dr. Marcos, por possibilitarem que eu continuasse a trilhar esse caminho que escolhi.

Ao Francisco, por ser luz quando as coisas estavam enevoadas.

A todos vocês, muito obrigada.

Resumo

A presença de fármacos e cafeína em água superficial e destinada ao consumo humano

Com um intenso consumo, e graças ao surgimento de novas técnicas analíticas, a presença de fármacos e cafeína tem sido detectada em meios aquáticos por todo o mundo, mesmo que em baixas concentrações. No entanto, os impactos que podem ocasionar à saúde e ao ambiente ainda não são bem compreendidos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a presença dos fármacos atenolol, carbamazepina, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, ibuprofeno, paracetamol, sinvastatina e venlafaxina e da cafeína em água bruta e tratada por uma estação de tratamento convencional, caracterizar as águas de acordo com as características físico-químicas e microbiológicas e verificar as conformidades com os padrões legais, e avaliar os impactos dos compostos detectados nas amostras para o ambiente aquático. As análises foram realizadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial. As coletas das amostras foram realizadas nos períodos chuvoso e seco. As características físico-químicas analisadas foram cor aparente, turbidez, condutividade e pH. Para a caracterização microbiológica foram quantificados os coliformes totais e *Escherichia coli*. O impacto dos contaminantes foi avaliado com base em teste de toxicidade aguda, pela coleta de dados na literatura científica acerca dos efeitos subletais para organismos aquáticos e pela avaliação de risco, realizada de acordo com o cálculo do quociente de risco. O método analítico mostrou-se adequado em suas figuras de mérito para a análise dos contaminantes. A carbamazepina, a fluoxetina, a venlafaxina e a cafeína, presentes na água bruta foram removidas pelo tratamento da água. As características físico-químicas e microbiológicas da água bruta e da tratada enquadraram-se nos valores estabelecidos pela Resolução Conama nº 357 e pela Portaria de Consolidação nº 5, respectivamente. Os compostos identificados neste estudo podem ocasionar danos a organismos não-alvos e risco ao ambiente aquático.

Descritores: Fármacos; Cafeína; Água; Abastecimento de Água; *Escherichia coli*.

Abstract

The presence of pharmaceuticals and caffeine in surface and treated water

With an intense consumption, and thanks to the emergence of new analytical techniques, the presence of pharmaceuticals and caffeine has been detected in aquatic environments all over the world, even in low concentrations. However, the impacts they can have on health and the environment are still not well understood. Thus, the objective of this work was to evaluate the presence of the pharmaceuticals atenolol, carbamazepine, clonazepam, fluoxetine, haloperidol, ibuprofen, paracetamol, simvastatin and venlafaxine and caffeine in raw water and treated by a conventional treatment plant, to characterize the waters according to the physical-chemical and microbiological characteristics and check the compliance with legal standards, and evaluate the impacts of the compounds detected in the samples for the aquatic environment. The analyses were performed by liquid chromatography coupled with sequential mass spectrometry. Sample collections were carried out in the rainy and dry periods. The physical-chemical characteristics analyzed were apparent color, turbidity, conductivity and pH. For microbiological characterization, total coliforms and *Escherichia coli* were quantified. The impact of contaminants was assessed based on an acute toxicity test, by collecting data in the scientific literature on sublethal effects for aquatic organisms and by assessing risk, carried out according to the calculation of the risk quotient. The analytical method proved to be adequate in its figures of merit for the analysis of contaminants. Carbamazepine, fluoxetine, venlafaxine and caffeine, present in raw water, were removed by water treatment. The physical-chemical and microbiological characteristics of raw and treated water were in line with the values established by Conama Resolution nº 357 and Consolidation Ordinance nº 5, respectively. The compounds identified in this study can cause damage to non-target organisms and risk to the aquatic environment.

Descriptors: Pharmaceuticals; Caffeine; Water; Water Supply; *Escherichia coli*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3.1 CONTAMINANTES EMERGENTES.....	22
3.1.1 Contaminantes Seleccionados para o Estudo	23
3.1.1.1 Fármacos.....	23
Classes de Fármacos Seleccionados.....	25
a. Analgésicos e Antitérmicos.....	25
a.1 Ibuprofeno.....	26
a.2 Paracetamol.....	27
b. Anti-hipertensivos e Antidislipídicos.....	29
b.1 Atenolol.....	30
b.2 Sinvastatina.....	32
c. Psicofármacos.....	34
c.1 Carbamazepina.....	37
c.2 Clonazepam.....	39
c.3 Fluoxetina.....	41
c.4 Haloperidol.....	44
c.5 Venlafaxina.....	46
3.1.1.2 Cafeína.....	48
3.2 OCORRÊNCIA DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA NO MEIO AQUÁTICO.....	52
3.3 EFEITOS DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA NO MEIO AQUÁTICO...	59
3.3.1 Ecotoxicologia Aquática.....	63
3.3.1.1 Organismos Bioindicadores.....	66
a. <i>Daphnia magna</i>	66
3.3.2 Avaliação de Risco Ambiental.....	67

3.4	ÁGUA E SANEAMENTO BÁSICO.....	69
3.4.1	Tratamento de Água.....	70
3.4.2	Indicadores de Qualidade da Água.....	73
3.4.3	Aspectos Legais.....	74
3.5	TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM	77
3.6	METODOLOGIAS PARA QUANTIFICAÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM ÁGUA.....	78
3.6.1	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa.....	78
3.6.2	Extração em Fase Sólida.....	81
3.6.3	Validação de Métodos Analíticos.....	82
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	85
4.1	ÁREA DE ESTUDO.....	85
4.1.1	Local de Estudo.....	91
4.1.1.1	Sistema de Tratamento e Abastecimento de Água de Jaboticabal.....	92
4.2	AMOSTRAGEM.....	94
4.3	ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS.....	95
4.3.1	Lavagem e Descontaminação de Vidrarias.....	96
4.3.2	Coleta, Transporte e Armazenamento das Amostras.....	96
4.3.3	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas.....	98
4.3.4	Compostos Químicos Utilizados para as Análises Cromatográficas..	99
4.3.5	Preparo das Soluções Estoque e de Trabalho.....	99
4.3.6	Preparo das Amostras.....	99
4.3.7	Condições do Espectrômetro de Massas.....	102
4.3.8	Otimização Cromatográfica.....	105
4.3.9	Validação do Método Analítico.....	105
4.4	ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS E MICROBIOLÓGICAS.....	106
4.4.1	Análises Microbiológicas.....	106
4.4.1.1	Preparo de Vidrarias.....	106
4.4.1.2	Coleta e Transporte das Amostras.....	107
4.4.1.3	Análise das Amostras.....	108
4.4.2	Análises Físico-Químicas.....	109
4.5	ENSAIOS ECOTOXICOLÓGICOS.....	109

4.5.1 Cultivo de <i>Daphnia magna</i> (Straus, 1820; Crustacea, Cladocera).....	110
4.5.1.2 Ensaios de Toxicidade Aguda.....	111
4.5.2 Efeitos Subletais.....	113
4.5.3 Avaliação de Risco Ambiental.....	113
4.6 DESTINO DOS RESÍDUOS GERADOS PELA PESQUISA.....	114
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	115
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	116
5.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL (LC/MS/MS).....	116
5.1.1. Seletividade.....	119
5.1.2. Linearidade.....	120
5.1.3 Precisão e Exatidão.....	125
5.2 DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA.....	128
5.2.1. Compostos não Quantificados.....	129
5.2.2. Compostos Quantificados.....	130
5.2.3 Eficiência de Remoção dos Compostos Químicos pela ETA.....	137
5.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DAS AMOSTRAS.....	139
5.3.1. Caracterização Físico-Química.....	139
5.3.1.1 Características Físicas.....	139
5.3.1.2 Características Químicas.....	145
5.3.2 Caracterização Microbiológica.....	147
5.4 EFEITOS DOS CONTAMINANTES DETECTADOS A ORGANISMOS NÃO-ALVOS.....	151
5.4.1 Teste de Toxicidade Aguda com <i>Daphnia magna</i>	151
5.4.2 Efeitos Subletais.....	152
5.4.3. Avaliação de Risco Ambiental.....	158
6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	161
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	166
ANEXOS.....	199
Anexo 1 - Efeitos subletais da carbamazepina a diferentes organismos.....	199

Anexo 2 - Efeitos subletais da fluoxetina a diferentes organismos.....	202
Anexo 3 - Efeitos subletais da venlafaxina a diferentes organismos.....	206
Anexo 4 - Efeitos subletais da cafeína a diferentes organismos.....	208
CURRÍCULO LATTES - Ana Carla Coleone de Carvalho.....	210
CURRÍCULO LATTES - Wanderley da Silva Paganini.....	211

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físico-químicas do ibuprofeno.	27
Tabela 2 - Características físico-químicas do paracetamol.	29
Tabela 3 - Características físico-químicas do atenolol.	31
Tabela 4 - Características físico-químicas da sinvastatina.	34
Tabela 5 - Características físico-químicas da carbamazepina.	38
Tabela 6 - Características físico-químicas do clonazepam.	41
Tabela 7 - Características físico-químicas da fluoxetina.	43
Tabela 8 - Características físico-químicas do haloperidol.	46
Tabela 9 - Características físico-químicas da venlafaxina.	48
Tabela 10 - Características físico-químicas da cafeína.	51
Tabela 11 - Ocorrência dos fármacos e da cafeína no meio hídrico.	58
Tabela 12 - Parâmetros otimizados para análise dos fármacos por LC-ESI-QTRAP TM /MS no modo de ionização ESI+, usando o modo de aquisição SRM.	104
Tabela 13 - Dados das curvas analíticas.	120
Tabela 14 - Valores de precisão obtidos para o método SPE em cada ponto da curva analítica dos fármacos.	125
Tabela 15 - Valores de recuperação dos compostos em água bruta.	126
Tabela 16 - Valores de precisão obtidos após a SPE e fortificação.	127
Tabela 17 - Concentrações dos fármacos e da cafeína obtidas nas amostras de água bruta.	128
Tabela 18 - Faixa de ocorrência dos fármacos carbamazepina, fluoxetina, venlafaxina e da cafeína em águas superficiais conforme descrições na literatura científica.	133
Tabela 19 - Valores médios da cor aparente e da turbidez mensurados no período chuvoso e seco.	142
Tabela 20 - Valores utilizados para cálculo da estimativa do risco ambiental para fármacos e cafeína.	158

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do ibuprofeno.	26
Figura 2 - Estrutura molecular do paracetamol.	28
Figura 3 - Estrutura molecular do atenol.	31
Figura 4 - Estrutura molecular da sinvastatina.	32
Figura 5 - Quantidade de psicotrópicos comercializados no Brasil e suas classes terapêuticas.	35
Figura 6 - Estrutura molecular da carbamazepina.	37
Figura 7 - Estrutura molecular do clonazepam.	39
Figura 8 - Estrutura molecular da fluoxetina.	42
Figura 9 - Estrutura molecular do haloperidol.	44
Figura 10 - Estrutura molecular da venlafaxina.	47
Figura 11 - Estrutura molecular da cafeína.	49
Figura 12 - Distribuição da ingestão mundial de cafeína em mg/pessoa/dia.	50
Figura 13 - Número de compostos farmacêuticos já detectados em águas superficiais, subterrâneas ou água da torneira/potável.	52
Figura 14 - Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.	53
Figura 15 - Número total de psicotrópicos e de seus correspondentes estudos ecotoxicológicos.	65
Figura 16 - <i>Daphnia magna</i> adulta (A) e um neonato (B).	67
Figura 17 - Cobertura do Saneamento (%) em nível mundial e regional.	69
Figura 18 - Esquema de um sistema de abastecimento de água.	72
Figura 19 - Componentes de um espectrômetro de massa.	79
Figura 20 - Esquema da análise por espectrometria de massa.	80
Figura 21 - Etapas da SPE.	82
Figura 22 - 9ª Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI 9 - Mogi Guaçu).	86
Figura 23 - Municípios com áreas contidas na Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu.	87
Figura 24 - Localização da microbacia hidrográfica do Córrego Rico.	88

Figura 25 – Uso e ocupação do solo na microbacia hidrográfica do Córrego Rico.	90
Figura 26 - Localização da captação de água no Córrego Rico.	91
Figura 27 - Captação da água do Córrego Rico.	92
Figura 28 - Entrada da água bruta na Estação de Tratamento.	93
Figura 29 - Torneiras utilizadas para as coletas das amostras de água.	94
Figura 30 - Dados de precipitação desde 1971 captados pela Estação Agroclimatológica da UNESP de Jaboticabal.	95
Figura 31 - Eluição das amostras.	100
Figura 32 - Secagem das amostras com nitrogênio.	101
Figura 33 - Fluxograma das etapas analíticas para determinação dos fármacos e cafeína nas amostras de água.	102
Figura 34 - Amostras negativas e positivas para coliformes totais (A) e contagem de <i>E.coli</i> (B).	108
Figura 35 - Cultivo de <i>Daphnia magna</i> .	110
Figura 36 - Carta controle para <i>Daphnia magna</i> com NaCl.	111
Figura 37 - TIC da solução de fármacos analisados conforme metodologia cromatográfica.	116
Figura 38 - XIC da solução de fármacos dispersos a concentração de 50 µg/L (em preto SRM1 e em vermelho SRM2).	117
Figura 39 - Cromatograma de íons totais das duas transições de SRM monitoradas para cada fármaco obtido a partir da extração de água tratada, isenta dos mesmos.	119
Figura 40 - Curva de calibração da cafeína em água tratada (1 – 200 µg/L).	121
Figura 41 - Curva de calibração da cafeína em água bruta (1 – 200 µg/L).	121
Figura 42 - Curva de calibração da carbamazepina em água tratada (1 – 200 µg/L).	122
Figura 43 - Curva de calibração da carbamazepina em água bruta (1 – 200 µg/L).	122
Figura 44 - Curva de calibração da fluoxetina em água tratada (1 – 200 µg/L).	123
Figura 45 - Curva de calibração da fluoxetina em água bruta (3 – 200 µg/L).	123
Figura 46 - Curva de calibração da venlafaxina em água tratada (3 – 200 µg/L).	124
Figura 47 - Curva de calibração da venlafaxina em água bruta (1 – 200 µg/L).	124
Figura 48 - Precipitação total (A) e número de dias com chuva (B) na cidade de Jaboticabal – Média histórica e no ano de 2019.	131

Figura 49 - Cor aparente das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.	140
Figura 50 - Cor aparente das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.	140
Figura 51 - Turbidez das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.	141
Figura 52 - Turbidez das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.	141
Figura 53 - Condutividade das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.	143
Figura 54 - Condutividade das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.	144
Figura 55 - pH das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.	145
Figura 56 - pH das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.	146
Figura 57 - NMP de <i>E.coli</i> ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período chuvoso.	147
Figura 58 - NMP de coliformes totais ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período de seca.	148
Figura 59 - NMP de <i>E.coli</i> ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período de seca.	148
Figura 60 - Amostras de água tratada (A) e água bruta (B).	151
Figura 61 – Curva dose-resposta indicando o efeito hormese.	155

SIGLAS UTILIZADAS

ABNT -	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACN -	Acetonitrila
ADT -	Antidepressivos Tricíclicos
AINE -	Anti-Inflamatórios não Esteroidais
ANA -	Agência Nacional de Águas
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDZ -	Benzodiazepínico
C18 -	Octadecilsilano
CAF -	Cafeína
CAM -	Concentração Ambiental Medida
CAPS -	Centro de Atenção Psicossocial
CBZ -	Carbamazepina
CE -	Contaminante Emergente
CE(I)50 -	Concentração Efetiva Inicial Mediana
CE50 -	Concentração Efetiva Mediana
CENO -	Concentração de Efeito Não Observado
CETESB -	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CL50 -	Concentração Letal Mediana
CLAE -	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CONAMA -	Conselho Nacional do Meio Ambiente
COX -	Enzima Ciclo-Oxigenase
CPENO -	Concentração Predita de Efeito Não Observado
CV -	Coeficiente de Variação

DCV -	Doença Cardiovascular
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
DP -	Desvio Padrão
DPR -	Desvio Padrão Relativo
EM -	Espectrometria de Massa
EMEA -	European Medicines Agency
EPA -	Environmental Protection Agency
ETA -	Estação de Tratamento de Água
ETE -	Estação de Tratamento de Esgoto
FDA -	Food and Drug Administration
FI -	Fator de Incerteza
FLU -	Fluoxetina
FUNASA -	Fundação Nacional de Saúde
HPLC -	High Performance Liquid Chromatography
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMAO -	Inibidor da MAO
INMETRO -	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IPEA -	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
ISRS -	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
ISRSN -	Inibidor Seletivo de Recaptação da Serotonina e Noradrenalina
Koc -	Coeficiente de Adsorção
Kow -	Coeficiente de Partição Octanol/Água
LC/MS/MS -	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas Sequencial
LD -	Limite de Detecção
LQ -	Limite de Quantificação
m/z -	Relação massa/carga

MAO -	Enzima Monoaminoxidase
MS -	Ministério da Saúde
NBR -	Normas Brasileiras
NMP -	Número Mais Provável
OECD -	Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento
OMS -	Organização Mundial da Saúde
OPAS -	Organização Pan Americana da Saúde
pH -	Potencial Hidrogeniônico
pKa -	Constante de Dissociação
POU -	Point-of-Use Technologies
PROSAB -	Programa de Pesquisas em Saneamento Básico
PT -	Produto de Transformação
QR -	Quociente de Risco
RNA -	Ácido Ribonucleico
SAAE -	Serviço Autônomo de Água e Esgoto
SINITOX -	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SNC -	Sistema Nervoso Central
SPE -	Extração em Fase Sólida
SRM -	Multiple Reaction Selected
SUS -	Sistema Único de Saúde
TIC -	Total Ion Chromatogram
UNESCO -	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura
UV -	Ultravioleta
VEM -	Venlafaxina
VMP	Valor Máximo Permitido
XIC -	Extracted Ion Chromatogram

WHO - World Health Organization

1 INTRODUÇÃO

A contaminação de todos os compartimentos ambientais por contaminantes emergentes, sejam eles de origem natural ou antropogênica, é um dos grandes problemas ambientais deste século, principalmente porque a dinâmica deles no meio, bem como seus efeitos aos organismos expostos, não são totalmente conhecidos e, dessa forma, são na sua maioria, não regulamentados (MONTAGNER et al., 2017; MAULVAULT et al., 2018).

Devido ao intensivo e contínuo consumo mundial, os fármacos ganham um destaque nesse grupo. Após a administração, uma parcela deles é excretada de forma inalterada nas fezes e urina, juntos aos seus metabólitos que, somados a outras frações de fármacos oriundos, por exemplo, do descarte inapropriado pela população, seguem para as estações de tratamento de esgoto (SEHONOVA et al., 2019).

Encontrados nas mais diversas matrizes aquáticas de todo o mundo, como águas superficiais e até na água potável, geralmente em baixas concentrações (ng/L a µg/L), a presença dos fármacos demonstra que as Estações de Tratamento de Esgoto e, algumas vezes, mesmo as Estações de Tratamento de Água, não são completamente eficazes no processo de remoção desses compostos (LOPES et al., 2010; GUEDES, 2017; YANG et al.; 2017; REICHERT, 2018).

Ainda, em locais onde o saneamento básico é precário, a presença deles pode ser explicada pela liberação do aporte de esgoto sem tratamento diretamente nos corpos d'água, dentre outras vias.

Quando presentes no ambiente, esses compostos apresentam biodegradabilidade de pequena a moderada, podem interagir com outras substâncias ali presentes, bioacumular, adsorver em sólidos, sofrer as ações sazonais e climatológicas e, dependendo do consumo pela população, ser constantemente detectados (BU et al., 2013; LIMA et al., 2017; HAN et al., 2019).

Dentre os grupos de fármacos que são frequentemente alvos de pesquisa estão os analgésicos e antitérmicos, os anti-hipertensivos e antidiabéticos, e os psicofármacos, que estão entre os fármacos mais prescritos e utilizados em todo o mundo atual, e com tendência de crescimento nos próximos anos (SEHONOVA et al., 2019; SILVA et al., 2020).

A cafeína, utilizada na indústria alimentícia e farmacêutica, também é alvo de pesquisa, pois mesmo não sendo um fármaco, de acordo com suas características de consumo e liberação,

é um excelente indicador de poluição (SANTOS, 2015). As características físico-químicas e microbiológicas da água também são ótimos indicadores de sua qualidade.

Por serem biologicamente ativos, capazes de atravessar facilmente membranas biológicas e com alta especificidade e eficácia para atingir células e tecidos, a presença desses contaminantes em corpos d'água pode desencadear efeitos indesejáveis em organismos não-alvos e na saúde humana, mesmo em concentrações muito baixas, como indicam vários estudos (LIMA et al., 2017; MARTIN et al., 2017; MELVIN, 2017; MAULVAULT et al., 2018; SEHONOVA et al., 2018). Um destaque especial se dá aos fármacos psicotrópicos, que podem apresentar risco particularmente alto à biota aquática (BRODIN et al., 2013).

Somente nos últimos anos que a dinâmica dos contaminantes emergentes pôde ser mais bem compreendida, graças ao surgimento de técnicas especiais de análise, como a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao espectrômetro de massas, que possibilitou a detecção e quantificação dos compostos presentes em baixas concentrações em matrizes complexas (ng/L) (FORTUNATO, 2014; SANTOS, 2015).

Desde então, inúmeros fármacos já foram detectados nos mais diversos compartimentos ambientais e muitos pesquisadores alertam para os possíveis riscos que tal exposição pode ocasionar aos organismos e ao ecossistema, mesmo em níveis muito baixos.

Dessa forma, o estudo da presença desses contaminantes em recursos hídricos utilizados como fontes de água para abastecimento e na água tratada é de extrema importância, assim como o entendimento dos possíveis efeitos dessa ocorrência e de seus riscos ao meio ambiente e à saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi identificar a presença dos fármacos ibuprofeno, paracetamol, atenolol, sinvastatina, carbamazepina, clonazepam, fluoxetina, haloperidol e venlafaxina, bem como de cafeína, em água bruta e verificar a eficiência da remoção desses compostos por processo de tratamento convencional de água.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e validar um método analítico por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) para identificação e quantificação dos fármacos atenolol, carbamazepina, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, ibuprofeno, paracetamol, sinvastatina e venlafaxina e de cafeína em água bruta e em água tratada, após tratamento convencional.

- Caracterizar a água bruta e tratada de acordo com as características físico-químicas e microbiológicas e verificar a conformidade dessas águas com os padrões legais.

- Avaliar o impacto que a presença de resíduos dos compostos quantificados neste estudo pode ocasionar a organismos bioindicadores não-alvos, com base em teste de toxicidade aguda com *Daphnia magna*, de efeitos subletais descritos na literatura científica e do cálculo do risco ambiental que apresentam aos ecossistemas aquáticos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONTAMINANTES EMERGENTES

Os contaminantes emergentes (CE) englobam centenas de compostos detectados nos mais diversos compartimentos ambientais e que, após exposição aguda ou crônica, têm o potencial de causar efeitos adversos conhecidos ou suspeitos nos seres vivos (SILVA et al., 2011; CANELA et al., 2014; GEISSEN et al., 2015; MONTAGNER et al., 2017).

De acordo com GEISSEN et al. (2015), eles são divididos em mais de 20 classes relacionadas à sua origem e algumas das mais estudadas são as dos fármacos, produtos de higiene pessoal, drogas lícitas e ilícitas, e compostos de uso industrial (MONTAGNER et al., 2017; LLORCA et al., 2017).

Alguns destes contaminantes como, por exemplo, determinados hormônios naturais e sintéticos são denominados interferentes endócrinos, ou seja, têm o potencial de interferir no sistema endócrino dos organismos (MONTAGNER, 2017).

A origem dos CEs pode ser tanto antrópica, provenientes de efluentes domésticos, hospitalares, industriais e de atividades agropecuárias, quanto natural, como aqueles oriundos de algumas espécies de plantas e alguns micro-organismos (CANELA et al., 2014; MONTAGNER et al., 2017).

Também podem ter sido inseridos no ambiente há pouco ou muito tempo, mas o reconhecimento de tal presença somente foi possível nos últimos anos, graças ao surgimento de novas técnicas mais sensíveis para análise de amostras ambientais (DAUGHTON, 2004; SOARES e LEÃO, 2015).

Eles não são comumente monitorados no ambiente, não são regulamentados ou o são parcialmente, mesmo nos países mais desenvolvidos. A concentração, o destino, o comportamento e os efeitos toxicológicos desses compostos ainda não são bem compreendidos, tornando-os um risco à saúde (GEISSEN et al., 2015; MONTAGNER et al., 2017; SOPHIA e LIMA, 2018). Além disso, no ambiente, as misturas desses contaminantes e seus metabólitos podem gerar impactos maiores do que os previstos com a presença das substâncias isoladas (BOXALL, 2012).

No Brasil, como afirmam MONTAGNER et al. (2017), os primeiros estudos relacionados a contaminantes emergentes foram realizados em 1995 e desde então muitos pesquisadores investigam a presença desses compostos em diferentes matrizes.

A realização de estudos em diversas áreas envolvendo os contaminantes emergentes é muito importante para que ocorram futuros monitoramentos e regulamentações pelos órgãos competentes e prevenção de danos às gerações futuras (MONTAGNER et al., 2017).

3.1.1 Contaminantes Seleccionados para o Estudo

3.1.1.1 Fármacos

Os fármacos são um grupo grande e diversificado de estruturas químicas definidas, amplamente utilizados em todo o mundo, e são destinados a curar, prevenir e tratar doenças, bem como melhorar a saúde do organismo receptor (PETROVIC e BARCELÓ, 2007; OGA et al., 2008; CALISTO e ESTEVES, 2009; SILVA et al., 2011).

Esses compostos atravessam as membranas celulares, provocam efeitos fisiológicos em benefício dos organismos receptores, e são relativamente persistentes, a fim de não serem inativados antes do efeito terapêutico (SANDERSON et al., 2003; OGA et al. 2008; CALISTO e ESTEVES, 2009).

Outros termos também são encontrados na literatura científica descrevendo essa classe de compostos, como drogas e medicamentos, termos descritos na Lei 5991 de 1973 (Ref lei 5991, 1973). Neste trabalho adotou-se majoritariamente o termo fármaco.

O mercado farmacêutico é um dos mais lucrativos do mundo (BOTELHO et al.; 2018). A compra desses compostos representa também um dos maiores gastos para os sistemas públicos de saúde, que cresce ao longo dos anos, principalmente com o aumento da expectativa de vida da população (LUZ et al., 2017).

A previsão da movimentação com o comércio de fármacos, no Brasil, em 2013, era de R\$ 70 bilhões. A região de maior potencial de consumo pela população é o Sudeste, com um gasto de R\$ 37 bilhões, seguida pelas regiões Sul e Nordeste (GUEDES, 2017).

De acordo com dados do IPEA (VIEIRA, 2018), o gasto do SUS com medicamentos foi de cerca de R\$ 20 bilhões em 2015 e R\$ 18,6 bilhões em 2016, ano em que o Brasil alcançou a 8ª posição no ranking do mercado mundial de medicamentos (REIS et al., 2019). Calcula-se que, em 2021, o gasto global com os fármacos será de 1,5 trilhão de dólares, valor que será variável entre os diferentes países (REIS et al., 2019).

Atualmente, na Europa, cerca de 4000 diferentes ingredientes farmacêuticos estão disponíveis para consumo humano e esse número aumenta ao longo dos anos, já que novos compostos também vão sendo lançados no mercado (PATROLECCO et al., 2015).

Além da grande quantidade da carga utilizada de fármacos e o alto custo anual a eles dispensado, o uso inadequado de medicamentos é atualmente um grande problema de Saúde Pública (ANVISA, 2006). Segundo AQUINO (2008), cerca de 35% dos medicamentos adquiridos neste país destinam-se à automedicação, prática também recorrente em todo o mundo.

Um fator preocupante é a possibilidade de efeitos colaterais adquiridos com essa prática. No Brasil, por exemplo, os medicamentos foram os agentes que mais causaram intoxicação humana e animal no ano de 2016 e ficaram em segundo lugar no número de óbitos (SINITOX, 2016).

O meio ambiente também sofre as consequências deste alto consumo, já que os fármacos e seus metabólitos também podem tê-lo como destino a partir de efluentes e lodos de esgotos. Dessa forma, o estudo da possível presença e os impactos que esses compostos podem causar à saúde, assim como a frágil regulamentação que os envolve em relação à presença no meio ambiente, em especial nos meios hídricos, os tornaram alvos de grande interesse de pesquisa nos últimos anos.

Classes de Fármacos Seleccionados

Os fármacos são consumidos para múltiplos fins e podem ser classificados em várias categorias de acordo com seus efeitos fisiológicos específicos (REIS et al., 2019). Os compostos seleccionados para este estudo são representativos das seguintes classes: analgésicos e antitérmicos (antipiréticos); anti-hipertensivos e antilipídêmicos e psicofármacos (psicotrópicos).

A seleção foi feita com base na compilação de alguns critérios, como taxa de uso pela população, doses terapêuticas altas, baixa taxa de metabolização, histórico de detecção em águas superficiais e águas potáveis tratadas por Estações de Tratamento de Água (ETAs), além de pesquisas anteriores realizadas pelo Núcleo de Pesquisa Meio Ambiente e Saúde Pública, grupo de pesquisa da Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

Ainda, a maioria dos fármacos escolhidos fazem parte da lista de medicamentos essenciais descritos pela Organização Mundial da Saúde, sendo considerados os mais eficazes, seguros, e com boa relação custo-eficácia para o sistema básico de saúde (BRASIL, 2018).

a. Analgésicos e Antitérmicos

De acordo com a OPAS (2018a), os antitérmicos, ou antipiréticos, são utilizados para redução da febre e os analgésicos aliviam as dores causadas, por exemplo, por artrite, cirurgias, cólicas menstruais, dores de cabeça, de dentes, musculares, lesões, etc.

Este grupo de fármacos é vastamente utilizado em todo o mundo. O ibuprofeno e o paracetamol são de uso corrente no Brasil e estão entre os 8 medicamentos mais usados por automedicação, somados à cafeína, que compõe muitas formulações (WANNMACHER, 2010; ARRAIS et al., 2016).

a.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno (Figura 1) é derivado do ácido propiônico e tem ação analgésica, antipirética e também anti-inflamatória (PAÍGA et al., 2013; FORTUNATO, 2014).

Figura 1 - Estrutura molecular do ibuprofeno.

Extraído de: SANTOS, 2015

Seu modo de ação ocorre por inibição não seletiva das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2), envolvidas na síntese de prostaglandinas, compostos fundamentais na produção de dor, febre e inflamação (MURI et al., 2009; BUSHRA e ASLAM, 2010)

Ele pertence ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), foi introduzido na terapêutica em 1969 e hoje é um dos AINEs mais utilizados em todo o mundo (GUEDES, 2017; SONDERGAARD et al., 2017).

A administração ocorre principalmente por via oral, e a dose habitual é de cerca de 400 a 800 mg, ingerida três vezes ao dia (GUEDES, 2017).

O ibuprofeno começa a agir no organismo cerca de 30 minutos após a sua administração, tem um pico de concentração no plasma depois de 1,2-2,1 h e sua completa eliminação ocorre em 24 h. Apesar de sofrer uma grande metabolização no fígado com a formação de dois metabólitos inativos, cerca de 1-10% do fármaco ingerido é excretado pela urina na forma original (GUEDES, 2017; FORTUNATO, 2014; SANTOS, 2015; PASQUINI, 2018).

No mercado brasileiro existem diversos fármacos contendo ibuprofeno, como Advil®, Buscofem®, Doraliv®, Ibupril®, Vantil®, dentre outros genéricos (ANVISA, 2019).

As propriedades físico-químicas dos compostos são imprescindíveis para que se possa compreender o comportamento deles no meio ambiente. Sendo assim, algumas das características físico-químicas do ibuprofeno são descritas na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Características físico-químicas do ibuprofeno.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry ($\text{atm}^{-\text{cu}} \text{ m/mol}$)	$1,50 \times 10^{-7}$	GUEDES, 2017
Koc	3.400	GUEDES, 2017
log Kow	3,97	FORTUNATO, 2014
Peso molecular (g/mol)	206,27	PASQUINI, 2018
pKa (25 °C)	4,91/5,20	PUBCHEM, 2019
Pressão de vapor (mm Hg)	$4,74 \times 10^{-5}$	GUEDES, 2017
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	21,00	FORTUNATO, 2014
Meia vida em água	20,00 d	PUBCHEM, 2019

De acordo com os valores de Koc, log Kow e da baixa solubilidade, o ibuprofeno tende a ficar adsorvido em sólidos e sedimentos em suspensão. A volatilização na superfície da água não é esperada, com base nos valores da pressão de vapor e da constante de Henry. Sua bioconcentração em organismos aquáticos também é baixa (PUBCHEM, 2019).

a.2 Paracetamol

O paracetamol (Figura 2) é utilizado desde 1878 como medicamento, mas foi aprovado para uso pela Food and Drug Administration (FDA) somente em 1951 e comercializado na América após 1955 (GUEDES, 2017; MÜHLBAUER, 2016). A partir de então é vastamente utilizado no mundo todo, sendo o fármaco desta categoria mais usado na Europa e nos Estados Unidos (AGHABABIAN, 2010). No Reino Unido aproximadamente 3,2 milhões de comprimidos de paracetamol são consumidos todos os anos (BORGES et al.; 2018).

Figura 2 - Estrutura molecular do paracetamol.

Extraído de: BORGES et al., 2018

De acordo com BORGES et al. (2018), o paracetamol, denominado também como acetaminofeno ou N-acetilparaminofenol, é um fármaco com efeito analgésico, que alivia dores fracas a moderadas, e antipirético, utilizado, por exemplo, no combate a dores oriundas de resfriados, febre, dor de cabeça, cólicas menstruais, etc. Ele não possui propriedades anti-inflamatórias, como o ibuprofeno, devido a determinadas cicloxigenases nas quais atua (MANGUS e MILLER, 2005; VIEIRA e FRANÇA, 2015).

A ação deste composto, embora não totalmente compreendida, deve-se ao bloqueio da formação e da liberação de prostaglandinas após inibição das cicloxigenases, principalmente no sistema nervoso central (VIEIRA e FRANÇA, 2015; BORGES et al., 2018). Também pode estar conectada a algumas vias serotoninérgicas do sistema nervoso central e inibição da síntese de óxido nítrico (GUEDES, 2017).

De acordo com GUEDES (2017), a dose do medicamento para um adulto pode variar de 500 mg a 4000 mg por dia, enquanto para crianças não pode ultrapassar 75 mg/kg/dia (MÜHLBAUER, 2016). Porém, é um medicamento de venda livre nas farmácias e a automedicação é frequente - isso pode levar à extrapolação da dose máxima que pode ser ingerida, o que pode gerar danos ao organismo, como insuficiência hepática aguda (MÜHLBAUER, 2016).

Após a ingestão, o paracetamol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. Em cerca de 1 h e meia ele atinge seu pico de concentração no plasma, tem sua meia vida em até 2,5 h e após 24 h já é eliminado completamente. O composto sofre metabolização hepática e cerca de 4% ainda é eliminado pela urina na forma inalterada (FORTUNATO, 2014; BORGES et al., 2018).

No Brasil existem diversos medicamentos contendo somente paracetamol ou o mesmo associado a outros compostos, como Benegrip®, Cimegripe®, Coristina®, Dorilax®, Fluviral®, Naldecon®, Multigrip®, dentre outros, e estão disponíveis em variadas formas, como comprimidos, xarope e até supositórios (GUEDES, 2017; ANVISA, 2019).

Suas características físico-químicas são apresentadas na Tabela 2:

Tabela 2 - Características físico-químicas do paracetamol.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	8,93 x 10 ⁻¹⁰	DAUBERT e DANNER, 1989
Koc	21,00	PUBCHEM, 2019
log Kow	0,46	PUBCHEM, 2019
Peso molecular (g/mol)	151,16	BORGES et al., 2018
pKa (25 °C)	9,51	BORGES et al., 2018
Pressão de vapor (mm Hg)	6,29 x 10 ⁻⁵	DAUBERT e DANNER, 1989
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	14000	PUBCHEM, 2019

Assim como seus metabólicos, o paracetamol é hidrofílico. Com base em seus valores de Koc e Kow, ele não deve adsorver em sedimentos e sólidos suspensos na água. Conforme a constante de Henry e a pressão de vapor, a volatilização na superfície aquosa também não é esperada (PUBCHEM, 2019). De acordo com suas características, devem ser encontradas maiores concentrações do composto na fase líquida e o seu potencial de bioconcentração em organismos aquáticos é baixo (SANTOS, 2015; PUBCHEM, 2019).

b. Anti-hipertensivos e Antidislipidêmicos

Conforme TANG et al. (2015), as doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de mortes na Terra e estão ligadas diretamente com a dislipidemia, ou seja, distúrbios nos níveis de lipoproteínas no sangue (ALVES et al., 2016; SOUZA et al., 2019).

Nos últimos 15 anos, a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral foram os principais causadores de mortes em todo o mundo; somente no ano de 2016 eles foram responsáveis por 15,2 milhões de óbitos (OPAS, 2018b). No Brasil, a doença isquêmica do coração e a cerebrovascular também foram as principais doenças que causaram mortes de 1990 a 2017 (BRASIL, 2019).

As DCVs alcançaram tais níveis de mortalidade devido principalmente às mudanças menos saudáveis na dieta e no estilo de vida da população ocorridas nos últimos anos (DEVALAPALLI et al., 2017).

Em estudo realizado por GOULART et al. (2019) no Mato Grosso, a classe de fármacos que atuam no aparelho cardiovascular foi a mais consumida pela população alvo da pesquisa, correspondendo a 42,2% do total de consumo, seguida pelos medicamentos que atuam no sistema nervoso. Resultados semelhantes também são descritos por BERTOLDI et al. (2016).

b.1 Atenolol

O atenolol (Figura 3) é um anti-hipertensivo bloqueador dos receptores adrenérgicos do tipo beta - β_1 seletivo, que reduz os impulsos nervosos que passam pelo coração. Também bloqueia os impulsos causadores de arritmia (antiarrítmico) e é usado no tratamento de angina e infarto agudo do miocárdio, dentre outras doenças (CALBERG et al., 2004; REDDY et al., 2013; OKADA et al., 2017; KHAN e MAHMOOD, 2019).

Figura 3 - Estrutura molecular do atenolol.

Extraído de: REDDY et al., 2013

O atenolol é hidrossolúvel e, após a administração, é absorvido pelo trato gastrointestinal (BOSCO e BRAZ, 2001). Seu pico no plasma é de cerca de 2-4 h após ingestão oral, e grande parcela do fármaco não é metabolizada, sendo eliminada de forma inalterada na urina (REDDY et al., 2013; KHAN e MAHMOOD, 2019).

A dose terapêutica oral desse composto varia de 50 a 200 mg/dia (GUEDES, 2017). No Brasil existem diversos medicamentos contendo atenolol, como Angipress®, Atenoclor®, Ateneum®, Telol®, Tenolon® e outros genéricos (ANVISA, 2019).

Suas características físico-químicas são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características físico-químicas do atenolol.

Propriedades	Valores	Referência
Koc	148,00	REDDY et al., 2013
log Kow	0,23	REDDY et al., 2013
Peso molecular (g/mol)	266,34	PUBCHEM, 2019
pKa (25 °C)	9,60	REDDY et al., 2013
Solubilidade em água (mg/mL) (25 °C)	0,30	REDDY et al., 2013

Ele é hidrofílico (KHAN e MAHMOOD, 2019) e conforme as características apresentadas na tabela acima, o atenolol não deve bioacumular nos organismos. Tem baixa

afinidade com os sedimentos (baixo K_{ow}), mas moderada tendência de adsorver em lodo (K_{oc}) (GUEDES, 2017).

b.2 Sinvastatina

A sinvastatina (Figura 4) é uma estatina que inibe a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, que é essencial no caminho biossintético do colesterol no fígado, e bloqueia a produção de colesterol, sendo comumente indicada no tratamento da hipercolesterolemia (VIEIRA et al., 2017; YAMANAKA et al., 2018).

Figura 4 - Estrutura molecular da sinvastatina.

Extraído de: EGOM E HAFEEZ, 2016

Este antidislipidêmico também é descrito como eficaz no tratamento da osteoporose e na cicatrização de fraturas, e tem várias outras ações farmacológicas protetivas que podem auxiliar no tratamento de doenças crônicas das vias aéreas (TULBAH et al., 2016; MOSHIRI et al., 2019). Além disso, há evidências de que a sinvastatina tenha ação anti-inflamatória, além de gerar aumento do crescimento de neuritos e até ajudar no aumento da memória (MÉTAIS et al., 2015).

O grupo das estatinas é o mais utilizado para combate aos altos níveis de colesterol. Em sua máxima dose diária recomendada de 80 mg, a sinvastatina reduz o LDL, do inglês Low

Density Lipoproteins ou lipoproteínas de baixa densidade, aumenta levemente o HDL, do inglês High Density Lipoprotein ou lipoproteínas de alta densidade, além de promover a redução de VLDL, do inglês Very Low Density Lipoprotein ou lipoproteína de muito baixa densidade, triglicérides e apolipoproteína B (GUEDES, 2017; COSTA et al., 2018).

A sinvastatina é normalmente o primeiro fármaco de escolha em sua categoria e é ingerida em forma inativa, que após metabolização origina a forma ativa, responsável pelo efeito terapêutico (COSTA et al., 2018). Ela é predominantemente metabolizada pela isoenzima CYP3A4 (EGOM e HAFEEZ, 2016)

De acordo com COSTA et al. (2018) ela tem um curto tempo de meia vida no organismo e a parcela que não é metabolizada é excretada na forma inalterada pelas fezes e pela urina (GUEDES, 2017).

Este fármaco é um dos mais prescritos e utilizados do seu grupo. Na Suécia, por exemplo, aproximadamente 50.000 indivíduos (428 a cada 100.000) são tratados com sinvastatina em combinação com a varfarina (ANDERSSON et al., 2019).

Um estudo realizado em Santa Catarina entre 2011 e 2015 com pacientes com doença aterosclerótica mostrou que 92,6% deles utilizavam estatinas, sendo que a mais utilizada era preponderantemente a sinvastatina (dose de $36,7 \pm 7,9$ mg) (ALVES et al., 2016). De acordo com RAMOS et al. (2016), a sinvastatina é o terceiro medicamento de uso crônico mais referido por idosos no Brasil.

Em um outro estudo realizado no município de São José do Inhacorá/RS, entre 2013 e 2014, observou-se que a classe de medicamentos para o sistema vascular também era a mais utilizada pelos indivíduos. A sinvastina foi o segundo fármaco mais utilizado junto ao clonazepan (19,3%) (SCHENKEL e COLET, 2016).

No Brasil ela é comercializada com diversos nomes, como Clifar®, Lipistatina®, Menocol®, Sinstiphar®, Sinvalip®, dentre outros (ANVISA, 2019).

Suas características físico-químicas são apresentadas na Tabela 4:

Tabela 4 - Características físico-químicas da sinvastatina.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	2,80 x 10 ⁻¹⁰	GUEDES, 2017
Koc	8.400	GUEDES, 2017
log Kow	4,68	AL-QAIM et al., 2014
Peso molecular (g/mol)	418,60	PUBCHEM, 2019
pKa (25 °C)	4,21	HRYSYK et al., 2017
Pressão de vapor (mm Hg) (25 °C)	4,23 x 10 ⁻¹²	PUBCHEM, 2019
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	0,76/3 x 10 ⁻²	GUEDES, 2017; PUBCHEM, 2019

De acordo com seus valores de Koc e log Kow, bem como a baixa solubilidade em água, a sinvastatina tem a tendência em adsorver nos sedimentos e sólidos em suspensão. Com base na constante de Henry, a volatilização na superfície também não é esperada. Já seu potencial de bioconcentração em organismos aquáticos é alta (PUBCHEM, 2019).

c. Psicofármacos

Como já descrito anteriormente, os fármacos têm sido utilizados em quantidades significantes no mundo, e o grupo dos psicotrópicos (ou psicofármacos), destaca-se pela frequência de prescrição, e pelo aumento do uso nos últimos anos (SCHULTZ e FURLONG, 2008; SILVA et al., 2011; FREDERICO, 2016; BOGER et al., 2017). Com a atual importância, esse também é o grupo com maior número de compostos analisados neste estudo.

Os psicofármacos são compostos que interferem nas funções do sistema nervoso central (SNC), e alteram as funções psicológicas, ou seja, afetam a mente (ABREU et al., 2000; BOGER et al.; 2017; FRANSKOSVIK, 2018). Eles são utilizados no tratamento de diferentes tipos de transtornos mentais ou quadros psiquiátricos, como ansiedade, depressão, esquizofrenia, epilepsia, transtorno de humor, etc (FREDERICO, 2016; SANTOS e SILVEIRA, 2019).

A depressão e a ansiedade estão entre os transtornos mentais mais comuns, afetando cerca de 10% a 15% da população em algum período da vida (O'DONNELL e SHELTON, 2012; MONTEGGIA et al., 2014; MACELLARO et al, 2018; OPAS, 2019). Em 2004, a depressão foi a terceira principal causa da carga global de doenças. De acordo com a WHO (2017), cerca de 322 milhões de pessoas, ou 4,4% da população mundial, tinham depressão no ano de 2015. Em 2020, será a segunda principal causa de incapacidade mundial e a previsão é que até 2030 seja o maior contribuinte para a carga de doenças (WFMH, 2012).

Em 2008, 20,3% da estimativa de casos de doenças neuropsiquiátricas globais eram do Brasil (WHO, 2011). Neste país, transtornos de ansiedade afetam cerca de 9,3% da população e a depressão, 5,8%. De 2005 a 2015, o número de pacientes depressivos aumentou 18% (MACEDO et al., 2018).

Os medicamentos com ação no SNC são os que ocasionam o maior faturamento e contribuem com 14,3% da receita do setor (GUEDES, 2017). De 2005 a 2009 as vendas de antidepressivos aumentaram 44,8% no Brasil (WAGNER, 2015). De acordo com MOURA (2016), neste país, os ansiolíticos correspondem a 30% dos psicotrópicos autorizados para comercialização, seguidos dos antidepressivos, com 25% do total (Figura 5).

Figura 5 - Quantidade de psicotrópicos comercializados no Brasil e suas classes terapêuticas.

Extraído de: MOURA, 2016

Dessa forma, as doenças mentais são uma das maiores preocupações em Saúde Pública e uma prioridade global de saúde. Além disso, devido ao seu ônus econômico, também já são consideradas uma prioridade de desenvolvimento global (PAHO, 2018). Uma estimativa de 2010 previu que os custos globais com distúrbios mentais poderiam passar de 2,5 para 6,0 trilhões de dólares em 2030, superando os gastos somados com diabetes, doenças respiratórias e câncer (MACEDO et al., 2018).

Muitos pesquisadores no Brasil estudam a prevalência de pacientes com distúrbios mentais, constatando também um grande consumo de psicofármacos (FRANSKOSVIK et al., 2018; PADILHA et al., 2014; BEZERRA et al., 2017, MACELLARO et al., 2018; FÁVERO et al., 2017; TOLEDO e CHAVES, 2018; CAZAROTTI et al., 2019).

Em estudo realizado com frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial de Rolim de Moura/Rondônia, por exemplo, FRANSKOSVIK et al. (2018) observaram que a fluoxetina foi o segundo antidepressivo mais utilizado e o clonazepam ficou com o primeiro lugar entre os ansiolíticos. O neuroléptico mais usado foi o haloperidol e a carbamazepina apareceu dentre os anticonvulsivantes utilizados por homens.

Em Porto Alegre/RS, no ano de 2011, dentre 2839 receituários sujeitos a controle especial analisados em uma farmácia, a fluoxetina foi o fármaco mais prescrito (37%). A carbamazepina ocupou o terceiro lugar (28,3%) e o haloperidol ficou na quinta posição (23,1%) (PASQUALOTTO et al., 2018). Os autores ainda relatam que 73% das prescrições médicas proporcionavam algum tipo de interação de risco, como também indicam WORÓN et al. (2019).

Para prevenir a ocorrência de problemas de saúde, os psicofármacos precisam ter a venda controlada. De acordo com a Portaria 344/98 da Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), o clonazepam, pertencente ao grupo “B1”, necessita de receita azul tipo “B”. A fluoxetina, a venlafaxina, a carbamazepina e o haloperidol pertencem ao grupo “C1” e são classificados como substância sujeitas a receita médica com controle especial.

c.1 Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ; Figura 6) é um dos mais antigos antiepilépticos utilizados no mundo (GIERBOLINI et al., 2016). Além de controlar convulsões, também é indicada em algumas condições psiquiátricas, como certos tipos de depressão, transtorno do humor bipolar e no tratamento de agressividade (SILVA et al., 2018a; HAN et al., 2019; JUN et al., 2019). Ela também é aprovada pelo FDA, do inglês Food and Drug Administration, para combate de neuralgias trigeminal e glossofaríngea (AIYER et al., 2017).

Figura 6 - Estrutura molecular da carbamazepina.

Extraído de: GALIANA et al., 2017

Este fármaco é um pó cristalino branco (ou quase branco) e possui um núcleo de dibenzazepina com um substituinte 5-carboxamida. Ela é metabolizada predominantemente pelo citocromo CYP3A4 hepático e pelo CYP2C8 em um metabólito ativo, o epóxido de carbamazepina 10-11 (CBZ-E), que deve estar relacionado à toxicidade clínica ocasionada pela administração (PURANIK et al., 2013; GIERBOLINI et al., 2016).

Seu tempo de meia vida no organismo é de até 53 h e até 5% da quantidade administrada é eliminada inalterada pela urina (PRADO, 2018; FEKADU et al., 2019).

Seu modo de ação ocorre pela inibição do canal de sódio. Com isso, ela impede que o canal retorne à forma de repouso, que seria então suscetível a uma despolarização e subsequente disparo neuronal repetitivo (GIERBOLINI et al., 2016).

A eficácia da CBZ foi confirmada na década de 1960 e, a partir de então, foi lançada no mercado comercial (PINTO et al., 2014). A formulação pode ser de liberação imediata,

prolongada ou entérica, administrada por suspensão oral e comprimido, que é administrado duas a quatro vezes por dia (GIERBOLINI et al., 2016). Se administrada por via oral, ela é lentamente absorvida, necessitando-se de uma maior dose de uso (PINTO et al., 2014).

Quando usada como monoterapia, as doses prescritas da carbamazepina variam de 200 a 2000 mg/dia, levando em conta a variação interpessoal na resposta ao tratamento. Quando ocorre a polifarmácia, podem ocorrer algumas interações, como por exemplo, a redução da eficácia de outros psicofármacos (PURANIK et al., 2013).

Ela é amplamente utilizada em todo o mundo, sendo um dos agentes antiepilépticos mais frequentemente prescritos. Estima-se que seu consumo global seja de cerca de 1014 toneladas por ano (PURANIK et al., 2013; HAN et al., 2019).

Em estudos realizados no Brasil, a carbamazepina destaca-se na frequência de prescrição e uso pela população, inclusive de crianças. Ela foi o segundo psicofármaco mais prescrito para crianças com queixa escolar por comportamento em Petrópolis, RJ, por exemplo (SILVA et al., 2018a).

No Brasil ela é comercializada como Tegretard®, Tegretol®, Tegrezim®, Teucarba®, dentre outros (ANVISA, 2019).

Suas principais características físico-químicas são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Características físico-químicas da carbamazepina.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	1,08 x 10 ⁻⁷	PUBCHEM, 2019
log K_{oc}	2,26-3,48	MATSUBARA, 2018
log K_{ow}	2,45	AL-QAIM et al., 2014
Peso molecular (g/mol)	236,28	AL-QAIM et al., 2014
pK_a	13,90	AL-QAIM et al., 2014
Pressão de vapor (mmHg) (25 °C)	1,84 x 10 ⁻⁷	PUBCHEM, 2019
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	18,00	AL-QAIM et al., 2014
Meia vida em água (dias)	63,00	PUBCHEM, 2019

De acordo com seus valores de K_{ow} e K_{oc}, a carbamazepina deve adsorver em sólidos e sedimentos em suspensão. Seu potencial de bioconcentração em organismos aquáticos é baixo

e, conforme a constante de Henry, sua volatilização da superfície da água não é esperada (PUBCHEM, 2019).

c.2 Clonazepam

O clonazepam (Figura 7) pertence à classe dos fármacos benzodiazepínicos (BDZs), grupo que tem em comum um anel de benzeno fundido a um anel diazepínico de 7 membros (CRUZ, 2016; SAKAI et al., 2017). Ele faz parte da lista de substâncias psicotrópicas sob controle internacional (International Narcotics Control Board) (CRUZ, 2016).

Figura 7 – Estrutura molecular do clonazepam.

Extraído de: HAMMER et al., 2015

Este fármaco tem ação prolongada e age como ansiolítico, bem como relaxante muscular, anticonvulsivante, hipnótico, sedativo leve e por anos é receitado em casos de transtorno de pânico, dentre outras doenças e transtornos neurológicos e psiquiátricos (YOSHIMURA et al., 2001; NARDI et al., 2013; CRUZ, 2016; BEZERRA et al., 2017; HO et al., 2019).

O modo de ação dessa classe de compostos ocorre pela ligação deles ao receptor ácido gama amino-butírico do tipo A (GABA-A), o que aumenta a transmissão inibitória pré/pós-

sináptica, ou seja, eles aumentam os efeitos inibitórios do GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (TOLEDO e CHAVES, 2018).

A ligação do neurotransmissor GABA ao receptor GABA-A gera uma alteração estrutural com abertura dos canais de cloro e aumento do influxo celular do íon, o que provoca a inibição sináptica rápida e hiperpolarização de membrana celular, redução do uso de serotonina e regulação dos receptores 5HT1, 5HT2 e córtex frontal (AZEVEDO et al., 2004; NARDI et al., 2013; TOLEDO e CHAVES, 2018).

Os primeiros benzodiazepínicos (BDZs) foram registrados na década de 1950 e introduzidos na prática clínica em 1960. Desde então, são um dos medicamentos psicotrópicos mais frequentemente prescritos e consumidos no Brasil e no mundo (MARTIN, 1987; CRUZ, 2016; BEZERRA et al., 2017; KUBOVÁ et al., 2018; SILVA et al., 2018b).

Eles são bastante lipossolúveis, têm uma rápida distribuição pelos órgãos e uma grande afinidade pelas estruturas cerebrais. A metabolização é hepática e seus metabólitos são eliminados 30% pelas fezes e 70% pela urina (AZEVEDO et al., 2004; CRUZ, 2016). Cerca de 2% é eliminado pela urina de forma inalterada (GUEDES, 2017).

De acordo com GUEDES (2017), a dose diária para adultos pode variar dependendo do distúrbio tratado, iniciando-se com 0,25 mg e não ultrapassando 20 mg/dia. O efeito deste medicamento inicia-se após 30-60 minutos e estende-se por até 8 h em crianças e 12 h em adultos (CRUZ, 2016).

A fabricação global do clonazepam aumentou de 5,2 toneladas em 2004 para mais de 13 toneladas em 2013 e o Brasil sempre se manteve nas primeiras posições em relação à produção e consumo do medicamento (CRUZ, 2016).

Ele foi lançado pela Roche em 1974. O Rivotril® foi o precursor e continua como o medicamento mais vendido contendo o clonazepam como base (CRUZ, 2016). Atualmente, é um dos BDZs mais consumidos – e, muitas vezes, abusado (MELANSON et al., 2016).

No Brasil, além do Rivotril® ele é comercializado como Clonetril®, Clopam®, Epileptil®, Zilepam®, dentre outros (ANVISA, 2019).

Suas principais características físico-químicas são apresentadas na Tabela 6:

Tabela 6: Características físico-químicas do clonazepam.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	7,00 x 10 ⁻¹³	PUBCHEM, 2019
Koc	280,00	GUEDES, 2017
log Kow	2,41	GUEDES, 2017
Peso molecular (g/mol)	315,71	PUBCHEM, 2019
pKa (25 °C)	13,90	GUEDES, 2017
Pressão de vapor (mmHg) (25 °C)	7,30 x 10 ⁻¹¹	PUBCHEM, 2019
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	< 100,00	PUBCHEM, 2019

Com base em seus valores de Koc e log Kow, este fármaco pode se adsorver em sólidos e sedimentos em suspensão, e o potencial de bioconcentração é baixo. Conforme a constante de Henry não deve volatilizar na superfície da água (PUBCHEM, 2019).

c.3 Fluoxetina

Aprovada na década de 80, a fluoxetina (Figura 8) foi o primeiro inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS) a ser disponibilizado. Esse grupo foi considerado muito promissor pela seletividade e por ter um menor número de efeitos colaterais do que os ADTs (antidepressivos tricíclicos) e IMAOs (inibidores da MAO) já lançados, além do perfil clínico reconhecido de eficácia e segurança (PEREZ-CABALLERO et al., 2014; MACEDO et al., 2018).

Figura 8 - Estrutura molecular da fluoxetina.

Extraído de: MACEDO et al., 2018

A fluoxetina trouxe um grande avanço no tratamento da depressão, principalmente das formas leves e moderadas, e também se mostrou útil no tratamento de outros distúrbios, como transtorno obsessivo compulsivo (TOC), bulimia nervosa e transtorno do pânico (PEREZ-CABALLERO et al., 2014; MACEDO et al., 2018; RATAJCZAK et al., 2019).

Composta por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, no corpo humano ela é metabolizada pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 do sistema citocromo P450, sendo que também pode inibi-las (CARLINI et al., 2009; PAULINO, 2018).

Os efeitos relacionados ao combate à depressão parecem estar envolvidos com várias vias metabólicas, como o metabolismo energético, o do triptofano, o dos ácidos graxos, o dos lipídios, o dos ácidos biliares e na síntese de neurotransmissores (ZHAO et al., 2019).

Ela inibe significativamente a recaptação da serotonina; bloqueia os transportadores de recaptação de serotonina pré-sináptica e equilibra concentrações indevidas deste neurotransmissor no encéfalo, principal distúrbio bioquímico relacionado aos sintomas depressivos (FREITAS et al., 2018; RATAJCZAK et al., 2019; SEHONOVA et al., 2019).

Após administração oral, é bem absorvida e atinge o pico plasmático de 6-8 h após a ingestão (ZHAO et al., 2019). Ela é metabolizada em um metabólito ativo principal, quiral e desmetilado, a norfluoxetina (nor-FLX), cuja meia-vida é ainda maior que a do composto original (ROBERT et al., 2017). A semi-vida de eliminação da fluoxetina é de aproximadamente 1 a 4 dias e a da norfluoxetina é de 7 a 15 dias e menos do que 1% a 2,5% da forma original é eliminada na urina (CAMINADA 2008; SANTOS, 2012; PRADO, 2018; MASUKA et al., 2019).

A fluoxetina (FLU) foi o primeiro inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS) a ser aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA em 1987 (ROBERT et al., 2017). De acordo com ZHAO et al. (2019), ela é hoje um dos fármacos ISRS mais amplamente prescritos, é o mais utilizado mundialmente no combate à depressão e está inserido na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) (FREITAS et al., 2018; AYGUN, 2019).

Em 2001, este medicamento foi prescrito para 34 milhões de pessoas em todo o mundo e desde então o uso de ISRSs aumentou muito. Em 2010, o valor arrecadado com a venda de antidepressivos foi de cerca de 20 bilhões de dólares e os ISRSs, como a fluoxetina, estavam entre os cinco principais psicoativos comercializados (ROBERT et al., 2017).

No Brasil, conhecida popularmente como “pílula da felicidade”, é o medicamento antidepressivo/ansiolítico mais utilizado, pois além dos efeitos psicoativos, também é muito reconhecido por auxiliar na perda de peso (PADILHA et al., 2014).

Um estudo realizado em Ribeirão Preto, interior de São Paulo, indicou que mais de 60% dos medicamentos prescritos na farmácia do SUS (Sistema Único de Saúde) são antidepressivos, demonstrando as aflições da sociedade atual, e a fluoxetina foi o mais prescrito (PADILHA et al., 2014). Esta alta taxa também foi observada no Rio Grande do Sul, chegando ao consumo de 58 mg/per capita do medicamento (PASQUALOTTO et al., 2018).

Ela é comercializada na forma de cloridrato de fluoxetina (FREITAS et al., 2018) e é registrada pela ANVISA no Brasil com os seguintes nomes comerciais: Eufor®, Fluxene®, Daforin®, Prozac®, Prozen®, Verotina®, dentre outros (ANVISA, 2019).

As principais características físico-químicas da fluoxetina são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Características físico-químicas da fluoxetina.

Propriedades	Valores	Referência
log K_{oc}	0,95 – 5,29	OAKES et al., 2010
log K_{ow}	3,82 – 4,67	OAKES et al., 2010
Peso molecular (g/mol) (cloridrato de fluoxetina)	345,79	PUBCHEM, 2019
pK_a	10,05	MOURA, 2016
Solubilidade em água (mg/L)	38,40	MOURA, 2016
Meia vida em água (dias)	5,20	MOURA, 2016

De acordo com as características físico-químicas, o grupo dos fármacos ao qual pertence a fluoxetina tem relativo potencial de acumulação na biota e relativa estabilidade ambiental, além de baixa volatilização e capacidade de adsorção à matéria orgânica (ANDRÉS-COSTA et al., 2017; ROBERT et al., 2017).

c.4 Haloperidol

Sintetizado em 1958, o haloperidol (Figura 9) é um antipsicótico de primeira geração pertencente à classe das butirofenonas e é utilizado no tratamento de psicoses como esquizofrenia - complexo e debilitante distúrbio neuropsiquiátrico, e síndromes relacionadas, em situações agudas - crises psicóticas ou crônicas - surtos recorrentes em alguns intervalos de tempo (BOGER et al., 2017; TYLER et al., 2017; MACEDO et al., 2018).

Figura 9 - Estrutura molecular do haloperidol.

Extraído de: TYLER et al., 2017

Cerca de 1% da população mundial é diagnosticada com esquizofrenia e o haloperidol é o antipsicótico de primeira linha para tratamento da agitação aguda. Ele também pode ser indicado para o tratamento de crises relacionadas ao uso de drogas, bem como para controlar tiques e as expressões associadas à síndrome de Tourette, hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno afetivo bipolar, depressão, ansiedade e transtorno do déficit de atenção (CRUZ, 2014; TYLER et al., 2017).

De acordo com TYLER et al. (2017), este fármaco é altamente permeável no sistema nervoso central (SNC) e possui uma meia vida plasmática de cerca de 24 h após ingestão, de 14 h após administração intravenosa, e de aproximadamente 21 h para injeção intramuscular.

Ele é absorvido no trato gastrintestinal, extensamente metabolizado no fígado e posteriormente é eliminado no leite materno, nas fezes e na urina (de 1% a < 2,5% da quantidade administrada) (MARGONTATO et al., 2004; GÓRSKA et al., 2015; PRADO, 2018). Várias enzimas são responsáveis pelo metabolismo do haloperidol e pelo menos 9 metabólitos são descritos (TYLER et al., 2017).

O seu modo de ação é primariamente devido ao antagonismo de alta afinidade dos receptores D2 da dopamina na via mesolímbica, com atividade antagonista adicional nos receptores 5-HT_{2A}, α 1A e α 1B (TYLER et al., 2017; FYFE et al., 2019). Acredita-se que a atividade excessiva da dopamina esteja subjacente aos sintomas positivos da esquizofrenia (FYFE et al., 2019).

Podem ser encontrados os comprimidos do fármaco de 0,5 a 20 mg, 5 mg/mL para formas injetáveis de ação curta e 50-100 mg/mL de ação prolongada (TYLER et al., 2017).

Estudos realizados no Brasil confirmam o uso do haloperidol pela população. Dentre os medicamentos descritos em Centros de Atenção Psicossocial (CAPs) no município de Porciúncula/RJ, por exemplo, ele foi o mais prescrito (43,75%), assim como em Curitiba/PR (BOGER et al., 2017).

Este fármaco é comercializado no Brasil como Haldol®, Halo®, Haloper®, dentre outros (ANVISA, 2019).

Suas principais características físico-químicas são apresentadas na Tabela 8:

Tabela 8 - Características físico-químicas do haloperidol.

Propriedades	Valores
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	2,30 x 10 ⁻¹⁴
Koc	5200
log Kow	4,30
Peso molecular (g/mol)	375,90
pKa	8,66
Pressão de vapor (mmHg) (25 °C)	4,80 x 10 ⁻¹¹
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	14,00

Fonte: PUBCHEM, 2019.

De acordo com o Koc e o log Kow apresentados na tabela acima, o haloperidol tende a adsorver em sólidos e sedimentos em suspensão. A constante de Henry indica que ele não deve volatilizar na superfície da água e seu potencial de bioacumulação em organismos aquáticos é moderado (PUBCHEM, 2019).

c.5 Venlafaxina

A venlafaxina é indicada para tratamento da depressão, inclusive associada à ansiedade, do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), do transtorno de ansiedade social (TAS – ou fobia social) e do transtorno do pânico (BRASIL, 2012; AIYER et al., 2017). Ela também parece ser eficaz no tratamento contra dor neuropática, embora não seja aprovada para este fim pelo Food and Drug Administration (FDA - EUA) (AIYER et al., 2017).

Derivada da feniletilamina, a venlafaxina (Figura 10) tem uma estrutura química bastante diferente dos outros antidepressivos até então conhecidos e é composta por uma mistura racêmica de um par de enantiômeros (MORENO et al., 1999; AIYER et al., 2017; QU et al., 2019).

Figura 10 - Estrutura molecular da venlafaxina.

Extraído de: CALISTO e ESTEVES, 2009

Este fármaco foi comercializado pela primeira vez em 1993 como um antidepressivo de uso adulto (HOLLAND e BROWN, 2017), e foi o primeiro medicamento inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina a ser comercializado nos Estados Unidos (AIYER et al., 2017).

Após ingestão, ela é absorvida rapidamente e tem metabolização hepática (MORENO et al., 1999). O principal metabólito derivado deste fármaco, por ação das enzimas CYP2D6, é a O-desmetilvenlafaxina (ODV) (QU et al., 2019).

A venlafaxina inibe seletivamente a recaptação de serotonina em doses mais baixas - menos de 100 mg/dia, e noradrenalina, ou norepinefrina - faixa de dose de 100 a 375 mg/dia, e inibe fracamente a recaptação de dopamina, significativo clinicamente apenas em doses elevadas (MORENO et al., 1999; BRASIL, 2012; AIYER et al., 2017).

A semi-vida de eliminação do composto original é de 5 h e de 11 h para a ODV e cerca de 4,6% da venlafaxina ingerida é excretada pela urina (AIYER et al., 2017; PRADO, 2018).

Ela pode ser encontrada em cápsulas de 37,5 mg, 50 mg, 75 mg ou 150 mg de ingrediente ativo (BRASIL, 2012). No Brasil, é comercializada como cloridrato de venlafaxina com os seguintes nomes comerciais: Adapta®, Efexor®, Venforin®, Venlaxin®, Zyvifax®, dentre outros (ANVISA, 2019).

As principais características físico-químicas da venlafaxina são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Características físico-químicas da venlafaxina.

Propriedades	Valores
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	2,04 x 10 ⁻¹¹
Koc	190,00
log Kow	3,20
Peso molecular (g/mol) (cloridrato de venlafaxina)	313,90
pKa	10,09
Pressão de vapor (mmHg) (25 °C)	2,46 x 10 ⁻⁷
Solubilidade em água (mg/L) (25 °C)	267,00

Fonte: PUBCHEM, 2019.

De acordo com seus valores de Koc e log Kow, este fármaco deve adsorver em sólidos suspensos e sedimentos. Conforme seu pKa, não se espera a volatilização do composto na superfície, e seu potencial de bioconcentração na biota aquática é moderado (PUBCHEM, 2019).

3.1.1.2 Cafeína

De acordo com CANELA et al. (2014), a cafeína (1,3,7-trimetilxantina; Figura 11) é um contaminante emergente pertencente à classe das metilxantinas que estimula o sistema nervoso e é a substância psicoativa mais consumida no mundo (COLIN-BENOIT et al., 2017).

Figura 11 - Estrutura molecular da cafeína.

Extraído de: AMARESH et al., 2011

Ela pode ser encontrada naturalmente em mais de 60 espécies vegetais, como café, cola, condimentos, chá, guaraná, tabaco e cacau (KOREKAR et al., 2020). Também é parte constituinte de muitos medicamentos, como antigripais, antialérgicos e analgésicos (15-64 mg/unidade), suplementos alimentares, moderadores de apetite (50-200 mg/unidade) e estimulantes (100-200 mg/unidade) (MONTAGNER et al., 2014; MONTAGNER et al., 2017; COLIN-BENOIT et al., 2017; BIESTERBOS et al., 2019).

O maior consumo de cafeína se dá pela ingestão de produtos alimentícios e cerca de 70% a 75% é proveniente do café, a segunda bebida mais consumida no mundo (MONTAGNER et al., 2014; DOEPKER et al. 2016). Em média, uma lata de refrigerante de cola contém em torno de 34-41 mg de cafeína; uma xícara com 240 mL de café, contém 100 mg deste composto; já um café expresso pode conter até 720 mg/xícara (MONTAGNER et al., 2014; SANTOS, 2015).

O consumo médio per capita de cafeína no Brasil foi estimado em 115,57 mg/dia. Em termos de regiões, os moradores do sul apresentam maior consumo médio, cerca de 128,35 mg/dia (SANTOS, 2015). O Brasil é o maior produtor e exportador e segundo maior consumidor mundial de café, atrás apenas dos Estados Unidos. No período de novembro de 2017 a outubro de 2018, o consumo mundial de café foi de 165 milhões de sacas de 60 kg - só no Brasil foram 21 milhões de sacas (FERREIRA, 2019; FERREIRA e SANTOS, 2019a).

O crescimento mundial do consumo de café vem aumentando nos últimos anos. Em 2018, por exemplo, constatou-se que na China houve um aumento maior do que 1000% no consumo nos últimos 10 anos e a previsão para 2024 é que o consumo mundial seja de 180 milhões de sacas (CARVALHO, 2018; FERREIRA e SANTOS, 2019b).

O consumo mundial da cafeína, distribuído pelas regiões do globo, pode ser observado na Figura 12 abaixo.

Figura 12 - Distribuição da ingestão mundial de cafeína em mg/pessoa/dia.

Extraído e adaptado de: KOREKAR et al., 2020

A principal via metabólica da cafeína no organismo é catalisada pela enzima P450 CYP1A2 no fígado (DOEPKER et al., 2016). Sua absorção é muito rápida, assim como a distribuição, passando rapidamente para o sistema nervoso central, onde age como um bloqueador não seletivo dos receptores de adenosina (A1, A2a, A2b e A3) (RIVERA-OLIVER e DÍAZ-RÍOS, 2014; MONTAGNER et al., 2017).

A sua meia-vida em adultos saudáveis é de aproximadamente 4-5 h e cerca de 3% da quantidade ingerida é excretada na urina na forma natural (DOEPKER, 2016; MONTAGNER et al., 2017). Apesar do seu metabolismo ser bem compreendido bioquimicamente, um componente genético pode gerar diferenças nas respostas fisiológicas entre indivíduos (DOEPKER et al., 2016).

Algumas das características físico-químicas da cafeína são descritas na Tabela 10 abaixo:

Tabela 10 - Características físico-químicas da cafeína.

Propriedades	Valores	Referência
Cte. de Henry (atm^{-cu} m/mol)	1,10 x 10 ⁻¹¹	PUBCHEM, 2019
log K_{oc}	< 0,10	SILVA, 2016
log K_{ow}	-0,07	PUBCHEM, 2019
Peso molecular (g/mol)	194,19	PUBCHEM, 2019
pK_a (25 °C)	14,00	PUBCHEM, 2019
Pressão de vapor (Pa)	4,70 x 10 ⁻⁶	MONTAGNER et al., 2014
Solubilidade em água (g/L) (25 °C)	21,60 g/L	PUBCHEM, 2019
Meia vida em água	0,80 dia a > 1 ano	PUBCHEM, 2019

A introdução frequente de novas bebidas com cafeína, bem como o aumento do consumo de café, chá, refrigerantes e medicamentos aumentou a ingestão diária de cafeína em todo o mundo, o que também gerou o aumento de sua concentração em corpos d'água (KOREKAR et al., 2020).

A cafeína pode ser facilmente detectada na água devido a sua solubilidade, baixo coeficiente de partição octanol-água e volatilidade insignificante, como indicam a constante de Henry e a pressão de vapor. O seu potencial de bioconcentração em organismos aquáticos também é baixo (SANTAROSSA, 2017; PUBCHEM, 2019).

Dessa forma, ela é um marcador diretamente relacionado a atividades humanas e indicador de ambientes contaminados, já que é altamente consumida pela população e constantemente eliminada em efluentes domésticos (GARDINALI e ZHAO, 2002; IDE e ARTIGAS, 2011; SANTAROSSA, 2017). Estudos indicam uma correlação positiva entre as concentrações de cafeína encontradas em corpos d'água e a carga de esgoto ali despejada, sendo ela um possível indicador de contaminação ambiental por esgoto doméstico (GONÇALVES et al., 2017).

3.2 OCORRÊNCIA DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA NO MEIO AQUÁTICO

Assim como grandes quantidades de cafeína são consumidas todos os dias em todo o mundo, centenas de toneladas de fármacos também são consumidos e dispensados (CANELA, 2014; FEKADU et al., 2019). Atualmente, esse grupo de compostos tornou-se assunto de grande interesse mundial e muitos estudos são realizados todos os anos para análise de tal presença em meios hídricos de diferentes origens.

Abaixo, pode-se observar na Figura 13, o número de fármacos já detectados em corpos d'água por todo o mundo. O Brasil está na quarta faixa, ou seja, já foram detectados de 31 a 100 compostos em suas águas.

Figura 13 - Número de compostos farmacêuticos já detectados em águas superficiais, subterrâneas ou água da torneira/potável.

Extraído e adaptado de: BEEK et al., 2016

Os primeiros estudos que detectaram a presença de fármacos em água datam da década de 70, sendo realizados por pesquisadores dos EUA em águas residuárias. No Brasil, foi na década de 90 que foram publicados os primeiros trabalhos de monitoramento desses compostos em esgoto bruto, tratado e em águas naturais do Rio de Janeiro (LIMA et al., 2017).

Tanto os fármacos como a cafeína, como já descrito anteriormente, não são completamente metabolizados no organismo e uma parcela pode ser excretada pela urina (excreção renal) ou pelas fezes (excreção biliar), que se encaminham para as estações de tratamento de esgoto doméstico. Mesmo após o tratamento do esgoto, muitos desses compostos não são removidos da água, ou o são parcialmente, e podem ser lançados, mesmo que em baixas concentrações, em corpos d'água, seja na forma original, como metabólito ou produto de transformação (SILVA et al., 2011; WILKINSON et al., 2017).

As estações de tratamento, responsáveis pelo descarte de efluentes, são as maiores responsáveis pela presença dos fármacos nos ecossistemas - até 80% (MONTEIRO e BOXAL, 2010; PATROLECCO et al., 2015; BAENA-NOGUERAS et al., 2017; TAMURA et al., 2017; WILKINSON et al., 2017; SEHONOVA et al., 2018; FERNANDES et al., 2020). Além do descarte de efluentes de indústrias farmacêuticas, despejo de esgotos domésticos tratados ou não e de efluentes hospitalares, esses contaminantes também podem atingir o meio aquático através do uso de medicamentos veterinários na agropecuária, escoamentos de campos agrícolas, se forem fertilizados com estrume ou lodo de esgoto, ou através de lixiviados de aterros e efluentes de aquicultura (CALISTO e ESTEVES, 2009; VALCÁRCEL et al., 2011; SCHLÜSENER et al., 2015; EMÍDIO, 2016; NAIDU et al., 2016; MELVIN, 2017; BOSIO et al., 2019).

Na Figura 14 pode-se observar as possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.

Figura 14 - Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.

Extraído e adaptado de: PACHECO, 2019

Já no meio ambiente, esses contaminantes podem passar por diferentes processos químicos como biodegradação, hidrólise, fotólise, redução, oxidação e até desconjugação após a excreção, tornando-os biologicamente ativos. Se por um lado esses processos podem reduzir a concentração dos contaminantes, por outro podem formar compostos ainda mais tóxicos (NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016).

Outros fatores que podem interferir nas concentrações dos compostos na água são o número de habitantes atendidos e a capacidade e extensão da rede de esgotamento sanitário do local em questão; os fatores climáticos, meteorológicos e sazonais; a bioacumulação pelos organismos; a adsorção em partículas, como microplásticos, sedimentos e sólidos em suspensão; as características do corpo d'água e do composto lançado, bem como o fluxo do corpo d'água (CANELA, 2014; NAIDU et al., 2016; WILKINSON et al., 2017; QU et al., 2019; FERNANDES et al., 2020).

As reações de transformação dos fármacos e seus metabólitos, por exemplo, são afetadas pela temperatura (SCHLÜSENER et al., 2015). O aumento da temperatura em períodos mais quentes está associado a uma atenuação na concentração dos contaminantes, por exemplo, por aumentar a atividade microbiana e pela fotodegradação. Um maior volume dos corpos d'água em épocas de chuva também reduz as concentrações de contaminantes ali presentes, pelo aumento da diluição (PATROLECCO et al. 2015; WILKINSON et al., 2017).

A adsorção dos contaminantes às partículas também pode reduzir a concentração desses compostos na água, e depende de alguns fatores. A vazão do corpo d'água é um deles, pois pode limitar o tempo de contato do contaminante com os sólidos (WILKINSON et al., 2017). Compostos químicos básicos ($pK_a > 7$) e hidrofóbicos também se ligam preferencialmente a sólidos e sedimentos em suspensão, muitas vezes não sendo detectados na fração aquosa (SILVA et al., 2011). A composição dos sólidos também é importante, pois quanto maior o conteúdo de matéria orgânica e a capacidade de troca iônica deles, maior a adsorção e menor a disponibilidade dos contaminantes na fração aquosa (WILKINSON et al., 2017).

Futuras mudanças climáticas podem acelerar o aumento das concentrações de antidepressivos nos rios por meio da intensificação e prolongamento de situações de baixo fluxo dos corpos d'água (SCHLÜSENER et al., 2015). De acordo com SCHLÜSENER et al. (2015), ao longo de vários anos, as secas no lago Mead provocaram um aumento nas concentrações de contaminantes originários de águas residuais nos recursos hídricos do sul de Nevada. Ainda, em determinadas épocas do ano, o uso de alguns compostos pode aumentar, como o aumento do consumo de cafeína na Alemanha em períodos mais frios, o que provoca a elevação temporária de sua concentração no meio aquático (WILKINSON et al., 2017).

Com toda a dinâmica na qual estão envolvidos os fármacos, eles já foram identificados nos mais diversos compartimentos ambientais (SANTOS, 2012; PATROLECCO et al., 2015; NAIDU et al., 2016; RIVERA-JAIMES et al., 2018; FERNANDES et al., 2020).

Medicamentos de ação cardiovascular, como os anti-hipertensivos e antilipídêmicos e os psicofármacos, de ação no sistema nervoso central (SNC), são os mais consumidos no mundo (ALONSO et al., 2010). Analgésicos e antitérmicos, como ibuprofeno e paracetamol, são muito utilizados pela população, mesmo sem receita médica, o que torna esses três grupos frequentemente alvos de estudos de monitoramento.

O ibuprofeno, embora pareça ser facilmente degradado nos metabólitos carboxiibuprofeno e hidroxibuprofeno, já foi identificado em vários países em suas águas superficiais, afluentes e efluentes de ETE, em concentração de até 24.600 ng/L, e em água do mar, em concentração de até 700 ng/L (FORTUNATO, 2014; WILKINSON et al., 2017). Estudos indicam uma remoção de 22% a 75% deste composto em processo de tratamento de esgoto adotado no Rio de Janeiro (STUMPF et al., 1999).

O paracetamol parece ser removido com eficácia no processo de tratamento de esgoto, embora tenha sido detectado em concentrações médias de 110 ng/L em 24% dos córregos e rios dos EUA amostrados em 2002. Ele também foi detectado na Pensilvânia em água coletada de poços de abastecimento de água subterrânea (KIBUYE et al., 2019). Assim como o ibuprofeno, também foi encontrado em rios e canais espanhóis e em águas residuais na Coreia e no Reino Unido (FORTUNATO, 2014; WILKINSON et al., 2017). No Brasil, o paracetamol foi detectado em águas superficiais do Córrego das Onças e do Ribeirão Anhumas (região de Campinas – SP) em período de seca em concentrações de até 13,44 µg/L (RAIMUNDO, 2007).

O atenolol também parece ser removido com eficiência em ETE, contudo já foi identificado em corpos d'água e esgotos por muitos pesquisadores, em concentrações de até 33.100 ng/L no afluente da ETE e 7600 ng/L nos efluentes da ETA, bem como em águas subterrâneas na França, Coreia e Reino Unido e em águas superficiais, como na bacia do rio Suquía (Córdoba, Argentina) (VALDÉS et al., 2014; WILKINSON et al., 2017).

Em estudo realizado por AL-QAIM (2014), verificou-se que alguns compostos como a sinvastatina e a cafeína apresentam persistência alta a moderada em efluentes de ETE, assim como nos rios receptores, onde se fizeram presentes.

Os medicamentos psicotrópicos, abundantemente utilizados pela população mundial, inclusive por crianças, também são detectados em águas em diferentes partes do mundo (SILVA et al., 2017 e 2018c; BOSIO et al., 2019). Inclusive, os antidepressivos são responsáveis por 4% das drogas encontradas no meio ambiente em todo o mundo (MOURA, 2016).

A fluoxetina, por exemplo, é encontrada em quantidades detectáveis em ecossistemas aquáticos por todas as partes da Terra (DZIEWECZYNSKI et al., 2016; SHI et al., 2019). Sua presença já foi detectada em águas superficiais nos EUA, na Polônia, na Espanha, bem como no Oceano Pacífico em concentração de até 90 ng/L (KOLPIN et al., 2002; ALONSO et al., 2010; GIEBULTOWICZ e NALECZ-JAWECKI, 2014; PRADO, 2018). Assim como a carbamazepina, foi detectada nos rios Douro e Lença de Portugal, sendo dentre 27 fármacos estudados, o mais frequentemente observado nas amostras (83,3%) (FERNANDES et al., 2020). Ela não é removida com eficácia em estações de tratamento de esgoto (ETEs), sendo seus efluentes as principais fontes de liberação deste fármaco para o ambiente aquático (ROBERT et al., 2017).

A carbamazepina persiste à remoção nas estações de tratamento de esgoto (ETE), com taxas de remoção de cerca de 10% (CHEN et al., 2014; PATROLECCO et al., 2015). Estudos detectaram sua presença em efluentes de ETE, efluentes hospitalares, em rios (concentrações de até 1090 ng/L no rio Yangtze) e até em água potável no Canadá, China e Alemanha, em concentração de até 258 ng/L (CHEN et al., 2014; PRADO, 2018; HAN et al., 2019).

O ibuprofeno, paracetamol e atenolol, bem como a carbamazepina, também foram detectados em efluentes de ETEs e água superficial na América do Norte, Europa e Ásia/Austrália: o psicofármaco e o paracetamol foram detectados em níveis de µg/L e o ibuprofeno e atenolol, em níveis de ng/L (GUEDES, 2017). Um estudo realizado no México, em águas superficiais e efluentes de Cuernavaca, detectou carbamazepina e atenolol em todas as amostras, e ibuprofeno em 78% delas (RIVERA-JAIMES et al., 2018). GROS et al. (2012) também identificaram e quantificaram ibuprofeno e carbamazepina em água potável e do mar, e atenolol, paracetamol e venlafaxina em água do mar em concentração de até 52 ng/L.

Como relatam QU et al. (2019), a venlafaxina não é facilmente removida nos processos de tratamento de esgoto, chegando a 50% de remoção por tratamento de esgoto convencional (MAULVAULT et al., 2018). Ela já foi detectada em várias matrizes, como efluentes hospitalares, efluentes de estação de tratamento de esgoto, águas superficiais e água potável de países como EUA, Suécia, Espanha, Polônia e Grécia, em concentrações de 0,2 ng/L a até 1,914 µg/L (PRADO, 2018). Ela é um dos antidepressivos mais consumidos na França e foi encontrada no rio Orne (em ng/L) e na água do mar a 17 km a jusante do seu ponto de liberação (MINGUEZ et al., 2016).

O clonazepam, um dos benzodiazepínicos mais consumidos no mundo, foi detectado em efluente hospitalar em concentração de até 145 ng/L, bem como em outras matrizes líquidas

(CUNHA et al., 2017). No Brasil, estava presente na concentração de 198 ng/L no rio Guandu/RJ (FERREIRA, 2014).

Análises realizadas no Oceano Pacífico detectaram concentrações de até 56 ng/L de haloperidol. Este fármaco também já foi encontrado em amostras de água superficial e de ETE, na Suécia e em Portugal, por exemplo (PRADO, 2018).

A cafeína, muito consumida em todo o mundo, também já foi detectada em amostras de esgoto de inúmeros países como EUA, Canadá, Espanha, Coreia do Sul, Suécia e Alemanha. Na cidade de Berlim, sua concentração média foi de 200 µg/L. No Brasil, na cidade de Campinas, foi detectada em concentrações maiores do que 290 µg/L (CANELA, 2004). Junto à carbamazepina, ao atenolol, ao ibuprofeno e ao paracetamol, a cafeína está entre os compostos de maior concentração encontrados nas estações de tratamento doméstico de esgoto na Índia (BALAKRISHNA et al., 2017).

De acordo com MONTAGNER et al. (2014), apesar da cafeína ser intensamente metabolizada pelo organismo após ingestão, 3% dela é excretado pela urina, e como o consumo pela população é muito alto, ela chega no ambiente em quantidades suficientes para ser detectada e quantificada.

Embora ETEs convencionais tenham mostrado uma boa remoção de cafeína do esgoto em estudos na Espanha, Brasil e Alemanha, sua resistência à biodegradação, seu padrão de consumo e o saneamento inadequado ainda a tornam presente em efluentes e águas superficiais em países como Alemanha, China, França, EUA e Canadá, dentre outros (CANELA, 2014; FEKADU et al., 2019). Ela também foi encontrada em águas superficiais em vários estudos realizados no continente africano, na Índia e nas águas do rio Han, da Coreia, em 4 cidades, junto ao paracetamol e à carbamazepina em concentrações de até 373 ng/L (CHOI et al., 2008; BALAKRISHNA et al., 2017; FEKADU et al., 2019). No Brasil, concentrações maiores do que 750 µg/L foram observadas no rio Birigui (FROEHNER et al., 2010).

Compostos como o atenolol, a carbamazepina, a cafeína, o ibuprofeno e a venlafaxina, também já foram encontrados em água potável (NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016). A remoção da cafeína nas ETAs depende do tipo de tratamento, bem como da qualidade do manancial. Ela já foi detectada em água tratada/potável de diversos países como Brasil, China, França, Canadá, EUA, Espanha e Itália em concentrações de 1,2 nos EUA de até 2769 ng/l em Porto Alegre/RS (CANELA, 2014; BISOGNIN et al., 2018).

Um resumo com os compostos estudados neste trabalho detectados em meio hídrico por outros pesquisadores, encontra-se na Tabela 11 abaixo:

Tabela 11- Ocorrência dos fármacos e da cafeína no meio hídrico.

Composto	Local da amostra	Referência
Atenolol	Efluentes de ETE, água superficial, água potável, água do mar e água subterrânea	GROS et al., 2012; VALDÉZ et al., 2014; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016; WILKINSON et al., 2017
Sinvastatina	Efluentes de ETE, água superficial	AL-QAIM, 2014
Ibuprofeno	Afluentes e efluentes de ETE, água superficial, água do mar, água potável	GROS et al., 2012; FORTUNATO, 2014; WILKINSON et al., 2017; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016
Paracetamol	Efluentes de ETE, água residual, água superficial, água do mar, água subterrânea	GROS et al., 2012; FORTUNATO, 2014; GUEDES, 2017; WILKINSON et al., 2017; KIBUYE et al., 2019
Carbamazepina	Efluentes de ETE, efluentes hospitalares, água superficial, água potável, água do mar	GROS et al., 2012; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016; GUEDES, 2017; PRADO, 2018; FEKADU et al., 2019; HAN et al., 2019; FERNANDES et al., 2020
Clonazepan	Efluente hospitalar, água superficial	FERREIRA, 2014; CUNHA et al., 2017
Fluoxetina	Efluentes de ETE, água superficial, água do mar	ALONSO et al., 2010; GIEBULTOWICZ e NALECZ-JAWECKI, 2014; ROBERT et al., 2017; PRADO, 2018; CORTEZ et al., 2019; FEKADU et al., 2019; FERNANDES et al., 2020
Haloperidol	Água superficial, água do mar	FICK et al., 2011; NÖDLER, 2014
Venlafaxina	Efluentes hospitalares, efluentes de estação de tratamento de esgoto, águas superficiais, água potável, água do mar	SCHULTZ E FURLONG, 2008; GROS et al., 2012; GIEBULTOWICZ e NALECZ-JAWECKI, 2014; MINGUEZ et al. 2016; PRADO, 2018
Cafeína	Efluentes de ETE, água superficial, pesqueiros, piscinas, água potável, água do mar	CHOI et al., 2008; CANELA, 2014; MACHADO et al., 2016; ZHOU et al., 2016; BALAKRISHNA et al., 2017; SANTAROSSA, 2017; FEKADU et al., 2019; KOREKAR et al., 2020;

De acordo com LÓPEZ-SERNA et al. (2012), menos de 10% de 3200 produtos farmacêuticos registrados na América do Norte e Europa tinham sido quantificados no meio ambiente até então. Dos 275 compostos detectados, 92 eram potencialmente bioacumulativos e 121 potencialmente persistentes. Na Alemanha, cerca de metade dos 2300 ingredientes farmacêuticos ativos aprovados para medicina humana são considerados potencialmente relevantes para o meio ambiente por serem persistentes, bioacumuláveis e tóxicos (SEHONOVA et al., 2018).

3.3 EFEITOS DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA NO MEIO AQUÁTICO

A presença de contaminantes pode ser uma ameaça ao meio aquático, pois pode gerar efeitos oriundos de uma toxicidade aguda e crônica para os organismos ali presentes, e ser uma ameaça a biodiversidade do ecossistema e à saúde humana (JOUÉ, 2008; CALISTO e ESTEVES, 2009).

Os fármacos, de acordo com seu modo de ação, são substâncias produzidas a fim de gerar respostas específicas nos organismos alvos. Mas quando organismos não-alvos são expostos a eles, podem lhes ocorrer danos comportamentais e fisiológicos, como alterações sexuais, declínio na capacidade de reprodução, feminização, infertilidade e indefinição sexual (nestes casos principalmente contaminantes de origem hormonal) e até danos aos descendentes e morte (MOURA, 2016; LIMA et al., 2017).

A captação dos contaminantes pelos organismos aquáticos se dá principalmente por contato e captação direta (como nas guelras de peixes), bem como por meio da alimentação e do contato com os resíduos em partículas e sedimentos (SANTOS, 2012; SILVA et al., 2015; MAULVAULT et al., 2018).

Os fármacos e a cafeína são encontrados predominantemente em baixas concentrações no meio ambiente e, por isso, geralmente não produzem uma toxicidade aguda significativa e não representam um risco agudo para os organismos que mantêm contato com eles. Seus maiores efeitos são crônicos, após exposição prolongada e contínua nos ambientes aquáticos (WHO, 2011; BIDEL et al., 2016). Contudo, pouco se sabe ainda sobre tais efeitos aos ecossistemas (LÓPEZ-SERNA et al., 2012; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016).

Além disso, esses compostos podem sofrer uma série de transformações no ambiente e, mesmo em baixas concentrações, os efeitos combinados da exposição a uma gama variada de compostos e a estressores ambientais podem ser potencialmente nocivos aos organismos aquáticos (METCALFE et al., 2010; LÓPEZ-SERNA et al., 2012; MA et al., 2016; BARBOSA et al., 2017; MAULVAULT et al., 2018; HEYE et al., 2019).

De acordo com RIVERA-JAIMES et al. (2018) e BI et al. (2018) fármacos comumente encontrados em corpos d'água como o atenolol, ibuprofeno, paracetamol, fluoxetina e carbamazepina são tóxicos para algas, crustáceos (daphnias) e peixes em diferentes níveis, dependendo da concentração em que são encontrados e de suas características únicas que geram a toxicidade.

Outros estudos demonstram que o ibuprofeno diminui a fertilização de ovos do peixe Jornadela (*Jordanella floridae*), com a menor concentração de efeito observado de 100 ng/L. Concentrações superiores a essas já foram encontradas em águas superficiais de muitos países como África do Sul, Argélia, Espanha, Itália, Grécia, Reino Unido, etc (FEKADU et al., 2019). Ele também aumenta a vitelogenina em *Oryzias latipes*, comprometendo a reprodução do peixe-arroz acima de 1000 ng/L (HAN et al., 2010).

A exposição ao paracetamol, em concentrações acima de 2500 ng/L, ativa o sistema de defesa antioxidante e prejudica o metabolismo, balanço energético e reservas de energia na amêijoia japonesa - *Ruditapes philippinarum* e concentrações ambientais maiores do que essa já foram descritas em águas no Quênia (NUNES et al., 2017; FEKADU et al., 2019).

O atenolol apresenta uma baixa toxicidade aos organismos aquáticos, como daphnias e algas, em níveis de mg/L e baixo risco ecotoxicológico aos ecossistemas (CAVALCANTI, 2017; RIVERA-JAIMES et al., 2018).

De acordo com JACOB (2017), a sinvastatina gera danos à bactéria *Aliivibrio fischeri* em testes de toxicidade aguda e causa comportamento de evitamento em testes de fuga realizados com a carpa-comum (*Cyprinus carpio*). Ela também inibe o crescimento da alga *Dunaliella tertiolecta* e causa um aumento significativo no tempo de desenvolvimento e no comprimento do corpo do camarão *Palaemonetes pugio* e do copépode *Nitocra spinipes* expostos a concentrações de 0,16 a 1,6 µg/L (LOURENÇO, 2014).

Muitos estudos realizados com psicofármacos, demonstram também uma série de efeitos adversos que podem ocasionar em organismos que habitam matrizes aquáticas (MELVIN, 2017; SEHONOVA et al. 2018). Devido às suas propriedades, eles podem agir no sistema nervoso central, perturbar as neurotransmissões e afetar o comportamento de vertebrados e invertebrados (CALISTO e ESTEVES, 2009; MELVIN, 2017).

Estudos revelam que a exposição aos benzodiazepínicos (BZDs), como o clonazepam, ainda durante o desenvolvimento do encéfalo, resulta em alteração permanente das funções cerebrais, mudanças no sistema glutamatérgico e déficits cognitivos. Além disso, também pode provocar efeitos comportamentais, bioquímicos e moleculares duradouros (KUBOVÁ et al., 2018).

Alterações bioquímicas também foram apresentadas por peixes-zebra (*Danio rerio*) expostos ao haloperidol e à fluoxetina em concentrações já descritas em corpos d'água (PRADO, 2018).

Em peixes, as respostas já registradas às exposições aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) normalmente envolvem reduções na velocidade da natação e impactos associados à eficácia da alimentação (MELVIN, 2017). Compostos desse grupo, quando presentes na água atraem o peixe-zebra (*Danio rerio*), provalvemente por via olfatória (ABREU, 2017). Os ISRS, também induzem a desova em alguns crustáceos e bivalves em concentrações muito baixas, além de serem bastante tóxicos para algas (SCHULTZ e FURLONG, 2008). Ainda, alterações nos padrões de sociabilidade e predadorismo, além de fenômenos dose-resposta não monotônicos, são cada vez mais relatados em um cenário com baixas concentrações de exposição à fluoxetina (MARTIN et al., 2019a,b).

Além da possibilidade de serem tóxicos para organismos não-alvos, os fármacos podem bioacumular (VACLAVIK et al., 2020). Com fatores de bioacumulação de 1,4 até 32.000, eles podem se concentrar ao longo da cadeia alimentar e potencializar os efeitos tóxicos do contaminante (NKOOM et al., 2019; FERNANDES et al., 2020).

De acordo com MUNARI et al. (2014), a fluoxetina pode se bioacumular em organismos aquáticos, como os moluscos. Esse fármaco, assim como seu metabólito norfluoxetina já foram encontrados em tecidos de peixes a uma concentração de 10 µg/kg (SEHONOVA et al., 2018). DUARTE et al. (2020) relatam a bioconcentração desse fármaco na corvina-legítima (*Argyrosomus regius*) a partir de sua concentração de 0,3 µg/L na água. De acordo com SCHULTZ e FURLONG (2008), em estudo realizado com os peixes bluegill (*Lepomis macrochirus*), bagre-americano (*Ictalurus punctatus*) e perca-prateada (*Pomoxis nigromaculatus*) presentes em corpo d'água com predominância de efluente, verificou-se doses maiores do que 0,1 ng/g de fluoxetina e outros psicofármacos em seus tecidos musculares, hepáticos e cerebrais. De acordo com testes de toxicidade, essa dose é suficiente para afetar os sistemas fisiológicos desses organismos.

A carbamazepina (e seu metabólito), o atenolol e a venlafaxina foram encontrados nos músculos dos peixes piapara (*Megaleporinus obtusidens*), dourado (*Salminus brasiliensis*) e

curimbatá (*Prochilodus lineatus*), no rio Uruguai, sendo que esses animais têm diferentes hábitos alimentares e são importantes para o consumo humano (ROJO et al., 2019). A carbamazepina é frequentemente encontrada, inclusive, em organismos marinhos, como os bivalves (BOILLOT et al., 2015).

Assim como a fluoxetina, a carbamazepina foi quantificada em meios aquáticos de países europeus e africanos acima de parâmetros de ecotoxicidade observados em laboratório (FEKADU et al., 2019).

A venlafaxina já foi detectada no microcrustáceo *Daphnia magna*, ou pulga-de-água (QU et al., 2019). Os peixes podem acumulá-la, como no encéfalo, fígado e músculos (THOMPSON et al., 2017), mas as concentrações nos tecidos são bastante baixas em comparação com as taxas de acúmulo de outros antidepressivos que têm valores mais altos de log Kow (SEHONOVA et al., 2018). Ainda assim, ela já foi detectada em organismos marinhos de consumo humano, tornando-se bioacessível ao homem pela alimentação (ALVES et al., 2017). Além disso, ela interfere no ciclo circadiano de peixes (MELVIN, 2017), pode influenciar na produção de ovos e na morfologia do túbulo renal do peixe-zebra (QU et al., 2019).

Quanto a cafeína, em baixas concentrações ela parece não causar efeitos tóxicos notórios, como indicam estudos realizados com o cnidário *Hydra attenuata*. Em concentrações mais altas, em níveis de mg/L, pode gerar problemas no desenvolvimento e morte, como indica estudo realizado com o peixe-zebra (*Danio rerio*) (CANELA et al., 2014). Porém, alguns estudos também demonstram efeitos tóxicos desse composto em concentrações bastante baixas, encontradas nos corpos hídricos (DI LORENZO et al., 2019).

Apesar dos dados toxicológicos já obtidos com estudos em laboratórios, ainda é difícil extrapolá-los para a definição de valores limites de exposição humana por consumo de água, tanto pela ampla gama de compostos a que os indivíduos são expostos diariamente, como pelas inúmeras fontes de exposição. Estudos realizados nos EUA, por exemplo, comprovaram que praticamente todos os itens de alimentação e bebida da população apresentavam estrogenicidade, e o risco proveniente da alimentação mostrou-se de 4 a 21 mil vezes superior ao risco oriundo da ingestão da água de abastecimento (LIMA et al., 2017).

De fato, a presença de fármacos, em águas naturais e até nas tratadas em níveis muito menores do que as doses terapêuticas é um problema de grande complexidade. O monitoramento das águas, bem como a avaliação dos riscos da presença dos contaminantes para os organismos que delas dependem, são de grande interesse científico e público, para garantia da saúde do ambiente e de todos os organismos a ele pertencentes.

Por isso, nos resultados deste trabalho são descritos os principais efeitos dos compostos que foram detectados nas matrizes aqui estudadas para organismos não-alvos e discutem-se os possíveis riscos que a presença deles podem acarretar à saúde ambiental.

3.3.1 Ecotoxicologia Aquática

Segundo ZAGATTO (2015), o termo Ecotoxicologia surgiu pela primeira vez na década de 60, constituindo-se como uma ciência integrante dos princípios de muitas outras, como Ecologia, Química, Toxicologia, etc. Surgiu, a partir de então, para auxiliar no enfrentamento dos problemas oriundos da contaminação de corpos d'água, a Ecotoxicologia Aquática (MAGALHÃES e FERRÃO-FILHO, 2008).

Esta ciência nos permite avaliar os efeitos das substâncias, naturais ou sintéticas, nos organismos (ZAGATTO, 2015). Também nos possibilita consultar ou estabelecer limites para a presença dos contaminantes em legislações ambientais, ou captar dados para a obtenção de registros químicos (SILVA et al., 2015). Ainda, ela permite a avaliação do potencial risco da presença desses compostos à biota de um local, já que as análises químicas e físicas não são suficientes para tal, o que auxilia nas políticas de monitoramentos (COSTA et al., 2008; MOURA, 2016).

Os ensaios ou testes ecotoxicológicos podem avaliar os efeitos agudos ou crônicos, levando-se em conta basicamente o tempo de duração, as concentrações de exposição e as respostas finais.

Os ensaios realizados em curtos períodos, em que se observam efeitos severos como mortalidade e imobilidade, são os ensaios de toxicidade aguda. Um exemplo são os ensaios realizados com *Daphnia magna*, expostas por 48 h às soluções testes (SILVA et al., 2015). Neles, são calculados os valores de CE50 ou CL50 (concentração efetiva ou letal mediana, que causa 50% de efeito nos organismos - teste) (COSTA et al., 2008).

Com esses resultados se pode classificar os contaminantes de acordo com as classes de toxicidade (SANDERSON et al., 2003). Além disso, eles são usados como base para estudos mais complexos - os ensaios de toxicidade crônica, que têm maior tempo de duração (LOMBARDI, 2015).

Estes ensaios levam em conta uma parte ou o todo do ciclo de vida dos organismos testados, que são expostos a concentrações subletais do composto ou matriz em questão. Desta forma, eles possibilitam a avaliação de efeitos mais sutis aos organismos expostos, como alterações fisiológicas ou comportamentais. Os testes crônicos mais descritos e difundidos são aqueles realizados com *Ceriodaphnias* e *Daphnias*, com duração de 7 e 21 dias, respectivamente (ZAGATTO e BERTOLETTI, 2008).

Ao contrário dos ensaios de toxicidade aguda, aqui calculam-se os valores de CENO, ou a maior concentração em que não houve efeito observado significativo, e de CEO, ou a menor concentração que provoca um efeito observado significativo (SILVA et al., 2015).

Assim, com a realização dos testes ecotoxicológicos, muitos efeitos podem ser observados nos organismos, como a mortalidade, natalidade, interferências no ciclo de vida, genotoxicidade, dentre outros. Posteriormente, pode-se inferir esses resultados para um grupo de organismos ou até para uma comunidade, e eles podem auxiliar em ações de preservação e políticas públicas relacionadas à água (SILVA et al., 2015).

No Brasil, de acordo com ZAGATTO (2015), conforme exigem as normas vigentes de qualidade de águas (Resolução CONAMA nº 357/05) e efluentes (Resolução CONAMA nº 430/2011), os estados brasileiros devem realizar ensaios ecotoxicológicos para monitorar a qualidade desses meios. Segundo a Resolução CONAMA nº 430/2011, os efluentes não podem causar efeitos tóxicos aos organismos nos corpos receptores onde são lançados, obedecendo os critérios ecotoxicológicos estabelecidos pelo órgão ambiental competente. No estado de São Paulo, a CETESB fiscaliza e monitora os corpos hídricos, publicando relatórios anuais de qualidade das águas.

Atualmente, agências internacionais do mundo todo - principalmente dos EUA e da Europa - seguem protocolos para monitoramento e avaliação de qualidade das águas que utilizam os ensaios toxicológicos com organismos aquáticos, como a USEPA (Agência de Proteção Ambiental dos EUA) e a OECD (Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento) (MAGALHÃES e FERRÃO-FILHO, 2008).

Para novos produtos farmacêuticos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês European Medicines Agency), por exemplo, também exige a realização de testes de toxicidade aguda (para algas, *Daphnia magna* e peixes), e avaliação de risco ambiental se a concentração ambiental prevista ou medida de um fármaco for maior do que 10 ng/L ou se houver alguma preocupação ambiental aparente, como alterações na reprodução de vertebrados, bem como indícios de bioacumulação (EMA, 2006; PATROLECCO et al., 2015). Porém,

nota-se em pesquisas realizadas nos últimos anos, efeitos deletérios aos organismos aquáticos em concentrações inferiores a esta.

Segundo MOURA (2016), uma grande parcela dos fármacos comercializados ainda não foi satisfatoriamente estudada quanto à ecotoxicologia, deixando uma lacuna no conhecimento, como é o caso dos psicofármacos, compostos identificados neste estudo, assim como se pode observar na Figura 15 abaixo:

Figura 15 - Número total de psicotrópicos e de seus correspondentes estudos ecotoxicológicos.

Extraído de: MOURA, 2016

Dos psicofármacos comercializados no Brasil, 89% não possuem estudos ecotoxicológicos relacionados, e quando existem dados, a maioria é de toxicidade aguda (MOURA, 2016).

Portanto, testes ecotoxicológicos realizados com fármacos são de grande importância atualmente, pois revelam preciosas informações sobre os potenciais riscos da presença destes compostos ao ambiente e aos organismos invertebrados e vertebrados a eles associados (FEKADU et al., 2019).

3.3.1.1 Organismos Bioindicadores

Os organismos aquáticos são excelentes bioindicadores da presença de poluentes no meio, pois são altamente capazes de assimilar esses compostos, e sensíveis a suas concentrações subletais na água (VALAVANIDIS et al., 2006).

A seleção dos organismos-testes, ou bioindicadores, para os testes ecotoxicológicos deve levar em conta a representatividade ecológica desses seres vivos, facilidade de cultivo, bem como a existência prévia de conhecimentos acerca de sua biologia, fisiologia e alimentação. Sua sensibilidade também deve ser relativamente constante para que ocorra uma boa repetibilidade e reprodutibilidade dos resultados (SILVA et al., 2015).

Os organismos bioindicadores aquáticos indicados em normas e em inúmeros artigos científicos geralmente são bactérias, como *Vibrio fischeri*, macrófitas, como a lentilha d'água (*Lemna minor*), peixes, como o peixe-zebra (*Danio rerio*) e crustáceos, como os Daphnídeos.

a. *Daphnia magna*

As *Daphnia spp* são microcrustáceos planctônicos, reconhecidamente representativos das espécies de zooplâncton e abundantemente utilizados nos testes ecotoxicológicos de padrões nacionais e internacionais para avaliação da toxicidade de amostras líquidas e substâncias químicas solúveis ou dispersas em água (ABNT, 2016).

Popularmente conhecidas como pulgas d'água, desempenham um importante papel na cadeia alimentar. Elas alimentam-se por filtração de material particulado em suspensão, principalmente fitoplâncton e detritos e são presas de peixes, invertebrados e outros vertebrados, sendo um elo importante entre os níveis tróficos (AZEVEDO e CHASIN, 2003; ABNT, 2016; GÓMEZ-CANELA et al., 2019).

A *Daphnia magna* Straus 1820 (Crustacea, Cladocera) (Figura 16), tem ampla distribuição nas águas doces do hemisfério norte (GÓMEZ-CANELA et al., 2019). Elas possuem entre 5 e 6 mm de comprimento, têm carapaça de quitina, se movem principalmente

pela ação das antenas e se reproduzem normalmente por partenogênese, originando os neonatos (AMÉRICO-PINHEIRO, 2015; ABNT, 2016).

Figura 16 - *Daphnia magna* adulta (A) e um neonato (B).

Extraído de: COLEONE, 2014

O genoma desses organismos é bastante semelhante ao genoma dos vertebrados. Ambos possuem um alto número de neurotransmissores em comum que são afetados pela ação de psicofármacos. A fluoxetina, por exemplo, altera o controle neuroendócrino e a atividade da serotonina no sistema nervoso de crustáceos (ROBERT et al., 2016; GÓMEZ-CANELA et al., 2019).

Dessa forma, com um ciclo de vida curto, alta sensibilidade, importante posição ecológica, fácil manejo em laboratório e padrão reprodutivo assexuado, que facilita a manutenção constante do genótipo da população, elas são ideais para realização dos testes ecotoxicológicos.

3.3.2 Avaliação de Risco Ambiental

Apesar de alguns estudos afirmarem que a concentração em que os fármacos se fazem presentes nas matrizes ambientais não representam risco de intoxicação, novas pesquisas indicam efeitos deletérios subletais a organismos de diferentes níveis tróficos em concentrações

muito baixas, além da ocorrência de efeito hormese e até a ação potencializada da toxicidade por produtos de transformação ou por ação de misturas (PRADO, 2018; METCALFE et al., 2010; MA et al., 2016).

A hormese caracteriza-se pela formação de uma curva dose-resposta de comportamento bifásico, em que determinado efeito ocorre com a exposição a baixa dose de um xenobiótico, ao passo que é inibido após exposição à alta dose do mesmo (COOK e CALABRESE, 2007; PRADO, 2018; FUKUSHIMA, 2020).

Um exemplo de risco da exposição ambiental aos fármacos, é a associação do diclofenaco com o desaparecimento do urubu oriental na Índia e no Paquistão, ou as ações deletérias do diclofenaco ao zooplâncton e organismos bentônicos, bem como alterações sexuais em peixes e até ação na resistência antimicrobiana (VALCÁRCEL et al., 2011).

A estimativa do risco que determinado contaminante apresenta quando presente nos ecossistemas pode ser realizada com base em alguns cálculos matemáticos, em que se obtém o quociente de risco (QR). O QR é definido como a razão entre a exposição à substância em questão e o nível em que nenhum efeito adverso deve ocorrer (VALCÁRCEL et al., 2011).

Matematicamente, o QR é a razão entre o valor ambiental previsto e medido, obtido com a divisão entre a concentração ambiental medida (ou prevista) na matriz avaliada (CAM) por um valor proveniente de testes laboratoriais de toxicidade crônica, o CENO (concentração de efeito não observado), ou de toxicidade aguda, o CE50 ou CL50 (concentração de efeito a 50% da população).

Os valores de CENO ou CE50/CL50 são corrigidos por um fator de incerteza (FI), originando o CPENO (concentração predita de efeito não observado) que, por fim, é utilizado no cálculo (GINEBRADA et al., 2010).

Esses cálculos devem ser realizados considerando-se ao menos 3 espécies representativas de diferentes níveis tróficos. Geralmente utilizam-se algas, daphnias (cladoceros) e peixes (GINEBRADA et al., 2010; PAÍGA et al., 2019).

Com a detecção em baixos níveis tornando-se possível somente nos últimos anos, é fundamental a quantificação desses compostos nas matrizes ambientais para possibilitar a compreensão dos riscos reais que eles apresentam aos ecossistemas.

3.4 ÁGUA E SANEAMENTO BÁSICO

O saneamento básico constitui-se de um conjunto de medidas multidimensionais que visam a conservação do meio ambiente e a prevenção de doenças, abrangendo o sistema de esgoto e o de abastecimento de água (NICÁCIO e PEREIRA-JUNIOR; 2019).

Estima-se que em todo o mundo, no ano de 2015, somente 2,9 bilhões de pessoas (39% da população, Figura 17) contavam com serviços sanitários gerenciados de forma segura (ou seja, utilizando-se instalações não compartilhadas com outras residências, nas quais os excrementos eram eliminados de forma segura no local ou transportados e tratados em outro lugar); por sua vez, 2,1 bilhões tinham acesso a serviços básicos de saneamento e, por fim, 2,3 bilhões não dispunham nem de serviço sanitário básico, com 892 milhões de pessoas defecando a céu aberto (UNESCO, 2019).

Figura 17 - Cobertura do Saneamento (%) em nível mundial e regional.

Extraído de: UNESCO, 2019

Em algumas localidades de países em desenvolvimento, menos de 5% das águas residuais urbanas e domésticas são tratadas antes de seu despejo no meio ambiente (UNESCO, 2019).

Em relação à água potável, no ano de 2015, cerca de 2,1 bilhões de pessoas (29% da população mundial) não dispunham de serviço gerenciado de forma segura (ou seja, água potável oriunda de uma fonte melhorada, disponível quando necessária e livre de contaminantes) e 844 milhões não possuíam nenhum serviço básico de água potável (UNESCO, 2019). No ano de 2017, 144 milhões de indivíduos ainda ingeriam água sem tratamento, provenientes de águas de superfície e mais de 80% das águas residuais retornava ao meio ambiente sem tratamento (UNESCO, 2019; UNICEF e WHO, 2019).

No Brasil ainda existem grandes desigualdades em relação à cobertura dos serviços de saneamento. No ano de 2018, apenas quatro das capitais brasileiras dispunha de serviço de esgotamento sanitário acima de 90% e apenas 19 delas contavam com índice de atendimento de água superior a 90% (MASSA e CHIAVEGATTO-FILHO, 2020; OLIVEIRA et al., 2020). De acordo com a AGÊNCIA SENADO (2019), 48% da população brasileira ainda não recebe coleta de esgoto e 35 milhões de brasileiros não têm acesso à água tratada.

Conforme NICÁCIO e PEREIRA-JUNIOR (2019) e CARCARÁ et al. (2019), a ausência ou ineficiência dos serviços de saneamento pode afetar o meio ambiente e a saúde de uma população, tornando-se um importante problema de Saúde Pública.

3.4.1 Tratamento de Água

A água é constituinte de todas as formas de vida na Terra, bem como recurso fundamental à sobrevivência delas. Porém, o homem, em suas atividades cotidianas, lança contaminantes que acabam, porventura, adentrando os corpos d'água. Esses, por sua vez, possuem uma capacidade natural de depuração, que se realiza por processos biológicos, físicos e químicos (ZANINI et al., 2010; SANTOS, 2012). Contudo, precisam de tratamento complementar para enquadrar-se nas exigências de consumo humano.

Os primeiros registros históricos relacionados ao tratamento de água são documentos escritos em sânscrito e grego, datados de mais de 4000 anos a.C. que recomendavam uma metodologia para purificação de água com base na fervura em fogo ou exposição ao sol, uso de barra de cobre aquecida ou filtração em areia e pedregulho (PROSAB, 2009).

Já em 1500 a.C., egípcios utilizavam sulfato de alumínio para remoção de material particulado e, no século III a.C., sistemas públicos de abastecimento foram implantados em Cartago, no Egito, na Grécia e em Roma (PROSAB, 2009).

Em 77 d.C. tem-se o primeiro registro de uso de cal e alumínio terroso como coagulantes. Posteriormente, a partir do século 17, surge a ideia do uso de filtros para o tratamento de água e em 1807, na Escócia, é instalada a primeira estação municipal de tratamento de água de abastecimento, distribuída por carros tracionados por cavalos. Já em 1902, o primeiro sistema de abastecimento de água clorada é implantado na Bélgica (PROSAB, 2009).

Nesse período, os principais objetivos do tratamento da água eram a clarificação e a remoção de organismos patogênicos (PROSAB, 2009). Desde então, com a evolução técnica e científica, as tecnologias envolvendo os processos de tratamento de água vêm evoluindo e os padrões de qualidade tornam-se mais exigentes.

Atualmente, as tecnologias de tratamento das águas de abastecimento compreendem conjuntos de processos e operações físico-químicas que objetivam a remoção de matéria orgânica, partículas, micro-organismos e outros compostos que apresentem risco à saúde, possíveis de estarem presentes nas águas de captação (LIMA et al., 2017).

Conforme descrito por LOPES (2007), as fontes de água para abastecimento podem ser mananciais superficiais ou subterrâneos, os quais estão menos expostos à contaminação (KOERISH, 2015).

O tratamento de águas subterrâneas é mais simples e necessita geralmente da desinfecção e da fluoretação para atingir os padrões de potabilidade. Já quando a captação da água é realizada a partir de um manancial superficial, mais processos são envolvidos, como o pré-tratamento, clareamento (coagulação, floculação e decantação), filtração, desinfecção, fluoretação e correção de pH (LOPES, 2007).

O pré-tratamento tem como objetivo a retenção de impurezas mais grosseiras, geralmente realizado por grade e caixa de areia. A coagulação consiste na aplicação de coagulante a fim de aglutinar as argilas presentes na água; a movimentação lenta dessa mistura é denominada de floculação (LOPES, 2007).

Na decantação, as partículas suspensas sedimentam por ação da gravidade e na filtração as impurezas ainda presentes na água são retidas em meios porosos. E por fim são adicionados o agente desinfetante (cloro), algum composto contendo flúor, como ácido fluorsilícico, e cal para correção do pH (LOPES, 2007).

Na figura abaixo (Figura 18), pode-se observar um esquema básico das etapas do tratamento convencional de água.

Figura 18 - Esquema de um sistema de abastecimento de água.

Extraído de: <http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=47>

Os fármacos remanescentes nos mananciais, e que porventura ainda persistirem na água de captação, devem ser removidos pelas estações de tratamento de água a fim de evitar possíveis efeitos para a saúde humana através do consumo da água. No entanto, a eficiência de remoção varia muito, dependendo das etapas de tratamento utilizadas nas estações, sendo que alguns processos adicionais ao tratamento convencional parecem auxiliar na remoção desses compostos da água (REIS et al., 2019).

Alguns dos processos complementares, que também podem ser realizados para o tratamento da água, são o uso de membranas e realização de osmose reversa, nanofiltração, microfiltração e ultrafiltração, uso de ozônio, radiação com raios ultravioleta (UV), etc (MONDARDO et al., 2006; MIERZWA et al., 2008; LIMA et al., 2017; YANG et al., 2017; HOLLMAN et al., 2020; K'OREJE et al., 2020).

Como descrito por REIS et al. (2019), um estudo foi realizado por outros pesquisadores a fim de se avaliar a remoção de 35 produtos farmacêuticos que passaram por sistema convencional de tratamento de água composto por cloração primária, clarificação, filtração de areia, ozonização, filtração por carvão ativado e pós-cloração. Do total dos compostos, apenas

5 foram completamente removidos após a clarificação e filtração de areia; os demais tiveram remoção inferior a 30%. A filtração por carvão ativado foi muito importante para a remoção de compostos hidrofóbicos. A cloração e ozonização finais foram muito eficazes na remoção dos fármacos, pois apenas 5 foram detectados na água potável final (REIS et al., 2019).

De acordo com HAN et al. (2019), o tratamento da água com cloramina parece ser eficaz na remoção da carbamazepina. Porém, a possível formação de produtos de transformação (PTs) precisa ser mais bem estudada.

Como já descrito no item 3.4, muitas pessoas não têm acesso a uma fonte segura de água potável, sem contar que tal definição não leva em conta a presença de contaminantes como os fármacos, pois estes não estão incluídos na maioria dos programas convencionais de monitoramento da qualidade das águas (UNICEF e WHO, 2019).

Enfim, a presença de traços de fármacos em água potável é de grande preocupação em todo o mundo, e os impactos desta presença ainda são pouco conhecidos e precisam ser mais bem compreendidos (SOARES e LEÃO, 2015).

3.4.2 Indicadores de Qualidade da Água

Uma grande variedade de contaminantes e poluentes podem ser encontrados em um corpo de água, provenientes de origem natural ou antrópica, e que podem ser pontuais (provenientes de efluentes domésticos e industriais) ou difusas (originadas a partir da agricultura e escoamento superficial) (BUZELLI e CUNHA-SANTINO, 2013; CETESB, 2018).

Já que é impossível identificar toda sua composição, algumas características da água podem auxiliar na interpretação de sua qualidade, como as suas variáveis físicas, químicas e microbiológicas, que também são altamente influenciadas pelas estações do ano (ZANINI, 2009; CETESB, 2018). Tais características também podem influenciar na dinâmica dos contaminantes presentes na água, como por adsorção e por degradação pelos micro-organismos.

Além disso, é preciso garantir que não haja ingestão de substâncias ou micro-organismos nocivos que causem problemas de saúde por doenças de veiculação hídrica e que possam gerar internações e até a morte de pessoas (PAIVA e SOUZA, 2018).

O monitoramento da qualidade da água é extremamente importante também para os municípios, pois alterações podem gerar grandes prejuízos econômicos, desde a redução da pesca, até um aumento no custo do tratamento da água (ZANINI et al., 2010).

Neste estudo registraram-se algumas das variáveis físico-químicas e microbiológicas mais significativas em relação à qualidade, tanto para a água bruta do Córrego Rico quanto para a água potável após o tratamento pela ETA de Jaboticabal, sendo elas: cor aparente, turbidez, pH, condutividade e número de coliformes totais e de *Escherichia coli*.

3.4.3 Aspectos Legais

A qualidade da água, até o século XIX, era basicamente avaliada de acordo com sua aparência física, até que novos conhecimentos proporcionaram recursos técnicos e legais para indicar efetivamente sua qualidade, cujos parâmetros indicadores alteram-se de acordo com diferentes países e regiões (PROSAB, 2009).

No estado de São Paulo, todos os corpos d'água são enquadrados em classes de uso desde o Decreto Estadual nº 10755, de 1977. Em 2005, a Resolução CONAMA nº 357 estabeleceu a classificação das águas (doces, salobras e salinas) em categorias de acordo com a qualidade exigida para seus principais usos. Quanto menor a classe, maior é seu padrão de qualidade, sendo elas: classe especial e classes 1, 2, 3 e 4 (BRASIL, 2005; CETESB, 2018).

A microbacia na qual está inserido o Córrego Rico, objeto deste estudo, é de classe 2, assim como o são 70% dos corpos d'água monitorados pela CETESB no estado de São Paulo (CETESB, 2018). De acordo com a Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005, alterada pelas Resoluções 410/2009 e 430/2011, os corpos d'água de classe 2 podem ser destinados à proteção das comunidades aquáticas, à recreação de contato primário, à irrigação, à aquicultura e atividades de pesca e ao abastecimento para consumo humano após tratamento convencional (BRASIL, 2005).

Um dos requisitos para as águas doces (salinidade $\leq 0,5\%$) de classe 2, é que não deve haver mais de 1.000 coliformes termotolerantes ou *E. coli* por 100 mL da água destinada ao tratamento para consumo humano em pelo menos 80% de 6 ou mais amostras coletadas bimestralmente por um ano (BRASIL, 2005).

Dentre outros requisitos, a cor verdadeira deve ser no máximo 75 mg Pt/L, a turbidez de até 100 UNT e o pH de 6 a 9 (BRASIL, 2005). Esta faixa de pH é essencial para a manutenção e proteção da vida aquática, assim como os limites máximos estabelecidos para os outros parâmetros (PIVELI e KATO, 2005; BRASIL, 2014).

No que se refere à qualidade da água para consumo humano, a legislação brasileira baseia-se nas diretrizes da OMS e nas normas da EPA. Embora com um tempo de atraso para atualização da nossa legislação, há uma tendência mundial do aumento do número de parâmetros avaliados e uma maior rigidez no valor máximo permitido de determinados compostos (PROSAB, 2009). A água destinada ao consumo humano deve ser desprovida de contaminantes químicos e biológicos, além de alguns requisitos de ordem estética como baixa turbidez, cor, sabor e odor.

A norma infralegal responsável por estabelecer os parâmetros para garantir a qualidade da água para o consumo humano e seu padrão de potabilidade no Brasil é a Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde (MS) de 28 de setembro de 2017 (Capítulo V, Seção 2, artigo 129, Anexo XX,), que revogou e consolidou a Portaria nº 2914/2011 do Ministério da Saúde, sem alteração dos requisitos de potabilidade anteriormente adotados.

Nesta portaria são encontrados os valores de conformidade para alguns parâmetros físicos, químicos e microbiológicos, como turbidez, cor, pH e número de *E.coli*, que devem ser avaliados de forma contínua pelos responsáveis pelo tratamento/fornecimento da água (WHO, 2011; BRASIL, 2017).

Conforme consta na referida norma, o pH da água no sistema de distribuição deve ser mantido entre 6,0 e 9,5. Esta faixa de valor preserva as tubulações contra agressividade, corrosividade (valores baixos) e incrustações (valores altos) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2014).

Conforme o padrão organoléptico de potabilidade, o valor máximo permitido (VMP) da cor aparente deve ser 15 uH e da turbidez, 5 uT. Quanto ao padrão microbiológico, deve haver ausência de coliformes totais e *E. coli* em 100 mL da água tratada (BRASIL, 2017).

Em relação à presença de fármacos e cafeína em água bruta ou potável, não há legislação brasileira atual para tal monitoramento, embora a cafeína seja monitorada como variável adicional não legislada na rede básica pela CETESB (2018).

Mesmo que não haja obrigatoriedade de tal monitoramento, a Resolução nº 357 do CONAMA permite a inclusão de variáveis que possam comprometer o uso da água e a Portaria de Consolidação nº 5 do MS pode ser revisada a qualquer ocasião para melhor aperfeiçoamento (PROSAB, 2009).

De acordo com LIMA et al. (2017), também não há padrões de potabilidade internacionais para os fármacos, principalmente por não existirem dados conclusivos em relação às suas concentrações máximas que não afetem a saúde e até pelas dificuldades de análises laboratoriais (SOARES e LEÃO, 2015). Nos EUA e União Europeia também há muitos debates sobre monitoramento de psicofármacos, mas muitos ainda não fazem parte de legislações ambientais e não existem sequer definições legais para tal presença em diferentes matrizes (MOURA, 2016).

Porém, alguns fármacos são candidatos ou compõem a lista de substâncias prioritárias ou estão nas listas de observação de substâncias a serem monitoradas (watch list) de algumas agências internacionais (PATROLECCO et al., 2015), além de existirem também protocolos para avaliação de risco ambiental de compostos de uso medicinal/veterinário (KNACKER e METCALFE, 2010; MOURA, 2016).

A carbamazepina esteve em uma lista de compostos possíveis de inclusão na lista das substâncias prioritárias/perigosas prioritárias, mas não foi enquadrada dessa forma pela Diretiva nº 105/2008 da Comunidade Europeia (LIMA et al., 2017). Esta diretiva, por sua vez, estabelece que todas as substâncias lançadas nas bacias devem ser controladas (GINEBRADA et al., 2010).

Embora estudos que identifiquem esses compostos em água potável sejam escassos, muitos pesquisadores já os identificaram em corpos d'água de inúmeros países, como o Brasil (REIS et al., 2019). Além disso, os impactos da exposição prolongada aos contaminantes emergentes pelos seres vivos ainda não são exatamente conhecidos, tornando-os atualmente uma preocupação para governos e autoridades de todo o mundo (SOARES e LEÃO, 2015).

Portanto, aliado ao monitoramento químico, físico e biológico das águas, hoje temos vários outros compostos que são consumidos pela população cuja presença está, cada dia mais, sendo estudada por pesquisadores do mundo todo (OSAWA, 2013). Eles mostram-se como importantes indicadores de qualidade das águas com possibilidade de serem contemplados em futuras normas e legislações (SOARES e LEÃO, 2015).

3.5 TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

A técnica de amostragem adotada em um projeto depende de alguns fatores como, por exemplo, natureza da água selecionada, seu uso, recursos financeiros e humanos disponíveis, e é um ponto fundamental para o sucesso da pesquisa (CETESB, 2011). Um tipo bastante utilizado de amostragem para monitoramento é a amostragem composta, muito útil quando se necessita obter a qualidade média de um corpo de água não homogêneo, já que a qualidade das águas pode variar ao longo do tempo (LEITE et al., 2017). Nela se coletam alíquotas iguais de amostras ao longo de um tempo pré-determinado como, por exemplo, coletas horárias realizadas por 24 h (total de 24 alíquotas), que comporão, ao final do período, uma única amostra (CETESB, 2011; GONÇALVES, 2012).

Já na amostragem simples (pontual/instantânea), apenas uma amostra é coletada em determinado momento. Ela é obrigatória quando as características do parâmetro analisado se alteram rapidamente e quando não pode haver transferência dos frascos de coleta (CETESB, 2011). Porém, com este modelo é obtida a medida instantânea do parâmetro analisado, o que leva à incerteza do padrão de contaminação ao longo do tempo (GONÇALVES, 2012).

Também existe a amostragem integrada, em que amostradores possibilitam a coleta simultânea, ou em curtos intervalos, de alíquotas que serão agregadas em uma só amostra (CETESB, 2011).

A coleta pode ainda ser realizada com réplicas (em duplicata/triplicata) para melhor representatividade dos dados. De acordo com o objetivo do estudo, muita atenção também deve ser tomada em relação aos locais em que as coletas são realizadas, às metodologias de lavagem das vidrarias utilizadas, ao transporte e armazenamento das amostras (CETESB, 2011).

3.6 METODOLOGIAS PARA QUANTIFICAÇÃO DE CONTAMINANTES EMERGENTES EM ÁGUA

Com o surgimento de técnicas analíticas extremamente sensíveis, nos últimos dois séculos, as pesquisas em torno dos contaminantes emergentes se potencializaram. Tais compostos e seus derivados puderam ser identificados e quantificados em níveis traço, simultaneamente, mesmo em matrizes complexas (FARRÉ et al., 2012; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016).

A cromatografia de alta eficiência, acoplada ao espectrômetro de massas, tornou-se hoje ferramenta essencial para as análises que envolvam a presença dos contaminantes emergentes no meio ambiente, de forma a possibilitar o monitoramento dos compostos (NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016). De acordo com SEHONNOVA et al. (2018), o monitoramento do grupo dos fármacos em meio aquático está se tornando progressivamente uma prioridade para agências governamentais, reguladoras e para o público em geral.

3.6.1 Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas

Em geral, os compostos químicos presentes em baixas concentrações nas amostras podem ser determinados por técnicas que empregam a cromatografia a gás (CG) ou a líquido (CL) acopladas à espectrometria de massas, dependendo das características dos compostos.

Como a maioria dos contaminantes emergentes são não voláteis ou pouco voláteis, a cromatografia a líquido de alta eficiência é majoritariamente selecionada para tais análises, principalmente quando se trata de compostos polares, já que a cromatografia a gás exigiria uma etapa de derivação das amostras (GONÇALVES, 2012).

Nascida no início do século XX, com os estudos do botânico russo Mikhail Semyonovich Tswet, a técnica cromatográfica permite a separação dos componentes presentes na amostra utilizando uma fase fixa, ou estacionária, que os retém em variados níveis e uma

fase móvel que carrega a amostra. Dessa forma, os elementos da mistura que constitui a amostra vão sendo separados em bandas diferentes ao longo do tempo (DIAS, 2014).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC, do inglês high performance liquid chromatography) funciona a altas pressões e utiliza meio líquido como fase móvel e coluna de aço inoxidável contendo a fase estacionária, constituída de pequenas partículas (3-20 μm) (SKOOG et al., 2001; DIAS, 2014).

O equipamento, como um todo, constitui-se dos reservatórios de fase móvel, da bomba de distribuição do meio líquido, do injetor das amostras e da coluna. Acoplado ao cromatógrafo existe um detector que pode ser de diferentes tipos, como o de espectrometria de massas, que possibilita visualizar e quantificar os componentes das amostras que foram separados.

Os princípios fundamentais que delineiam a espectrometria de massas datam de 1890, com os estudos de J. J. Thomson e Wien, sendo o primeiro espectrômetro de massas construído em 1918 por A. J. Dempster. Porém, foi na década de 50 que o espectrômetro teve seu uso comercial mais difundido e, a partir da década de 80, quando os custos para aquisição e manutenção ficaram menores, se popularizou entre os pesquisadores (PAVIA et al., 2016).

Os espectrômetros de massas são constituídos basicamente por um sistema de alto vácuo, que utiliza bombas para tal fim. Na Figura 19, pode-se observar os componentes de um espectrômetro de massas e o trajeto que a amostra faz pelo equipamento.

Figura 19 - Componentes de um espectrômetro de massa.

Extraído de: PAVIA et al., 2016

A amostra é inserida no sistema de entrada, onde é levada a pressões mais baixas. Ela segue então para a fonte de ionização, que converte os compostos em íons e os transfere para a fase gasosa, que depois se encaminham para o analisador de massas. Este, por sua vez, separa os íons dos componentes da amostra baseado na razão massa/carga (m/z).

Finalmente o detector transforma a corrente de íons que ali chega em sinais elétricos, conta os íons e os dados dos sinais obtidos são processados por um sistema de dados, geralmente um computador (WILSON e WALKER, 2010; PAVIA et al., 2016).

Um esquema da análise realizada por esta técnica pode ser observado na Figura 20.

Figura 20 - Esquema da análise por espectrometria de massa.

Um espectrômetro de massa pode conter mais de um analisador em série, ou um analisador que permite a separação dos íons no tempo, gerando a espectrometria de massas em sequência (MS/MS). O primeiro isola um ou mais íons moleculares que estão presentes na amostra, previamente ionizada por uma fonte de ionização branda, geralmente o electrospray. O segundo, geralmente, é tipo quadrupolo, que permite que somente unidades de massa selecionadas atinjam o detector (GUEDES, 2017).

A técnica de electrospray surgiu em 1968, baseada no princípio da nebulização, mas foi apenas na década de 80 que ela teve um grande avanço e permitiu a análise de compostos de grande massa molecular (DIAS, 2014).

Ela consiste no spray da amostra ao final de um capilar fino, com um potencial de alta voltagem na superfície, para uma câmara aquecida, em condições quase atmosféricas de pressão. Pequenas gotículas carregadas adentram a câmara de ionização e passam por um contrafluxo de gás, geralmente nitrogênio, que evapora o solvente das gotículas. Elas aumentam a densidade de carga, se dividem em gotículas menores, até a formação de íons já em fase gasosa (PAVIA et al., 2016).

De acordo com SILVA et al. (2011), a análise cromatográfica de fármacos no meio ambiente com o uso da espectrometria de massas (EM) permitiu, além da separação, detecção e quantificação dos compostos em concentrações bastante pequenas, uma identificação mais precisa e certa, já que a EM pode fornecer suas informações estruturais (LANÇAS, 2009).

Dessa forma, ainda que de alto custo, a LC-MS/MS possibilita a análise confiável e simultânea de vários compostos diferentes, de grupos e polaridades distintos e em baixas concentrações.

Métodos de tratamento, como a extração em fase sólida (SPE), ainda permitem a remoção de interferentes matriciais e a pré-concentração dos compostos de interesse antes das amostras serem introduzidas no sistema HPLC-MS, otimizando as análises (RIVERA-JAIME et al., 2018).

Assim, a extração em fase sólida seguida pela cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas é ideal para o monitoramento de contaminantes residuais, como os fármacos e a cafeína, em amostras líquidas ambientais (REIS et al. 2019).

3.6.2 Extração em Fase Sólida

A presença dos contaminantes de interesse nas matrizes aquáticas em baixas concentrações, bem como a presença de outros compostos interferentes nessas amostras, requerem o uso de técnicas de limpeza, extração e pré-concentração antes da análise das amostras por processo cromatográfico.

De acordo com GONÇALVES (2012), algumas das técnicas mais utilizadas para estes fins são a extração líquido-líquido, microextração em fase sólida e a extração em fase sólida (SPE), esta última utilizada neste estudo.

Esta técnica ganhou destaque a partir da década de 70, quando sua aplicabilidade foi ampliada graças ao surgimento de cartuchos contendo sílica modificada (LOPES, 2007). Ela consiste na passagem da amostra por um cartucho previamente condicionado constituído por sorvente, como C18 ou poliméricos (geralmente fornecidos pela Oasis/Waters® e Strata-x/Phenomenex®), que retém os compostos de interesse. Posteriormente, o cartucho é lavado com solvente para remoção dos possíveis interferentes e os compostos de interesse são eluídos com solventes específicos e apropriados para a análise cromatográfica (RAIMUNDO, 2007).

Um esquema da SPE pode ser observado na figura abaixo (Figura 21).

Figura 21 - Etapas da SPE.

Extraído de: CALDAS et al., 2011

Portanto, a extração em fase sólida é uma técnica de limpeza, extração e pré-concentração das amostras que permite a remoção de interferentes e a quantificação dos compostos de interesse que se apresentam em baixas concentrações, abaixo dos limites de quantificação do método analítico (SILVA et al., 2011).

3.6.3 Validação de Métodos Analíticos

A validação dos métodos de análise dos compostos químicos consiste na demonstração de que os resultados obtidos a partir deles são confiáveis e adequados ao pretendido pelo estudo (INMETRO, 2007). De acordo com LANÇAS (2004), esta metodologia passou a ter maior importância a partir da década de 70 e hoje é fundamental para que as pesquisas tenham reconhecimento internacional e possam ser satisfatoriamente reproduzidas (BARROS, 2002).

Alguns dos parâmetros mais importantes para se validar um método são a seletividade e efeito matriz, função da resposta (gráfico analítico), linearidade, exatidão, precisão, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) (BRITO et al., 2003; COELHO et al., 2018).

A seletividade, muitas vezes também usada como sinônimo de especificidade, avalia a capacidade do método de detectar os compostos de interesse de forma indubitável, mesmo na presença de outras substâncias que possam interferir nas análises (BRITO et al., 2003; LANÇAS, 2004; RIBANI, 2004).

O gráfico analítico (ou função de resposta) é obtido com a relação entre os dados de concentração e sinal-resposta alcançado com as análises cromatográficas, e exibe os dados da intersecção e da equação da regressão linear, bem como o coeficiente de correlação. Quanto mais próximo de 1, mais perfeita deve ser a correlação entre os valores dos eixos x e y plotados no gráfico (BRITO et al., 2003). Essa correlação do gráfico obtido entre concentração e sinal-resposta confirma a linearidade, que é definida como a capacidade do método de propiciar resultados proporcionais à concentração dos compostos de interesse (ANVISA, 2003; LA ROCA et al., 2007).

A precisão avalia a proximidade entre múltiplas medidas realizadas em uma mesma amostra, ou seja, a dispersão dos resultados dessas análises. Normalmente é expressa como os valores de desvio-padrão (DP), variância ou coeficiente de variação (CV), que dependem das concentrações dos analitos nas matrizes avaliadas (ANVISA, 2003).

A precisão é calculada de acordo com seguinte fórmula (1):

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad (1)$$

Em que:

DPR = Desvio Padrão Relativo,

DP = Desvio Padrão,

CMD = Concentração Média Determinada.

Fonte: ANVISA, 2003.

Já a exatidão refere-se à proximidade entre os valores reais dos analitos nas amostras e aqueles obtidos pelo método proposto. Algumas metodologias podem ser utilizadas para determiná-la, como os ensaios de recuperação que são os mais empregados (BRITO et al., 2003; ANVISA, 2003). Para tais ensaios, as amostras são fortificadas, ou seja, diferentes concentrações dos compostos alvo dos ensaios, são adicionadas em diferentes réplicas e

posteriormente quantificadas (BRITO et al., 2003). O cálculo da exatidão é feito de acordo com a seguinte fórmula (2):

$$EX = \frac{CME}{CT} \times 100 \quad (2)$$

Em que:

EX = Exatidão,

CME = Concentração Média Experimental,

CT = Concentração Teórica.

Fonte: ANVISA, 2003.

O limite de detecção (LD) é a menor concentração do analito em uma amostra que produz um sinal, mas não pode ser quantificado. Ele pode ser calculado como 3 vezes o sinal ruído da linha de base (ANVISA, 2003).

O limite de quantificação (LQ) do método é definido como a menor concentração do analito que o método é capaz de quantificar com precisão e exatidão. Ele também pode ser determinado de acordo com o sinal ruído, calculado como a concentração que produz sinal superior a 10:1 (ANVISA, 2003).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

A Estação de Tratamento de Água selecionada para este estudo localiza-se na cidade de Jaboticabal, no interior do estado de São Paulo. Ela é dirigida pelo SAAEJ – “Serviço Autônomo de Água e Esgoto de Jaboticabal”, que é uma autarquia pertencente ao município, com gestão independente.

Como descrito por EMÍDIO (2016), o Córrego Rico é a fonte de captação de água superficial da cidade, que conta com 77.263 habitantes (IBGE, 2019). Ele contribui com o abastecimento de água tratada para 70% da população. O restante da captação é subterrânea (15%) ou subsuperficial (5%) (ZANINI, 2009).

O Córrego Rico está inserido na Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu, que é localizada no nordeste do estado de São Paulo e no sudoeste do estado de Minas Gerais. Por sua vez, a Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu faz parte da Bacia Hidrográfica do Rio Grande, localizada na Região Hidrográfica do Paraná que, junto com as Regiões Hidrográficas Paraguai e Uruguai, compõe a Bacia do Prata (PMJ, 2015).

Mais especificamente, o Córrego Rico tem sua nascente em Monte Alto (ZANINI et al., 2010) e é afluente do Rio Mogi Guaçu, cuja bacia hidrográfica é a 9ª Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) do estado de São Paulo (BORGES et al., 2002; Figura 22).

Figura 22 - 9ª Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI 9 - Mogi Guaçu).

Extraído e adaptado de: BORGES et al., 2002; <http://www.sigrh.sp.gov.br/cbhmogi/apresentacao>

compreende os municípios de Monte Alto, Jaboticabal, Santa Ernestina, Taquaritinga e Guariba (LOPES et al., 2010).

Figura 24 - Localização da microbacia hidrográfica do Córrego Rico.

Extraído e adaptado de: PISSARA et al., 2010

A Bacia do Córrego Rico ocupa uma área de cerca de 563 km², tem uma altitude que varia de 754 a 498 m e sua posição geográfica define-se de acordo com as coordenadas UTM: longitudes entre 762.000 - 766.000 m L, latitudes entre 7.664.000 - 7.945.000 m N, MC 51° O Gr (RODRIGUES e PISSARA, 2014).

O Córrego Rico é o manancial mais importante da microbacia em que se insere. Ele possui uma extensão de aproximadamente 60 km e percorre 5 cidades até desaguar no Rio Mogi Guaçu (RODRIGUES, 2013; EMÍDIO, 2016). A vazão do Córrego Rico no ponto de captação de água, no período de abril de 2017 a dezembro de 2019, variou de 1,98 a 5,26 m³/s (dados internos do SAAEJ).

O clima na região, conforme classificação climática de Köppen, é Cwa do tipo subtropical, com inverno seco, verão chuvoso, precipitação anual média em torno de 24,8 mm a 254,9 mm e temperaturas médias entre 16,9 °C a 29,7 °C (EMÍDIO, 2016).

O relevo do município de Jaboticabal é suave ondulado e o solo que constitui a sub-bacia do Córrego Rico é argiloso (Latossolo Vermelho, LV5 e 6). Já na parcela pertencente à Monte Alto, ele é arenoso (Argissolo Vermelho-Amarelo, PVA3 e 4) e o relevo do município é ondulado a forte ondulado (LOPES, 2007; PISSARA et al., 2010).

A Bacia do Córrego Rico é importante na área agrícola e socioeconômica. A ocupação do solo em Jaboticabal e em Monte Alto consiste em uma exploração diversificada, como hortifrúti, cultura e criação de animais, principalmente bovinocultura e suinocultura em ambos os municípios (RODRIGUES, 2013; LUPA, 2017). Os principais usos do solo nesta Bacia podem ser observados na Figura 25 abaixo, destacando-se a cultura da cana de açúcar (RODRIGUES, 2013).

Figura 25 – Uso e ocupação do solo na microbacia hidrográfica do Córrego Rico.

Extraído de: RODRIGUES, 2013

Nos últimos anos essa microbacia tem apresentado importantes sinais de degradação ambiental, como desmatamento, processos erosivos, assoreamento de rios, soterramento e contaminação de nascentes (ZANINI, 2009; RODRIGUES, 2013).

De acordo com documento da PMJ (2015), cerca de 7,8 m³/s de efluentes de origem industrial, urbana, rural e outras, outorgados pelo DAEE (Departamento de Águas e Energia Elétrica) são lançados diariamente na região do Baixo Mogi.

Em Monte Alto existem 2 estações de tratamento de esgoto, administradas pela Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (SABESP), que coletam e tratam 100% de todo o esgoto do município (BERTOLLI, 2018; EMPLASA, 2019). A ETE – Córrego Rico conta com lagoa anaeróbica, facultativa e de maturação. Ela foi inaugurada em 2009 e, desde então, a unidade trata o esgoto (com capacidade de 98,2 L/seg) de parcela da cidade (cerca de 26.000 indivíduos), que conta com cerca de 50.498 habitantes (BERTOLLI, 2018; IBGE, 2019). Como afirmam ZANINI et al. (2010) e RODRIGUES (2013), essa ETE lança o efluente proveniente do esgoto doméstico tratado no alto curso do Córrego Rico, a montante da zona de captação de água pela ETA de Jaboticabal (SAAEJ, 2019).

Além disso, de acordo com LOPES et al. (2010) e SAAEJ (2019), entre Monte Alto e Jaboticabal, além dos efluentes municipais, ocorre a contribuição de lançamento de efluentes industriais, de áreas agrícolas e de propriedades rurais, que produzem e lançam seus esgotos diretamente nos córregos (4%), a céu aberto (7%) ou em fossa séptica (56%).

4.1.1 Local de Estudo

O estudo foi realizado a partir da coleta de amostras de água na Estação de Tratamento de Água (ETA) de Jaboticabal – SP em 2 pontos: na entrada da ETA, ou seja, a água bruta proveniente do Córrego Rico, e na saída da ETA, ou seja, após todo o processo de tratamento.

O ponto de captação de água para abastecimento no município de Jaboticabal (Figura 26) fica a aproximadamente 26,1 km da nascente (localizada em Monte Alto, a 740 m de altura, latitude = 7.641.118 m; longitude = 777.648 m) e cerca de 200 m após a confluência do Córrego Rico com o Córrego Tijuco (21°18'37" S e 48°19'25" W) (ZANINI et al., 2010).

Figura 26 - Localização da captação de água no Córrego Rico.

Fonte: SAAEJ.

4.1.1.1 Sistema de Tratamento e Abastecimento de Água de Jaboticabal

A Estação de Tratamento de Água de Jaboticabal, “Captação José Terício Giangrecco – ETA”, que efetua o tratamento da água do Córrego Rico, utiliza tratamento convencional com as seguintes etapas: coagulação, com aplicação de alcalinizante e coagulante, floculação, decantação, filtração, cloração, fluoretação e correção de pH.

A vazão aduzida é de 187 L/s e ocorre a cerca de 7 km da estação de tratamento (Figura 27), para onde é transferida por uma rede adutora elaborada em ferro fundido (SAAEJ, 2019)

Figura 27 - Captação da água do Córrego Rico.

Fonte: Autor.

Ao entrar na Estação de Tratamento (Figura 28), a água bruta recebe o primeiro tratamento químico com o coagulante cloreto férrico líquido (solução comercial, 38% v/v), utilizado para o processo de floculação. Para a alcalinização, é adicionada a suspensão de cal hidratada (9% m/m). A unidade conta com 3 floculadores em série com agitador magnético.

Figura 28 - Entrada da água bruta na Estação de Tratamento.

Fonte: Autor.

Após as etapas de coagulação e floculação, ocorre a decantação convencional de fluxo horizontal e a filtração. A ETA conta com 5 filtros rápidos de dupla camada e uma área filtrante total de 100,8 m².

A água segue então para a cloração, com a adição de hipoclorito de sódio (12%) e uso de 3 bombas dosadoras. A desinfecção da água dura cerca de 7 min e é uma etapa crucial na produção de água potável, pela qual os micro-organismos patogênicos são removidos ou desativados por meios físicos ou químicos, assim como alguns contaminantes químicos (HOW et al., 2017).

A seguir ocorre a fluoretação, com a adição de ácido fluorsilícico (23%) e uso de uma bomba dosadora, a correção de pH com suspensão de cal (9% m/m) e finalmente, a adição de orto-polifosfato de sódio (10% v/v) a fim de inibir a corrosão em redes de distribuição de ferro fundido.

Após todas essas etapas, a água tratada é destinada aos reservatórios e segue para abastecimento de 70% do município de Jaboticabal.

4.2. AMOSTRAGEM

As amostras de água foram coletadas em duas campanhas sazonais ao longo do ano de 2019: dois períodos hidrológicos chuvosos (18 de fevereiro e 04 de março), e dois secos (10 de junho e 29 de julho) para as análises cromatográficas e três períodos chuvosos (18 de fevereiro e 04 e 18 de março), e três secos (10 de junho, 29 de julho e 12 de agosto) para as análises físico-químicas e microbiológicas. As amostras da água bruta, provenientes do ponto de captação da Estação de Tratamento de Água, e da água tratada, foram coletadas diretamente em torneiras (Figura 29) dispostas na ETA, conectadas por tubos aos respectivos pontos representativos.

Figura 29 - Torneiras utilizadas para as coletas das amostras de água.

Fonte: Autor.

Os períodos de coleta representativos de seca e de chuva foram selecionados com base nos dados de precipitação dos últimos 41 anos fornecidos pela Estação Agroclimatológica da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV – UNESP/Jaboticabal (Figura 30), confirmados pelos dados da CETESB de precipitação no estado (CETESB, 2018) e também

pela disponibilidade de uso do Laboratório Multiusuário de Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas do Núcleo de Desenvolvimento de Métodos de Análise de Combustíveis (NDCOM) - UNESP/Araraquara, local que foram realizadas as análises cromatográficas.

Figura 30 - Dados de precipitação desde 1971 captados pela Estação Agroclimatológica da UNESP de Jaboticabal.

Extraído de: <https://www.fcav.unesp.br/#!/estacao-agroclimatologica/graficos/a-partir-de-2010/>. Acesso em 02 de jun. de 2019.

Os processos de coleta, transporte e armazenamento das amostras estão descritos detalhadamente nos itens 4.3.2, 4.4.1.2 e 4.4.2 a seguir.

4.3 ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS

Após as coletas na ETA, as amostras direcionadas para as análises cromatográficas foram inicialmente filtradas e acidificadas, conforme sugerido por MONTAGNER e JARDIM (2011) e LEA et al. (2016), no Laboratório de Ecotoxicologia dos Agrotóxicos e Saúde

Ocupacional da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da UNESP/Jaboticabal e extraídas e analisadas no Laboratório Multiusuário de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas, localizado no Núcleo de Desenvolvimento de Métodos de Análise de Combustíveis (NDCOM) do Instituto de Química da UNESP/Araraquara.

4.3.1 Lavagem e Descontaminação de Vidrarias

Conforme descrito por GONÇALVES (2012), devido à detecção e quantificação de compostos químicos em níveis muito baixos, a lavagem das vidrarias utilizadas para coleta, preparo e análise das amostras requer um cuidado especial para descontaminação.

Toda a vidraria utilizada para realização desse estudo foi lavada após 48 h de molho em solução de detergente alcalino 10% (Extran® MA01 - Merck S. A.). O resíduo de detergente foi removido com a passagem exaustiva de água proveniente do sistema público de abastecimento, água destilada, água ultrapura e pela passagem dos solventes orgânicos etanol P.A. (Neon®), acetona P.A.(Synth®) e metanol P.A. (grau HPLC, L.S. Chemicals®).

Após a lavagem, as vidrarias foram dispostas até a secagem completa em temperatura ambiente. Depois de secas, foram envoltas em papel alumínio e guardadas em ambiente limpo para impedir futura contaminação.

A vidraria não volumétrica utilizada nas análises cromatográficas foi aquecida em mufla por 4 h à temperatura de 400 °C.

4.3.2 Coleta, Transporte e Armazenamento das Amostras

As amostras de água destinadas às análises cromatográficas foram coletadas ao longo do ano de 2019, em dois períodos hidrológicos típicos chuvosos (18 de fevereiro e 04 de março), e dois secos (10 de junho e 29 de julho).

A amostragem deste estudo foi composta, ou seja, foram coletadas alíquotas de volume fixo (50 mL) a cada hora, em um total de 24 h, compondo ao final uma única amostra. A água tratada pela ETA foi sempre coletada 4 h após a coleta da água de entrada, por ser esse o tempo aproximado de todo o processo de tratamento.

Como afirmam SALGADO et al. (2011), os despejos dos efluentes das estações de tratamento de esgoto recebem descargas que variam amplamente de acordo com a hora do dia. Dessa forma, o tipo de coleta composta empregada em nossos estudos minimiza os efeitos de possíveis descargas horárias dos compostos estudados no corpo d'água e garante a representatividade diária das amostras. Além disso, as coletas foram sempre realizadas às segundas-feiras, reduzindo possíveis variações de descargas entre os dias da semana.

Inicialmente, as amostras foram coletadas de hora em hora em triplicata, em seis provetas de 500 mL, três para a água bruta e três para a água tratada pela ETA. Imediatamente um volume fixo de 50 mL de cada proveta foi transferido para duas garrafas de vidro âmbar de 1 L e um volume fixo de 170 mL foi transferido para uma garrafa de vidro âmbar de 4 L, perfazendo ao final de cada coleta 9 amostras compostas de água bruta e 9 amostras compostas de água tratada.

A primeira réplica de cada uma das três repetições, mantida em garrafa de vidro de 1 L, foi analisada em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo que as demais foram congeladas a - 20 °C para possíveis necessidades de reanálise e para elaboração das curvas analíticas.

Assim, foram analisadas 6 amostras de água bruta e 6 de água tratada pela ETA em cada período hidrológico.

Durante todo o processo de coleta, as garrafas contendo as amostras foram mantidas em caixas isotérmicas com gelo reciclado, ao abrigo de luz e, ao final das coletas, elas foram transportadas até o Laboratório de Ecotoxicologia dos Agrotóxicos e Saúde Ocupacional da FCAV - UNESP/Jaboticabal nessas caixas e mantida em refrigeração a ± 4 °C por 5 h, até o início da filtração e acidificação (pH = 3). As análises cromatográficas foram realizadas em no máximo 48 h após a coleta.

De acordo com MADUREIRA et al. (2010), o tempo de armazenamento da amostra é muito importante. Segundo os autores, estudos afirmam que a integridade de fármacos é mantida se amostras de águas superficiais forem refrigeradas por até 21 d após filtração e acidificação.

Desta forma, o processo descrito acima está de acordo com o preconizado pelo Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras (CETESB, 2011).

4.3.3 Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas

Todo o processo de desenvolvimento analítico deste estudo foi realizado no Laboratório Multiusuário de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas, localizado no Núcleo de Desenvolvimento de Métodos de Análise de Combustíveis (NDCOM) do Instituto de Química da UNESP/Araraquara.

As análises foram feitas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS).

4.3.4 Compostos Químicos Utilizados para as Análises Cromatográficas

Os padrões analíticos da cafeína (Sigma-Aldrich[®], CAS: 58-08-2, 100% de pureza) e dos fármacos atenolol (Cerilliant[®], CAS: 75-05-8, 99,4% de pureza), ibuprofeno (Sigma[®], CAS: 15687-27-1, 100% de pureza), paracetamol (Sigma-Aldrich[®], CAS: 5103-90-2, 100,2% de pureza) e sinvastatina (Sigma-Aldrich[®], CAS: 79902-63-9, 98,9% de pureza) foram adquiridos da Sigma-Aldrich.

A carbamazepina (Cayman Chemical Company[®], CAS: 298-46-4, 99,1% de pureza), a fluoxetina (TCI[®], CAS: 56296-78-7, 99,9% de pureza), o haloperidol (Alfa Aesar[®], CAS: 52-86-8, 99,7% de pureza) e a venlafaxina (TCI[®], CAS: 99300-78-4, 99,9% de pureza) foram doados pelo Laboratório de Toxicologia Ambiental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Campus de Ribeirão Preto e o clonazepam foi doado pelo fabricante.

Solventes foram utilizados para ressuspensão das amostras e como fase móvel. A água utilizada nos processos cromatográficos foi purificada pela estação Milli-Q[®] da Millipore e os solventes orgânicos metanol (MeOH) e acetonitrila (ACN), ambos grau HPLC, do inglês High Performance Liquid Chromatography, assim como o ácido fórmico (88%), foram adquiridos da JT Baker[®].

4.3.5 Preparo das Soluções Estoque e de Trabalho

Inicialmente, uma solução analítica estoque da cafeína e dos fármacos na concentração de 100 mg/L foi preparada. Para isso pesou-se 1 mg de cada composto e dissolveu-se em 10 mL de metanol em balão volumétrico, devidamente calibrado. As soluções de trabalho a 5; 15; 25; 50; 100; 375; 500 e 1000 µg/L foram preparadas a partir da solução estoque.

Todas as soluções foram armazenadas a -18 °C em frasco âmbar. As soluções de trabalho foram usadas para fortificar as amostras de água no processo de validação do método desenvolvido por SPE offline LC-MS/MS.

4.3.6 Preparo das Amostras

Após a coleta e transporte das amostras de água bruta e água tratada pela ETA para o Laboratório de Ecotoxicologia dos Agrotóxicos e Saúde Ocupacional da FCAV - UNESP/Jaboticabal, 500 mL de cada amostra de interesse foram filtrados à vácuo em membranas de nylon de 0,45 µ de porosidade e 47 mm de diâmetro (Unifil®), utilizando-se uma bomba de vácuo Prismatec® (modelo 132) para remoção de material particulado. Em seguida, elas foram armazenadas em recipientes de vidro de capacidade de 500 mL, protegidos da luz.

Após essa etapa, as amostras foram acidificadas para pH 3 com HCl P.A. (Merck®), a fim de otimizar a extração do ibuprofeno, por exemplo, que é ácido (MUTHAL e SNOW, 2016). O ajuste do pH foi conferido com tiras universais de teste de pH (Kasvi®).

As amostras foram então dispostas novamente em caixa isotérmica com gelo reciclado e ao abrigo da luz e foram transportadas até o NDCOM do Instituto de Química da UNESP/Araraquara, onde foi realizada a extração em fase sólida (SPE), com os cartuchos Strata™-X 33µm (200 mg/6 mL) (Phenomenex®), adquirido da Allcrom.

Esses cartuchos possuem um sorvente polimérico contendo N-vinilpirrolidona, que segundo GONÇALVES (2012), retém compostos ácidos, básicos e neutros. Eles têm uma

eficiência similar aos cartuchos poliméricos Oasis[®] HLB, muito utilizados pelos pesquisadores da área, porém, são mais baratos e acessíveis, o que justifica a escolha.

A SPE foi realizada utilizando-se um sistema composto por manifold de 20 canais Agilent[®] e uma bomba de vácuo Prismatec[®] (modelo 121).

Inicialmente, foi realizado o condicionamento dos cartuchos empregando-se 8 mL de metanol seguido de 8 mL de água purificada pela estação Milli-Q[®] e 8 mL de solução aquosa com pH 3,0, ajustada com ácido clorídrico.

Em seguida, 500 mL de amostra foi percolada no cartucho com auxílio do sistema manifold-bomba de vácuo com vazão em 1-2 gotas/s. Então, os cartuchos foram secos sob vácuo por cerca de 20 minutos para a remoção do excesso de água e a eluição (Figura 31) foi realizada com 8 mL de metanol (2 x de 4 mL).

Figura 31 - Eluição das amostras.

Fonte: Autor.

Os eluatos foram coletados em tubos de ensaio de vidro com capacidade de 10 mL e secos (Figura 32) com o auxílio de fluxo de nitrogênio (alta pureza, White Martins[®]), sendo os tubos mantidos à temperatura constante de 30 °C em um concentrador de amostra. Após a secagem, os eluatos foram redissolvidos em 500 µL de uma mistura contendo 75%/25% v/v de metanol em água e analisados por LC-MS/MS.

Figura 32 - Secagem das amostras com nitrogênio.

Fonte: Autor.

A extração e concentração dos analitos foram feitas com o objetivo de isolar e concentrar os compostos de interesse, bem como separá-los das espécies que poderiam interferir na análise.

Abaixo encontra-se um fluxograma (Figura 33) com o resumo das etapas realizadas no preparo das amostras.

Figura 33 - Fluxograma das etapas analíticas para determinação dos fármacos e cafeína nas amostras de água.

4.3.7 Condições do Espectrômetro de Massas

O espectrômetro de massa da AB Sciex 3200 QTRAP™ equipado com fonte TurboIonSpray foi utilizado nas análises.

Nessas análises, empregou-se a fonte de ionização à pressão atmosférica (API) no modo electrospray positivo (ESI +). Com o objetivo de efetuar análises quantitativas, duas transições SRM, do inglês multiple reaction selected, foram selecionadas. A transição de maior intensidade (SRM 1) trata-se da transição utilizada para a quantificação, enquanto a transição de menor intensidade (SRM 2) trata-se da transição de confirmação, para que falsos positivos

e/ou negativos sejam eliminados. O dwell time (período de monitoramento dos íons), empregado de 30 ms possibilitou 15 pontos de aquisição para cada banda cromatográfica analisada.

Os parâmetros de fragmentação foram otimizados através da infusão direta de soluções individuais dos fármacos preparados à concentração de 1 mg/L em MeOH:H₂O (1:1, v/v) contendo 0,1% de ácido fórmico. O fluxo utilizado na análise foi de 10 µL/min. Para esta etapa foram variados os seguintes parâmetros: energia de colisão (CE, do inglês collision cell), o potencial de orifício (DP, do inglês declustering potential), potencial de entrada (EP, do inglês entrance potential) e o potencial de saída da cela de colisão (CXP, do inglês collision cell exit potential).

Já os parâmetros da fonte de ionização foram determinados por análise de injeção em fluxo (FIA), sendo os parâmetros otimizados: gás de cortina (nitrogênio) 20 psi; temperatura da fonte 650 °C; voltagem do electrospray 5500 V; gás de aquecimento e gás nebulizador (ambos nitrogênio) 50 e 40 psi, respectivamente.

Abaixo segue a tabela com a descrição dos parâmetros otimizados (Tabela 12).

Tabela 12 – Parâmetros otimizados para análise dos fármacos por LC-ESI-QTRAPTM/MS no modo de ionização ESI+, usando o modo de aquisição SRM.

Analito	Massa Molecular	Íon precursor [M+H]⁺ (m/z)	Íon fragmento [M+H]⁺ (m/z)	tr (min)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)
Clonazepam	315	316	270	7.57	56	10	23	4
		316	214	7.57	56	10	47	4
Haloperidol	375	376	123	7.04	41	9.50	49	4
		376	165	7.04	41	9.5	27	4
Paracetamol	151	152	110	4.19	41	8.5	21	4
		152	93	4.19	41	8.5	27	4
Atenolol	266	267	145	4.22	41	9.0	31	4
		267	190	4.22	41	9.0	19	4
Ibuprofeno	206	207	161	9.84	31	6.0	11	4
		207	119	9.84	31	6.0	27	4
Sinvastatina	418	419	199	13.28	31	8.5	17	4
		419	243	13.28	31	8.5	17	4
Carbamazepina	236	237	194	7.22	46	6.5	21	4
		237	192	7.22	46	6.5	31	4
Fluoxetina	309	310	148	7.48	31	3.0	11	4
		310	44	7.48	31	3.0	29	4
Venlafaxina	277	278	58	6.22	31	5.5	35	4
		278	260	6.22	31	5.5	13	4
Cafeína	194	195	138	5.25	51	4.5	31	4
		195	42	5.25	51	4.5	53	4

4.3.8 Otimização Cromatográfica

A coluna analítica Kinetex C18 (150 mm x 4.6 mm; 5 μ m) foi adquirida da Phenomenex® e utilizada para as análises cromatográficas feitas no cromatógrafo - HPLC (série 1200, Agilent Technologies) acoplado à espectrometria de massas de um sistema LC-ESI-QTRAP, descrito no item 4.3.7.

A otimização cromatográfica no sistema LC-ESI-MS/MS foi realizada utilizando-se como fase móvel água Milli-Q® e acetonitrila (ACN), ambas acidificadas com 0,1% de ácido fórmico. O fluxo utilizado foi de 1,0 mL/min. O volume de injeção foi de 20 μ L e a temperatura do forno da coluna foi mantida a 25 °C. Assim, variou-se da seguinte forma: 0 – 1 min (5% ACN), 1 – 5 min (5 – 50% ACN), 5 – 11 min (50 – 60% ACN), 11 – 12 min (60 – 100% ACN), 12 – 18 min (100% ACN) e restabeleceu-se 5% ACN por mais 6 min, totalizando 24 min o tempo de análise.

4.3.9 Validação do Método Analítico

O protocolo de validação foi adaptado tendo como base critérios aceitos por diferentes instituições, como EPA, INMETRO, ANVISA e European Commission. A adaptação de diferentes guias de validação foi necessária, devido à inexistência de guias específicos para análise desses fármacos em amostras aquosas superficiais e provenientes de ETA após tratamento.

Uma curva de calibração com, no mínimo, cinco concentrações diferentes foi construída para cada composto, utilizando-se triplicata para todos os pontos. Essas curvas foram obtidas plotando-se a área da banda cromatográfica do fármaco e da cafeína versus a concentração do analito no padrão de calibração (água fortificada e extraída com o analito).

O limite de detecção (LD) foi estabelecido como sendo três vezes a relação sinal/ruído e o limite de quantificação (LQ) como sendo, no mínimo, dez vezes a relação sinal/ruído com precisão e exatidão aceitáveis.

A precisão foi calculada em função do desvio padrão relativo (DPR, % ou coeficiente de variação), obtido entre as repetições dos pontos de cada curva analítica e a exatidão, conforme os valores de recuperação das amostras após extração. Tais cálculos já foram descritos no item 3.6.3. A validação do método de extração foi feita com as amostras de água descritas pelo método de padronização externa, em que as amostras foram fortificadas com os fármacos de interesse e também com cafeína. As fortificações realizadas em todos os estudos de recuperação por SPE foram feitas nas concentrações de 5, 20, 50, 100 e 150 µg/L.

4.4 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS E MICROBIOLÓGICAS

Para complementação dos dados analíticos e verificação da concordância com os requisitos das águas doces de classe dois e de potabilidade, foram também realizadas as análises físico-químicas e a contagem de coliformes totais e *Escherichia coli* em amostras de água bruta e após tratamento pela ETA.

4.4.1 Análises Microbiológicas

4.4.1.1 Preparo de Vidrarias

Frascos de borossilicato (Boeco[®]) de boca larga e com capacidade para 130 mL, utilizados para coleta das amostras, foram previamente lavados com detergente específico para

vidrarias (Dinamicatec neutro D-27, Dinâmica[®]), água pública de abastecimento, etanol e água destilada e esterilizados em autoclave à temperatura de 121 °C e à pressão de 1 atm, durante 30 minutos.

Nos frascos de coleta das amostras da saída da ETA foram adicionados 100 µL de solução de tiosulfato de sódio 10% para neutralização do cloro, o que impede a continuação do seu efeito bactericida sobre a microbiota presente e garante a confiabilidade dos resultados (BRASIL, 2006).

4.4.1.2 Coleta e Transporte das Amostras

As amostras destinadas às análises microbiológicas foram coletadas conforme indicado no Guia de Coleta e Preservação de Amostras de Água (CETESB, 2011).

Volumes de 100 mL de água bruta e tratada, foram coletados na ETA a cada 2 h por 24 h nos períodos chuvosos (18 de fevereiro e 04 e 18 de março de 2019) e secos (10 de junho, 29 de julho e 12 de agosto de 2019).

A opção por 3 coletas em cada período hidrológico, a cada 2 h, deu-se pelo número de cartelas e substratos microbiológicos que foram gentilmente cedidos pelo Serviço Autônomo de Água e Esgoto de Jaboticabal - SAAEJ, e para possível comparação com os resultados da pesquisa de SILVA et al. (2016).

A amostragem foi simples, ou seja, em um único ponto em determinada hora.

Os frascos contendo as amostras foram mantidos em caixas isotérmicas com gelo reciclado, ao abrigo de luz e foram transportados até o Laboratório de Análises de Alimentos de Origem Animal e Água do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da FCAV da UNESP/Jaboticabal, onde ocorreram as análises.

O tempo entre a coleta das amostras e o início das análises não excedeu 24 horas.

4.4.1.3 Análise das Amostras

As análises de coliformes totais e *E.coli* nas amostras de água bruta e de água tratada pela ETA foram realizadas pelo método do substrato cromogênico, segundo APHA (1998).

Com o uso de bico de Bunsen, o meio de cultura Colilert® foi adicionado em 100 mL de cada amostra. Após homogeneização, cada mistura foi transferida para uma cartela plástica estéril Quanti-tray® com 97 cavidades de dois tamanhos diferentes.

As cartelas foram seladas em seladora (Quanti-Tray® Sealer, modelo 2X), que distribuiu automaticamente a amostra nos poços, e incubadas em estufa (Quimis®) a 35 ($\pm$ 0,5) °C (FERREIRA-JÚNIOR, 2002).

Após 24 h de incubação, o número mais provável (NMP/100 mL) de coliformes totais e *E.coli* foram determinados simultaneamente em uma mesma cartela.

A contagem de micro-organismos foi realizada com a contagem de poços positivos e utilização de tabela NMP, fornecida pelo fabricante do substrato. Para os coliformes totais, foram considerados positivos os poços com coloração amarela e para *E. coli*, os poços que apresentaram fluorescência após incidência de raios ultravioleta (UV), como descrito por SILVA et al. (2016). As amostras que não apresentaram coloração foram consideradas negativas.

As colorações descritas acima podem ser observadas na Figura 34.

Figura 34 - Amostras negativas e positivas para coliformes totais (A) e contagem de *E.coli* (B).

Fonte: Autor.

De acordo com o fabricante (Idexx[®]), o método do substrato definido, aqui descrito, é aprovado pela EPA dos Estados Unidos e incluído no Standard Methods for Examination of Water and Wastewater.

4.4.2 Análises Físico-Químicas

As análises de turbidez, pH, condutividade e cor aparente foram realizadas no Laboratório Físico-Químico da Estação de Tratamento e Abastecimento de Água de Jaboticabal para complementar as avaliações analíticas e verificar a conformidade com os padrões legais.

As amostras de água bruta e tratada da ETA foram analisadas nos mesmos horários de coletas das amostras que foram analisadas por cromatografia, ou seja, de hora em hora, por 24 h nos períodos hidrológicos já descritos, o chuvoso e o seco.

Além disso, esses parâmetros foram registrados adicionalmente nos dias 18 de março e 12 de agosto de 2019. Nestes dias as análises foram realizadas a cada 2 h, acompanhando a coleta adicional de amostras para análise microbiológica.

Após a coleta das amostras em béqueres com capacidade de 1 L, o pH foi medido em pHmetro Quimis[®] (QA338 – ECV), a condutividade foi medida em condutivímetro Hanna[®] Instruments (HI2300), a turbidez em um turbidímetro Hach[®] (2100P) e a cor aparente em um espectrofotômetro de leitura direta Hach[®] (DR/2000).

4.5 ENSAIOS ECOTOXICOLÓGICOS

A partir do amplo histórico de presença em matrizes aquáticas ambientais, bem como de evidências de seus efeitos tóxicos em baixas concentrações, como bem descrito por PRADO (2018) e outros autores (PÉRY et al., 2008; MOURA, 2016), e por ser detectada em nossas análises cromatográficas, a fluoxetina foi selecionada para realização de ensaios

ecotoxicológicos com os organismos bioindicadores da espécie *Daphnia magna*. A escolha desse organismo deu-se, dentre outros fatores já descritos no item 3.3.1.1, pela sua alta sensibilidade à exposição a xenobióticos, inclusive aos psicofármacos.

Tais ensaios foram realizados no Laboratório de Ecotoxicologia dos Agrotóxicos e Saúde Ocupacional, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal/SP e seguiram os procedimentos descritos na norma brasileira ABNT NBR 12713 (ABNT, 2016), inclusive para lavagem das vidrarias.

4.5.1 Cultivo de *Daphnia magna* (Straus, 1820; Crustacea, Cladocera)

Os organismos-teste utilizados nos ensaios de toxicidade aguda são obtidos por partenogênese e cultivados nas condições estabelecidas no Anexo B da ABNT NBR 12713 (ABNT, 2016).

Exemplares adultos do crustáceo planctônico foram mantidos em recipientes de vidro de 2 L, preenchido com meio de cultivo M4 e dispostos no interior de estufas (Figura 35) com fotoperíodo (12 h claro-escuro) e termoperíodo ($20 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 35 - Cultivo de *Daphnia magna*.

Fonte: Autor.

Os organismos foram alimentados diariamente com uma suspensão de algas unicelulares da espécie *Raphidocelis subcapitata* (= *Pseudokirchneriella subcapitata*) e alimento complementar, constituído de partes iguais de uma solução obtida a partir de ração de peixe e uma solução contendo levedura (*Saccharomyces cerevisiae*).

4.5.1.2 Ensaio de Toxicidade Aguda

Ensaio com a substância de referência cloreto de sódio (NaCl) foram realizados periodicamente para avaliar a sensibilidade dos organismos-teste. Os resultados destes ensaios foram expressos em CE(I)50;48 h e plotados em uma carta controle (Figura 36), constituída de 20 ensaios.

Figura 36 – Carta controle para *Daphnia magna* com NaCl.

CE(I)50 = Concentração Efetiva Inicial; Lim. Sup. = Limite Superior; Lim. Inf.= Limite inferior.

Todos os valores de CE(I)50;48 h obtidos para os lotes de organismos utilizados nos testes de toxicidade aguda realizados com a fluoxetina estão dentro dos limites estabelecidos pela carta controle, de ± 2 desvios-padrão em relação aos valores médios de todos os 20 ensaios realizados com NaCl.

Para estabelecer-se um intervalo de soluções-teste a ser utilizado nos ensaios com a fluoxetina, incluindo a maior concentração que não provoca imobilidade e a menor que provoque 100% de imobilidade, foram realizados ensaios preliminares. A partir das concentrações obtidas com estes resultados, ensaios definitivos foram então realizados. As concentrações obtidas nos ensaios preliminares e utilizadas nos definitivos com a fluoxetina foram: 1, 3, 6, 9 e 12 mg/L.

Três ensaios foram feitos, com 4 réplicas para cada concentração e para o controle (contendo apenas água de diluição). Frascos de vidro com capacidade para 20 mL foram utilizados, e em cada um foram inseridos 10 mL de solução teste e 5 organismos neonatos, com 2 a 26 h de vida, totalizando 20 organismos-teste para cada concentração.

Os ensaios foram realizados em sistema estático de exposição, e mantidos no escuro, a uma temperatura de 20 ± 2 °C e sem alimentação dos animais.

Após 48 h de exposição, a imobilidade/mortalidade dos organismos foi observada em cada unidade experimental. A partir desses dados, calculou-se a concentração efetiva inicial mediana - CE(I)50;48 h - para os três ensaios, e a faixa de segurança, descrita pelo limite superior e o limite inferior (LS e LI; $p=0,05$), com o programa estatístico Trimmed Spearman-Kärber (HAMILTON et al., 1997).

A CE(I)50;48 h apresentada nos resultados representa a média obtida entre os três ensaios realizados.

A fluoxetina foi então classificada de acordo com as classes de toxicidade descritas por SANDERSON et al. (2003) a partir da diretiva da UE 93/67/EEC. Para valores de CE50 < 0,1 mg/L, o composto é classificado como extremamente tóxico para os organismos aquáticos; de 0,1-1 mg/L, como muito tóxico; ente 1 a 10 mg/L, é tóxico; de 10 a 100 mg/L é nocivo e < 100 mg/L é não tóxico para os organismos aquáticos.

4.5.3 Efeitos Subletais

A avaliação dos efeitos subletais ocasionados pelos contaminantes detectados em nossas amostras a organismos não-alvos aquáticos foi realizada com base em uma extensa pesquisa em artigos científicos publicados nos últimos 15 anos. Os dados mais relevantes foram plotados em tabelas.

4.5.4 Avaliação de Risco Ambiental

O risco que os compostos detectados na água bruta do Córrego Rico representam para o ambiente aquático foi estimado com base no cálculo do quociente de risco (QR), considerando-se espécies representativas de pelo menos três diferentes níveis tróficos presentes no ambiente aquático, de acordo com a seguinte fórmula (3):

$$QR = \frac{CAM}{CPENO} \quad (3)$$

Em que:

CAM = maior concentração do composto mensurada nas amostras;

CPENO = concentração predita de efeito não observado

Fonte: PAÍGA et al., 2019.

A CPENO foi obtida de acordo com os menores valores descritos na literatura científica, dividindo-se o menor valor de toxicidade aguda (CL50 ou CE50) ou a menor concentração de efeito não observado (CENO), obtidos entre as três diferentes espécies, por um fator de incerteza (FI) (NA et al., 2019).

Quando não havia valores experimentais disponíveis, utilizou-se os valores de CE50/CL50 estimados com o programa ECOSAR, da EPA, conforme realizado também por vários autores, como GINEBRADA et al. (2010). Este programa pode ser obtido facilmente acessando-se o site da EPA (do inglês Environmental Protection Agency).

Um fator de incerteza (FI) de 1000 deve ser aplicado quando pelo menos um valor de CL50 ou CE50 (testes de toxicidade aguda) para cada um dos três níveis tróficos estiver disponível. Se houver pelo menos um valor de CENO (testes de toxicidade crônica) disponível, o FI é 100, se houver dois CENO, será 50 e, na presença dos três valores de CENO, o FI é 10 (VALCÁRCEL et al., 2011).

Dessa forma, foi considerado o pior cenário possível obtido no período das análises.

O risco potencial de cada um dos compostos pode ser analisado de diferentes formas. Na primeira, se $QR > 1$, há um risco potencial esperado e, se $QR < 1$, não deve haver risco (GINEBRADA et al., 2010).

Mas muitos pesquisadores utilizam outras categorias classificatórias. De acordo com PAÍGA et al. (2019) e VALCÁRCEL et al. (2011), se $QR < 0,1$, nenhum efeito adverso é esperado, se QR for de 0,1 a 1, o risco é baixo, mas o potencial de efeitos adversos deve ser considerado; se QR for de 1 a 10, o risco é médio; valores acima de 10 indicam um alto risco ecológico.

Como descrito por PETROVIC et al. (2013), ZHOU et al. (2016) e GIN et al. (2019), se $QR < 0,1$, há um baixo risco, para $0,1 < QR < 1$, médio risco e se $QR > 1$, alto risco.

MA et al. (2016) utilizam quatro classes, em que, se $QR < 0,01$, não há risco, se QR está entre 0,01 a 0,1, o risco é baixo. Já se QR estiver entre 0,1 a 1, o risco é médio e se $QR > 1$, o risco é alto.

4.6 DESTINO DOS RESÍDUOS GERADOS PELA PESQUISA

Todos os resíduos gerados com este trabalho foram armazenados em galões de vidro de 4 L ou de plástico de 20 L para posterior tratamento e descarte conforme as normas do programa de gerenciamento de resíduos da Universidade Estadual Paulista - UNESP.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar a existência de correlação entre os indicadores de qualidade da água bruta e da água tratada com os períodos hidrológicos chuvoso e seco, os dados foram analisados usando o coeficiente de correlação de Pearson ($p = 0,05$) por meio do programa estatístico SigmaPlot 12.0.

O coeficiente de correlação de Pearson (r) pode variar de -1 a 1. O sinal negativo indica uma proporcionalidade inversa entre as variáveis, enquanto o sinal positivo indica que elas tendem a aumentar juntas. O valor de r também indica a intensidade da relação entre as variáveis (FIGUEIREDO FILHO e SILVA JUNIOR, 2009).

Uma correlação igual a 0 significa que não existe correlação linear entre as variáveis. Todavia, quanto mais próximo de 1 é o valor de r , mais forte é a correlação entre elas (DANCEY e REIDY, 2005).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL (LC-MS/MS)

O desenvolvimento do método analítico iniciou-se com a injeção de padrões dos compostos de interesse e a otimização das condições cromatográficas.

O cromatograma de íons totais (TIC, do inglês total ion chromatogram) ilustrado na Figura 37, mostra o comportamento dos fármacos no método desenvolvido quando em solução.

Figura 37 - TIC da solução de fármacos analisados conforme metodologia cromatográfica.

Embora alguns fármacos apresentem próximos tempos de retenção, a separação por espectrometria de massas permitiu que todos tenham sido analisados individualmente pelas suas diferentes razões de massa/carga (m/z). Dessa forma, os cromatogramas de íons extraídos (XIC, do inglês extracted ion chromatogram (Figura 38), mostraram a perfeita detecção de cada um dos compostos com uma média de 15 pontos por banda cromatográfica.

Figura 38 - XIC da solução de fármacos dispersos a concentração de 50 $\mu\text{g/L}$ (em preto SRM1 e em vermelho SRM2).

983

SRM = do inglês multiple reaction selected

5.1.1. Seletividade

Um método é seletivo quando não há sobreposição de bandas cromatográficas ou coeluição de interferentes com os compostos de interesse (pureza de pico), além de quantificar com exatidão o analito na presença de quaisquer interferentes presentes na amostra.

Assim, a seletividade foi avaliada pela análise de amostras reais não contaminadas com fármacos. Os cromatogramas obtidos nos dois canais de SRM utilizados para todos os fármacos monitorados não demonstraram nenhuma banda cromatográfica que pudesse ser atribuída a um falso positivo, como se pode ver no exemplo da Figura 39 para água tratada (obtida do sistema público de abastecimento). Os sinais obtidos encontram-se na faixa de ruído do equipamento. Amostras dos fármacos diluídos em solvente também não apresentaram nenhum falso positivo.

Figura 39 – Cromatograma de íons totais das duas transições de SRM monitoradas para cada fármaco obtido a partir da extração de água tratada, isenta dos mesmos.

5.1.2. Linearidade

A linearidade do método SPE-LC-MS/MS foi avaliada de acordo com a curva analítica construída em amostras reais de água bruta e tratada em, no mínimo, cinco níveis diferentes e extraídas posteriormente. As faixas de quantificação analítica, os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ), os coeficientes de determinação e as equações de regressão linear estão apresentados na Tabela 13 e nas Figuras 40 a 47. Por tratar-se de analitos diferentes, a faixa linear variou de composto para composto.

Tabela 13 - Dados das curvas analíticas.

Composto	Faixa Linear (µg/L)		Coeficiente (r ²)		LQ (ng/L) Bruta/Tratada	LD (ng/L) Bruta/Tratada
	Bruta	Tratada	Bruta	Tratada		
Clonazepam	1 – 200	5 - 200	0.9575	0.9681	1 / 5	0.2 / 1
Haloperidol	1 – 200	1 - 200	0.9972	0.9936	1 / 1	0.2 / 0.2
Paracetamol	75 – 200	20 - 200	0.9818	0.9990	75 / 20	10 / 1.5
Atenolol	20 – 200	5 - 200	0.9250	0.9734	20 / 5	1 / 0.75
Ibuprofeno	75 – 200	n.d.	0.9915	n.d.	75	10
Sinvastatina	75 – 200	1 - 200	0.9985	0.0917	75 / 1	10 / 0.3
Carbamazepina	1 – 200	1 - 200	0.9981	0.9948	1 / 1	0.25 / 0.25
Fluoxetina	3 – 200	1 - 200	0.9994	0.9964	3 / 1	0.5 / 0.25
Venlafaxina	1 – 200	3 - 200	0.9993	0.9963	1 / 3	0.25 / 0.5
Cafeína	1 – 200	1 - 200	0.9964	0.9884	1 / 1	0.25 / 0.25

n.d. = não detectado

Não foi possível estabelecer uma curva padrão com o ibuprofeno nas amostras de água tratada.

Como somente quatro compostos foram detectados nas amostras durante todo o período de amostragem, os passos seguintes da validação foram feitos considerando-se especificamente os mesmos: cafeína, carbamazepina, fluoxetina e venlafaxina.

Abaixo seguem as curvas padrões desses fármacos (Figuras 40 a 47).

Figura 40 - Curva de calibração da cafeína em água tratada (1 – 200 µg/L).

Figura 41 - Curva de calibração da cafeína em água bruta (1 – 200 µg/L).

Figura 42 - Curva de calibração da carbamazepina em água tratada (1 – 200 µg/L).

Figura 43 - Curva de calibração da carbamazepina em água bruta (1 – 200 µg/L).

Figura 44 - Curva de calibração da fluoxetina em água tratada (1 – 200 µg/L).

Figura 45 - Curva de calibração da fluoxetina em água bruta (3 – 200 µg/L).

Figura 46 - Curva de calibração da venlafaxina em água tratada (3 – 200 µg/L).

Figura 47 - Curva de calibração da venlafaxina em água bruta (1 – 200 µg/L).

5.1.3 Precisão e Exatidão

O estudo de precisão foi expresso em desvio padrão relativo (DPR, %) sendo obtidos valores majoritariamente abaixo de 20% (Tabela 14). De acordo com BRITO et al. (2003), em baixas concentrações o CV (coeficiente de variação) aceitável pode ser de até 45%.

Tabela 14 – Valores de precisão obtidos para o método SPE em cada ponto da curva analítica dos fármacos.

Concentração (µg/L)	Precisão (%) – DPR							
	CBZ		VEN		FLU		CAF	
	AB	AT	AB	AT	AB	AT	AB	AT
1	4,8	9,8	17,3	–	–	14,6	7,8	12,8
3	9,6	2,0	5,7	3,9	22,1	11,7	14,4	–
5	37,0	–	16,0	–	7,2	–	–	–
10	12,9	13,7	7,5	12,4	13,2	–	8,3	–
20	4,9	10,8	2,8	12,6	9,1	23,0	–	20,0
75	8,0	0,5	5,2	4,3	9,5	5,0	4,0	12,5
100	4,6	11,7	2,0	15,2	7,7	18,7	6,2	10,9
200	5,4	8,9	5,3	3,9	2,5	7,8	3,1	5,5

DPR = Desvio Padrão Relativo; AB = Água Bruta; AT = Água Tratada; CBZ = Carbamazepina, VEN = Venlafaxina, FLU = Fluoxetina, CAF = Cafeína.

O estudo de recuperação (exatidão) e efeito matriz foram realizados com a fortificação das amostras antes e após a extração para que os cálculos baseados nas áreas pudessem ser realizados. Os valores obtidos tanto para efeito matriz quanto para eficiência total do processo analisado mostraram-se de acordo com as normas aplicadas, ou seja, se mantiveram majoritariamente na faixa de 80 – 110%.

Os valores de recuperação obtidos para água bruta encontram-se resumidos na Tabela 15.

Tabela 15 – Valores de recuperação dos compostos em água bruta.

Recuperação (%) após SPE - Água Bruta				
Concentração (µg/L)	CBZ	VEN	FLU	CAF
5	111	95	93	90
20	70	77	75	95
50	99	90	99	–
100	73	76	79	90
150	89	95	78	82

CBZ = Carbamazepina, VEN = Venlafaxina, FLU = Fluoxetina, CAF = Cafeína.

Os valores apresentados na Tabela 15 indicam, em vista de uma matriz muito complexa, um método com eficiência próxima a 100% e valores de recuperação próximos aos valores recomendados.

Para a água tratada, os valores de recuperação foram geralmente baixos (variando de 1,3 a 150%), com exceção do clonazepam, que apresentou uma recuperação > 70% para as concentrações analisadas, e da cafeína, que apresentou uma recuperação média de 101, 3%. Dessa forma, utilizou-se os valores de precisão obtidos com as amostras que foram fortificadas para o processo de recuperação para validar esta etapa.

Abaixo segue a Tabela 16 com os valores da precisão após a SPE e a fortificação, tanto para a água tratada como para a água bruta.

Tabela 16 - Valores de precisão obtidos após a SPE e fortificação.

Concentração (µg/L)	Precisão (%) após SPE e fortificação							
	CBZ		VEN		FLU		CAF	
	AB	AT	AB	AT	AB	AT	AB	AT
5	0,2	8,0	4,0	5,0	12,0	9,0	14,0	22,0
20	7,0	2,0	5,0	2,0	9,0	4,0	5,0	12,0
50	4,7	0,8	6,1	13,3	8,9	8,2	16,5	3,6
100	6,0	3,0	3,0	3,0	7,0	2,0	4,0	1,0
150	2,2	4,2	1,6	2,0	4,3	4,2	6,0	4,1

CBZ = Carbamazepina; VEN = Venlafaxina; FLU = Fluoxetina; CAF = Cafeína; AB = Água Bruta; AT = Água Tratada.

Estes resultados indicam que a complexidade da matriz teve pouco efeito sobre o método *in situ*, com exceção da análise de água de abastecimento.

A baixa recuperação de compostos em água tratada pela ETA também foi descrita por LOPES (2007) e EMÍDIO (2016).

Segundo LOPES (2007), embora sejam adicionados outros compostos na água (como o flúor) após a filtração, o cloro foi o responsável pela redução da recuperação de estrona e 17 β estradiol, mesmo após o *aging* (envelhecimento) das amostras de água fortificadas.

EMÍDIO (2016) também atribui o baixo valor de recuperação obtido à ação do cloro residual livre na água, que deve ter degradado as micotoxinas de interesse de análise.

Este fato, de acordo com LOPES (2007), demonstra a importância da etapa de desinfecção no processo convencional de tratamento de água não só para a eliminação de possíveis patógenos, mas também para outros compostos.

Portanto, os resultados acima expostos são considerados eficientes para a validação do método proposto, já que houve linearidade e precisão dos resultados. A partir dessa constatação, foi possível dar andamento às análises das amostras.

5.2 DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS E DA CAFEÍNA

Com o método desenvolvido e estabelecido para os fármacos e a cafeína, iniciaram-se as análises das triplicatas de amostras de água bruta e tratada por LC-MS/MS.

Os resultados das análises encontram-se resumidos na Tabela 17.

Tabela 17 – Concentrações dos fármacos e da cafeína obtidas nas amostras de água bruta.

Período de coleta	Rep	Concentração (ng/L) - Água Bruta											
		CBZ	M	DP	VEN	M	DP	FLU	M	DP	CAF	M	DP
Chuvoso 1 18/02	A	<LQ			<LQ			9,6			49,4		
	B	<LQ			<LQ	-	-	9,1	8,6	1,4	36,4	55,0	22,0
	C	<LQ			<LQ			7,0			79,3		
Chuvoso 2 04/03	A	1,4			<LQ			n.d.			92,6		
	B	0,8	1,2	0,3	<LQ	-	-	n.d.	-	-	8,7	70,0	53,7
	C	1,3			<LQ			n.d.			108,9		
Seco 1 10/06	A	6,6			<LQ			<LQ			<LQ		
	B	17,2	10,9	5,6	1,0	0,3	0,6	<LQ	-	-	21,4	7,1	12,3
	C	8,9			<LQ			<LQ			<LQ		
Seco 2 29/07	A	80,7			2,5			<LQ			408,2		
	B	82,3	80,7	1,7	2,7	2,6	0,1	<LQ	-	-	415,4	406,2	10,3
	C	79,0			2,5			<LQ			395,1		

Rep = Repetição, M = Média, DP = Desvio Padrão, CBZ = Carbamazepina, VEN = Venlafaxina, FLU = Fluoxetina, CAF = Cafeína, LQ = Limite de Quantificação, N.D. = Não detectado.

Para as amostras de água tratada, nenhum composto analisado ficou acima do LQ ou LD estabelecido pelo método.

5.2.1 Compostos não Quantificados

Os fármacos ibuprofeno, paracetamol, atenolol, sinvastatina, haloperidol e clonazepam não foram detectados nas amostras analisadas na entrada e saída da ETA (nenhum sinal foi detectado pela LC-MS/MS), ou ficaram abaixo do nível de quantificação atingido pelo método analítico.

Como os efluentes de ETEs são as principais fontes dos fármacos para as águas, a ausência do clonazepam, ibuprofeno e sinvastatina já era esperada, pois GUEDES (2017) demonstra a ausência desses compostos tanto no esgoto bruto como no esgoto tratado pelas ETEs por ela estudadas em cidades do estado de São Paulo.

O paracetamol e atenolol também parecem ser removidos com eficiência pelo tratamento de esgoto (WILKINSON et al., 2017; KIBUEY et al., 2019).

Além da remoção desses compostos pelas ETEs, outras explicações são possíveis para justificar a ausência da maioria dos fármacos analisados, como, por exemplo, a ocorrência de diferentes processos no meio ambiente, como a fotólise e a biodegradação (NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016).

A detecção do ibuprofeno também não foi possível pela metodologia aqui descrita em água potável. Além disso, seu limite de quantificação para água bruta foi maior do que o dos outros compostos, assim como a sinvastatina, paracetamol e atenolol.

Apesar do alto consumo pela população, de acordo com suas propriedades físico-químicas, como Koc, Kow e baixa solubilidade, o ibuprofeno também pode não ter sido detectado na fase aquosa analisada por se adsorver em sólidos nos esgotos e sedimentos, e até nas membranas durante a filtração das amostras. Este fármaco já foi quantificado em amostras de sedimento do rio Ebro na Espanha em concentrações de até 20,9 ng/L (SILVA et al., 2011).

O mesmo pode ter ocorrido com a sinvastatina, que apesar do amplo uso, tem uma dose terapêutica mediana e um alto potencial de bioconcentração (PUBCHEM, 2019).

Assim como o haloperidol, o clonazepam é um medicamento que tem a venda controlada, com menor dose terapêutica diária e conforme o Koc e log Kow, eles podem ser adsorvidos nos sólidos e sedimentos, o que pode explicar a ausência de ambos nas amostras.

Já o paracetamol e o atenolol são hidrofílicos e têm menor tendência de adsorção em sedimentos, mas foram encontrados em concentrações de até 222 e 3,78 ng/L, respectivamente, nos sedimentos do Rio Ebro, na Espanha (SILVA et al., 2011; PUBCHEM, 2019). De acordo

com CAVALCANTI (2017), a ausência do atenolol pode ser explicada pela ocorrência de adsorção, fotodegradação, biotransformação ou bioacumulação, embora ele tenha um caráter mais lipofóbico (KUSTER et al., 2009).

Como já mencionado, os fármacos podem se acumular na biota aquática, em diferentes níveis tróficos (BU et al., 2013; GHEOGHE et al., 2016; MORENO-GONZÁLEZ et al., 2016; VACLAVIK et al., 2020). O haloperidol, por exemplo, tem um potencial moderado de bioacumulação (PUBCHEM, 2019).

5.2.2 Compostos Quantificados

Como descrito na Tabela 17 acima, os psicofármacos carbamazepina, fluoxetina e venlafaxina e a cafeína foram detectados em algumas amostras de água bruta do Córrego Rico, que abastece a ETA de Jaboticabal.

Como esperado, no geral os compostos fizeram-se presentes em maior concentração nas estações da seca, principalmente na segunda coleta, realizada em julho.

Dentre os fármacos, a carbamazepina apresentou-se em maior concentração, no período de inverno e de maior estiagem, com 81 ng/L, uma concentração cerca de 80 vezes maior do que aquela obtida nas amostras em março. Pode-se notar claramente o fator de concentração do fármaco pela ausência das chuvas e sua diluição nos meses mais chuvosos, inclusive sem a detecção na primeira coleta realizada em fevereiro.

A venlafaxina só foi detectada nos meses de seca, com valor máximo de 2,6 ng/L no mês de julho, em que a precipitação média foi < 25 mm.

Já a fluoxetina só foi encontrada na amostra de fevereiro, correspondente ao período de maior ocorrência de chuvas (aproximadamente 300 mm).

A cafeína foi encontrada nas amostras em todo o período das coletas, em uma concentração máxima de 406 ng/L no mês de julho, cerca de 7 vezes maior do que a concentração obtida na primeira coleta do período chuvoso. Este comportamento também foi observado por GONÇALVES et al. (2017) no rio Paquequer, localizado na área urbana de Teresópolis.

Os níveis de precipitação ocorridos durante os períodos de coleta podem ser observados na Figura 48.

Figura 48 - Precipitação total (A) e número de dias com chuva (B) na cidade de Jaboticabal – Média histórica e no ano de 2019.

Extraído de: <https://www.fcav.unesp.br/#!/estacao-agroclimatologica/graficos/a-partir-de-2010/>. Acesso em 22 de dez. de 2019.

A ausência de chuvas tende a concentrar os contaminantes presentes nas águas. Em períodos de seca, os corpos d'água possuem uma baixa vazão, desta forma, o fator de diluição é a principal causa da diminuição da concentração de fármacos nesses meios (PATROLECCO et al. 2015; WILKINSON et al., 2017).

Outros fatores também podem influenciar nesse processo de atenuação, como sorção em sólidos, bioconcentração, biodegradação e fotodegradação. Fármacos como o diclofenaco e naproxeno, por exemplo, são fotodegradados em águas superficiais (PATROLECCO et al., 2015; SU et al., 2020).

Os processos de degradação são dependentes das estruturas moleculares dos contaminantes, e dos fatores ambientais (BAENA-NOGUERAS et al., 2017). Ainda que pertençam a uma mesma classe terapêutica, como os psicotrópicos, cada medicamento possui características próprias, o que influencia particularmente em seu comportamento, e em sua eliminação do ambiente (PATROLECCO et al., 2015).

De acordo com PATROLECCO et al. (2015), a biodegradação e a sorção parecem ser os principais processos de eliminação de fármacos das ETEs e segundo BAENA-NOGUERAS et al. (2017), estudos recentes indicam que a fotodegradação é muito importante para remoção de fármacos das águas superficiais.

SUGIHARA (2018) observou a degradação de vários fármacos por ação de luz solar (radiação ultravioleta A e B - UVA, UVB), e afirma que a fotodegradação por radiação ultravioleta C (UVC), utilizada em algumas ETEs, degradou todos os fármacos estudados por ele. Porém, a irradiação aumentou significativamente a toxicidade do paracetamol e fenitoína, com a formação de produtos fotodegradados.

O uso de UVC/ácido paracético ($\lambda = 254$ nm) também é eficaz na degradação da carbamazepina, da fluoxetina e da venlafaxina presentes na água, com liberação de ácido acético na solução final, de acordo com os estudos de HOLLMAN et al (2020).

As características do meio hídrico, como o pH e a salinidade também podem influenciar nos processos de foto e biodegradação dos contaminantes (BAENA-NOGUERAS et al., 2017).

Processos de fotodegradação e biodegradação tendem a ser mais ativos em estações mais quentes, ao contrário da sorção, que geralmente é maior em temperaturas mais amenas (PATROLECCO et al. 2015; WILKINSON et al., 2017). Neste estudo a temperatura média foi maior nos primeiros meses do ano, variando de 20 a 33 °C durante as coletas no período chuvoso, e de 12 a 28 °C no período seco, em que as concentrações dos compostos analisados foram, em sua maioria, superiores (ACCUWEATHER, 2020).

GOLOVKO et al. (2014), em estudo realizado com afluentes e efluentes de ETEs, observaram uma maior concentração de fármacos no inverno, o que indica a influência do meio neste processo. SU et al. (2020) também relataram maiores concentrações de carbamazepina no rio Chaobai durante o inverno em relação ao verão.

A presença dos compostos aqui descritos também já foi retratada em corpos d'água em inúmeras regiões do globo. Para melhor visualização, uma tabela com os valores mínimos e máximos obtidos em águas superficiais, descritos por outros pesquisadores, pode ser visualizada abaixo (Tabela 18).

Tabela 18 - Faixa de ocorrência dos fármacos carbamazepina, fluoxetina, venlafaxina e da cafeína em águas superficiais conforme descrições na literatura científica.

Composto	Cmax	Local	Ref	Cmin	Local	Ref
CBZ	3090 ng/L	Rio Llobregat Espanha	GINEBRADA et al., 2010	0,3 ng/L	Rio Detroit Canada	HUA et al., 2006
FLU	44 ng/L	Rio Guadarrama Espanha	ALONSO et al., 2010	1,87 ng/L	Rio Douro Portugal	FERNANADES et al., 2020
VEM	1003 ng/L	Rio Guadarrama Espanha	VALCÁRCEL et al., 2011	1,9 ng/L	Rio Elba Rep. Tcheca	FEDOROVA et al., 2014
CAF	753,5 µg/L	Rio Birigui Brasil	FROEHNER et al. 2010	38 ng/L	Rio Mississipi EUA	ZHANG et al., 2007

Cmax = Concentração máxima; Cmin = Concentração mínima; Ref = Referência; CBZ = Carbamazepina; VEN = Venlafaxina; FLU = Fluoxetina; CAF = Cafeína.

As concentrações dos compostos detectados no Córrego Rico se enquadram nas faixas de concentrações dos psicofármacos e da cafeína descritas na tabela acima.

Os psicofármacos quantificados neste estudo também foram detectados por FERNANDES et al. (2020) no rio Leça, em amostras coletadas no outono. A concentração da carbamazepina variou de 206 a 354 ng/L, a fluoxetina ficou entre 6,7 e 29 ng/L, e a venlafaxina de 235 a 641 ng/L. No rio Douro, somente a fluoxetina foi quantificada, apresentando-se em concentrações entre 1,87 e 1,94 ng/L. As concentrações mais altas foram encontradas próximas à descarga do efluente da ETE.

A presença da carbamazepina na água bruta já era esperada, já que ela foi resistente ao tratamento biológico e foi detectada em todas as amostras de efluentes das ETEs analisadas por GUEDES (2017) no estado de São Paulo. Resultados semelhantes também foram observados por CHEN et al. (2014) e PATROLECCO et al. (2015).

Além disso, ela é frequentemente detectada nas águas superficiais por todo o mundo, o que confirma a remoção incompleta de seus resíduos em ETEs, e é segundo composto farmacêutico mais detectado e quantificado nas águas da Europa e África (CHEN et al., 2014; RIVERA-JAIMES et al., 2018; FEKADU et al., 2019; FERNANDES et al., 2020).

Uma alta concentração desse psicofármaco (490 ng/L), por exemplo, foi observada em um pequeno riacho na Alemanha que é impactado por uma estação de tratamento de esgoto (KUNKEL e RADKE, 2012).

Além do composto inalterado, alguns metabólitos da carbamazepina também já foram descobertos em águas superficiais na Europa e na África. A carbamazepina-10,11-epóxido, um metabólito ativo, já foi quantificada na água em concentrações maiores do que a própria forma original (FEKADU et al., 2019).

Este medicamento é frequentemente detectado em corpos d'água, pois tem uma grande resistência aos processos naturais de atenuação, já que é resistente a biodegradação e não tende a fotodegradar ou adsorver. A variação em sua concentração deve-se então provavelmente a condições hidrológicas e processos de diluição, além é claro, do consumo pela população de diferentes regiões (PATROLECCO et al., 2015). Ela possui um tempo de meia-vida relativamente longo no meio ambiente, cerca de 82 dias em condições de semi-campo, o que a torna um dos fármacos mais persistentes detectados em ecossistemas aquáticos (MOURA, 2016; POHL et al., 2020).

A venlafaxina também é um dos fármacos mais frequentemente prescritos para tratamentos psiquiátricos e um dos psicofármacos mais detectados em corpos d'água na Europa e África (MINGUEZ et al., 2016; FEKADU et al., 2019). Seus enantiômeros não sofrem uma biodegradação relevante na água, e foram encontrados, por exemplo, no rio Reno junto de seus metabólitos (SCHLÜSENER et al., 2015), assim como no Rio Grande em Ontario (Canadá), junto de seus dois produtos de desmetilação, O-desmetil-venlafaxina e N-desmetil-venlafaxina (METCALFE et al., 2010).

A fluoxetina ainda é um dos antidepressivos mais prescritos em todo o mundo e, apesar de sua maior parcela ser eliminada no efluente líquido da ETE (CAMINADA, 2008), geralmente mostra-se presente em menor concentração na água quando comparada a outros psicofármacos, como retratado por PAÍGA et al. (2019). Ela possui capacidade de se adsorver à matéria orgânica e de se acumular na biota aquática, bem como sofrer ação de processos fotoquímicos (ANDRÉS-COSTA et al., 2017). RICHMOND et al. (2019) atribuem a baixa concentração de fluoxetina encontrada em seus estudos na coluna d'água pela alta capacidade de adsorção ao material orgânico.

Os autores também afirmam que, em seus estudos anteriores, verificaram que a concentração mensurada da fluoxetina em invertebrados aquáticos a jusante de uma ETE foi três vezes maior do que as concentrações normalmente encontradas na água.

De acordo com FEKADU et al. (2019), a fluoxetina foi detectada em recursos hídricos de muitos países da Europa e África, em concentrações de 2,5 a 43 ng/L. Ela e a carbamazepina foram detectadas em 100% das amostras coletadas no rio Lis, em Portugal (PAÍGA et al, 2016). Ambas também já foram encontradas no Brasil, como no Lago Paranoá do Distrito Federal, junto a outros psicofármacos (LORZ et al. 2014).

Pode-se concluir que a remoção dos fármacos pelas ETEs não é completa e eles podem atingir os recursos hídricos. De acordo com relatório da UNESCO de 2017, de 118 produtos farmacêuticos avaliados no ambiente marinho e de água doce na região do Mar Báltico, somente 9 deles foram removidos dos efluentes durante os processos de tratamento com eficiência maior do que 95%, e quase metade dos compostos foram parcialmente eliminados com uma eficiência menor do que 50% (UNESCO, 2019).

Vários autores indicam baixa ou nenhuma remoção de carbamazepina, fluoxetina e venlafaxina por ETE (CHEN et al., 2014; PATROLECCO et al., 2015; PAÍGA et al., 2016; ROBERT et al., 2017; MAULVAULT et al., 2018; QU et al., 2019). Além disso, PAÍGA et al. (2019) relatam que pode haver um aumento dos fármacos psicotrópicos nos efluentes da ETE pela liberação gradual dos compostos adsorvidos ao lodo, o que pode gerar, inclusive, uma taxa de remoção negativa. Esses medicamentos, liberados como conjugados pelo organismo, também podem ser clivados por enzimas durante o processo de tratamento, e serem novamente convertidos em seus compostos originais.

A cafeína já foi quantificada em águas superficiais em altas concentrações, como pode ser observado na Tabela 18. Ela também já foi quantificada em níveis de µg/L em águas continentais de Cingapura (BAENA-NOGUERAS, 2017). ARCHANA et al. (2017) detectaram esse composto em lagos na Índia em concentrações de aproximadamente 180 µg/L durante o verão.

Além do alto consumo pela população, suas características físico-químicas (como baixo Kow) favorecem sua presença nos efluentes líquidos de ETEs, onde ela é fracamente retida (CANELA et al., 2014; CETESB, 2018). ARCHANA et al. (2017) relatam que uma eficiência na remoção de até 70% já foi observada para a cafeína, provavelmente pela rápida biodegradação.

Descrita em corpos d'água de todo o mundo, como indicam CHOI et al. (2008), FROEHNER et al. (2010), CANELA (2014), BALAKRISHNA et al. (2017) e FEKADU et al.

(2019), no Brasil não é diferente: além do rio Birigui (Tabela 18), também já foi quantificada no rio Paquequer (RJ) (GONÇALVES, 2008) em concentrações de até 47,5 µg/L e na bacia do Rio Atibaia, por exemplo, sendo inclusive detectada em água potável (GHISELLI, 2006).

Estudos confirmam uma correlação positiva entre a carga de contaminantes emergentes na água com a presença de cafeína (MONTAGNER et al., 2014). A CETESB quantifica a cafeína em alguns pontos de sua rede para avaliar a contaminação das águas por esgotos domésticos, em adição à análise do indicador microbiológico *E. coli*. (CETESB, 2018).

De acordo com a publicação da CETESB, Qualidade das Águas Interiores – 2017, nos pontos onde a cafeína foi quantificada no estado de São Paulo, destacam-se o rio Cotia (3,87 a 30,5 µg/L) e o reservatório Edgard de Souza (25,5 a 51,3 µg/L) com as maiores concentrações CETESB (2018).

Conforme relatório da CETESB (2018), vários agrotóxicos também foram detectados no ponto de amostragem localizado no Córrego Rico, como tebutiuron, diuron, fipronil e imidacloprido. O documento recomenda a recomposição da vegetação ripária para a manutenção da qualidade das águas (CETESB, 2018).

LOPES (2007) detectou estrona no Córrego Rico, na concentração de 0,6 ng/L e 30,6 ng/L de 17β – estradiol na nascente. EMÍDIO (2016) obteve até 59,3 ng/L de micotoxinas estrogênicas no córrego, com equivalente de estradiol calculada de 0,06 a 1,42 ng/L. Também já foram detectados, nesse córrego, níveis de mercúrio e fósforo acima dos índices máximos previstos na resolução do CONAMA (IHA, 2010).

O domínio das informações sobre o cenário supra apresentado é imprescindível para uma boa gestão ambiental das águas, o que inclui a seleção e proposição de medidas de controle de contaminação. Iniciativas de incremento sistêmico para o tratamento de água e esgoto, assim como a elaboração de normas adequadas, devem ser consideradas, sempre dentro da ideia de monitoramento do risco potencial ao ambiente pelos compostos aqui estudados, bem como seus metabólitos.

5.2.3 Eficiência de Remoção dos Compostos Químicos pelas ETAs

Tratando-se de remoção dos fármacos do meio hídrico, a maioria das pesquisas científicas são mais focadas nas ETes e não nas ETAs. Além disso, quando as consideram, os estudos geralmente são realizados em escalas de laboratório (YANG et al., 2017).

Os sistemas de abastecimento são as fontes de água potável mais comumente usados no mundo e muitas tecnologias podem ser aplicadas durante o tratamento da água (K'OREJE et al., 2020).

Esse estudo foi realizado em escalas reais, em uma estação de tratamento de água convencional.

Embora a recuperação dos fármacos tenha sido baixa para as amostras de água tratada, a eficiência de remoção da cafeína e dos fármacos pela Estação de Tratamento foi de 100%, já que não foram detectados.

De acordo com LIMA et al. (2017), dentre as etapas de tratamento de água, a clarificação mostra-se ineficiente na remoção de muitos contaminantes, a não ser no tocante a alguns compostos hidrofóbicos com alto Kow que se adsorvem em material particulado e a alguns compostos de baixo Kow que são adsorvidos em flocos.

Já a etapa de desinfecção é eficiente para remoção de muitos microcontaminantes por ação oxidativa, e é dependente da dose do desinfetante e do tempo de contato entre os compostos. A estrona e o diclofenaco, por exemplo, têm remoção $\geq 97\%$ com a desinfecção por uso de cloro. Alguns hormônios também são rapidamente oxidados com este processo (LIMA et al., 2017).

A oxidação provavelmente foi o motivo pelos baixos níveis de recuperação analítica obtidos neste estudo, assim como àqueles obtidos por LOPES (2007) e EMÍDIO (2016).

Porém, por mais que o uso de cloro/cloramina seja muito realizado pelo mundo todo de forma eficaz e barata, tal oxidação pode também acarretar a formação de subprodutos não intencionais tóxicos (HOW et al., 2017; HAN et al., 2019). O cloro livre na presença de matéria orgânica, por exemplo, pode levar a formação de trihalometanos (SOUZA, 2014).

A carbamazepina também é removida por ação oxidativa de cloramina, principalmente em pH neutro, mas HAN et al. (2019) alertam para a formação de produtos de transformação (PTs) ainda mais tóxicos do que o próprio fármaco, com propriedades citotóxicas e genotóxicas, como demonstrado pelo próprio autor em estudos anteriores.

Esses PTs podem também interagir entre si, resultando em efeitos mistos, ou levar a resultados adversos à saúde ligados à exposição humana de longo prazo.

GUEDES (2017) observou em seus estudos em estações de tratamento de esgoto, que houve remoção da carbamazepina quando houve cloração, ao contrário das coletas em que a cloração foi suspensa.

Ainda, processos complementares ao tratamento com adsorção em carvão ativado pulverizado e granulado também são eficientes na remoção de contaminantes (como alguns fármacos) da água, além de outras técnicas mais onerosas como filtração em membrana (nanofiltração, ultrafiltração e osmose reversa), biofiltros e processos oxidativos avançados como uso de peróxido de hidrogênio, ozônio e radiação UV (LIMA et al., 2017; YANG et al., 2017).

No entanto, YANG et al. (2017), alertam que a ozonização pode provocar a formação de produtos desconhecidos. De acordo com POHL et al. (2020), a carbamazepina ozonizada e os subprodutos de sua ozonização são embriotóxicos para o peixe-zebra (*Danio rerio*), além de serem persistentes na água.

YANG et al. (2017) também descrevem que, em estudo realizado em uma ETA avançada, as principais etapas envolvidas na remoção de fármacos e produtos de higiene pessoal foram oxidação, coagulação combinada com sedimentação e filtração (carvão ativado granulado).

JUN et al (2019) afirmam que o tratamento ultrassônico é eficiente na remoção de carbamazepina em meio aquoso por utilizar uma estrutura metal-orgânica como catalisador na sonodegradação. Segundo o autor, essa seria uma alternativa de oxidação para os contaminantes desta classe sem a formação de produtos de transformação que são formados com o uso de cloro e ozônio, por exemplo.

Embora estejamos familiarizados com a distribuição da água tratada, em alguns lugares do mundo também existem as tecnologias de ponto de uso (POU, do inglês point-of-use technologies) para o abastecimento de água potável. Elas variam de complexidade e consistem basicamente em dispositivos à base de cloro, filtro e desinfecção solar (K'OREJE et al., 2020).

As POU mais baratas são utilizadas em países como a África, onde o fornecimento de água potável ainda é um sério problema. Apesar de um bom desempenho da desinfecção, pouco se sabe sobre sua capacidade de remoção de contaminantes emergentes (CEs). Porém, essas técnicas nos podem futuramente proporcionar oportunidades interessantes para reduzir a exposição aos CEs em nível doméstico (K'OREJE et al., 2020).

Com essas informações sobre o tratamento da água, YANG et al. (2017) afirmam que estudos ainda detectam fármacos após o tratamento da água, como a carbamazepina em níveis de 1 a 8 ng/L em países como a Espanha e França, respectivamente. LOPES (2007) também observou a presença de 17 β - estradiol em amostras de água potável que coletou na mesma ETA deste trabalho, na concentração de 6,9 ng/L.

Além disso, em muitos países, a água subterrânea também é utilizada para a dessedentação humana e existem estudos que indicam concentrações de fármacos nessas águas, como ibuprofeno e paracetamol, no mesmo nível das águas superficiais (K'OREJE et al., 2020).

5.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DAS AMOSTRAS

5.3.1. Caracterização Físico-Química

A caracterização físico-química das amostras de água bruta e tratada foi realizada com base na cor aparente, condutividade, turbidez e pH.

5.3.1.1 Características Físicas

Nas figuras abaixo pode-se observar os gráficos elaborados com os valores da cor aparente (Figuras 49 e 50) e turbidez (Figuras 51 e 52) para água bruta e tratada, mensurados em um período de 24 h para as 3 coletas realizadas nos 2 períodos hidrológicos (chuvoso e seco).

Figura 49 - Cor aparente das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Figura 50 - Cor aparente das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Figura 51 - Turbidez das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Figura 52 - Turbidez das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Os valores médios para a cor e turbidez na água bruta foram significativamente maiores no período de maior pluviosidade, como se pode observar nas figuras acima e na Tabela 19 abaixo. Na média, o valor da cor aparente foi cerca de 6 vezes maior durante o período chuvoso

e a turbidez, cerca de 7 vezes superior. Na água tratada, os valores não tiveram alterações significativas entre os 2 períodos hidrológicos.

Tabela 19 - Valores médios da cor aparente e da turbidez mensurados no período chuvoso e seco.

Período de coleta	Cor (uH)		Turbidez (UNT)	
	Água Bruta	Água Tratada	Água Bruta	Água Tratada
Chuvoso	521,0	4,4	84,1	0,5
Seco	89,6	4,6	11,9	0,5
r	-0,929	0,009	-0,933	-0,062
p	4,93E-50	0,92	1,17E-51	0,515

Notas:

uH = Unidade Hazen;

UNT = Unidade Nefelométrica de Turbidez

r = coeficiente de correlação de Pearson

Esta diferença também foi observada por SILVA et al. (2016) em seus estudos, indicando uma quantidade maior de substâncias dissolvidas (cor) e de partículas em suspensão (turbidez) no Córrego Rico com maiores taxas pluviométricas.

Este fato pode ser explicado pela ação da chuva no escoamento superficial de sólidos, aumentando o nível de compostos inorgânicos e orgânicos na água, como folhagens e galhos de árvores (BUZELLI e CUNHA-SANTINO, 2013).

Como descrito por PIVELI e KATO (2005), além do despejo de efluentes de ETEs, em períodos chuvosos a erosão das margens do corpo d'água é um bom exemplo para a ocorrência do aumento da turbidez, principalmente em áreas em que a região ciliar do manancial tem pouca vegetação e o solo é arenoso, como ocorre em parte da extensão em que o Córrego Rico se insere (SAAEJ, 2019).

Outros fatores podem contribuir para a turbidez natural da água, como as características geológicas das bacias de drenagem, desmatamento, resíduos provenientes de agricultura, detritos orgânicos como algas, bactérias e plâncton, bem como a vegetação que pode interferir na cor natural, devido à presença de ácidos húmicos (BUZELLI e CUNHA-SANTINO, 2013; BRASIL, 2014).

Na água tratada, a média da cor aparente ficou abaixo do valor máximo permitido (VMP) pela Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017) em todo o

período, embora em uma das coletas no período chuvoso tenha chegado a 16,3 uH. A turbidez também ficou abaixo de 5 uT (VMP) em todas as análises.

A água bruta, embora tenha chegado a 150,7 UNT na coleta 2 do período de chuvas, manteve-se com uma média menor do que 100 UNT nos dois períodos hidrológicos, conforme VMP estipulado para as águas de classe 2 pela Resolução nº 357 do CONAMA (BRASIL, 2005).

Estes dados indicam a eficiência do processo de coagulação na remoção de partículas em suspensão e dissolvidas pela floculação, decantação e filtração.

Como descrito por Brasil (2006; 2014), com uma baixa turbidez, a água não apresenta uma proteção física aos micro-organismos, além da redução de possíveis sabor e odor por partículas que transportem matéria orgânica. Já a ausência de cor é essencial para a aceitabilidade da água pela população.

Embora não seja um padrão de potabilidade, nem seja uma variável exigida pelo CONAMA para qualificar as águas em classes, a condutividade da água bruta e da tratada também foi mensurada e pode ser visualizada, respectivamente, nas figuras 53 e 54, para os períodos chuvosos e secos.

Figura 53 - Condutividade das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Figura 54 - Condutividade das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.

A média da condutividade na água bruta foi 78,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$ durante o período chuvoso e aumentou significativamente ($r = 0,608$; $p = 7,449\text{E-}013$) para 90,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ no período seco, um comportamento também descrito por BUZELLI e CUNHA-SANTINO (2013).

Por sua vez, para a água tratada houve uma leve redução da condutividade, com o valor de 165,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$ no período chuvoso e 142,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ no seco ($r = -0,752$; $p = 5,068\text{E-}022$).

A condutividade da água tratada foi maior do que a condutividade da água natural em todos os períodos de estudo. Como afirma SOUZA (2014), a condutividade da água bruta aumenta com o processo de tratamento de clarificação e desinfecção.

Ainda, de acordo com BUZELLI e CUNHA-SANTINO (2013), valores altos de condutividade podem indicar que a água apresenta características corrosivas e indica a presença de íons e partículas carregadas eletricamente dissolvidos nela.

5.3.1.2 Características Químicas

Nas figuras 55 e 56, pode-se observar, respectivamente, os gráficos elaborados com os valores do pH para água bruta e água tratada mensurados em um período de 24 h para as 3 coletas realizadas nos 2 períodos hidrológicos.

Figura 55 - pH das amostras de água bruta ao longo do tempo nos períodos de estudo.

Figura 56 - pH das amostras de água tratada ao longo do tempo nos períodos de estudo.

O valor do pH na água bruta foi de 7,23 durante o período chuvoso e aumentou significativamente para 7,52 no seco ($r = 0,702$; $p = 3,474E-018$). Já para a água tratada, não foram observadas alterações significativas entre as medidas da época de chuvas (7,29) e da seca (7,24; $r = -0,127$; $p = 0,178$), embora na primeira coleta do período chuvoso valores mais altos de pH tenham sido registrados.

Esses valores estão de acordo com a faixa de pH para água de classe 2 conforme previsto na Resolução nº 357 do CONAMA (BRASIL, 2005) e de acordo com a exigência da Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017) para água tratada, até porque, no tratamento previsto, um dos requisitos é o ajuste do pH o mais próximo possível do neutro.

5.3.2 Caracterização Microbiológica

No período chuvoso, o número de coliformes totais na água bruta não pôde ser calculado, pois estava acima dos limites quantificáveis pela metodologia de análise utilizada sem a diluição prévia das amostras, ou seja, em todas as coletas o NMP (Número Mais Provável) foi igual ou maior do que 2419,6.

Ao contrário dos coliformes totais, o NMP de *E.coli* pôde ser calculado na água bruta. O gráfico abaixo (Figura 57) indica o número mais provável de *E.coli* em 100 mL de amostra nas três coletas de água bruta realizadas no período chuvoso.

Figura 57 - NMP de *E.coli* ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período chuvoso.

Já no período seco, foi possível quantificar os coliformes totais nas três coletas (junho, julho e agosto de 2019). Neste período hidrológico, o NMP de coliformes totais e *E.coli* ($r = -0,637$; $p = 3,92E-09$) foram menores do que no período chuvoso, como indicam as Figuras 58 e 59.

Figura 58 - NMP de coliformes totais ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período de seca.

NMP = Número Mais Provável

Figura 59 - NMP de *E.coli* ao longo do tempo nas amostras de água bruta durante o período de seca.

NMP = Número Mais Provável

De acordo com SCHOLTEN et al. (2012), o escoamento superficial da água da chuva transporta material orgânico, como fezes de animais, para o corpo d'água, o que provoca um desequilíbrio físico, também químico (como visto nos itens anteriores) e na microbiota da água, como aqui observado.

SILVA et al. (2016) destacam a possibilidade de a água da chuva provocar o escoamento de micro-organismos presentes no ambiente próximo, como pastagens, ou provocar a suspensão de sedimentos contaminados oriundos do fundo do Córrego.

A influência das chuvas é demonstrada nos relatórios da CETESB, em que observa-se, por exemplo, uma melhora no IQA (Índice de Qualidade das Águas) das águas em períodos mais secos. Tal melhora se deve à influência de cargas difusas, que é mais acentuada com índices pluviométricos maiores (CETESB, 2018).

Assim como observamos neste estudo, SILVA et al. (2016) também verificaram um maior número de bactérias no Córrego Rico durante o período de chuvas.

SCHOLTEN et al. (2012), constataram que em determinados períodos do dia, em época de chuvas, o número de *E. coli* encontrado no Córrego Rico foi maior do que o permitido para águas de classe 3, conforme descrito na Resolução nº 357 do CONAMA (BRASIL, 2005), tornando-o impróprio para consumo por tratamento convencional nesses períodos.

De acordo com a CETESB (2018), muitos corpos d'água avaliados e descritos em seu relatório também não atendem a esse parâmetro estabelecido pela Resolução para corpos d'água destinados ao abastecimento para consumo humano, após tratamento convencional e/ou avançado. Inclusive, as UGRHIs 2, 4, 6, 8, 9, 10 e 17 apresentaram entre 60% e 70% de resultados não conformes para presença de *E. coli* em 2017.

Durante a seca, o NMP de *E. coli* quantificado neste estudo foi menor do que 1000 em todo o período do dia nas três coletas. Já no período chuvoso, no total das 33 amostras somadas das 3 coletas, cerca de 40% estava acima de 1000 NMP/100 mL.

Um valor maior do que 1000 NMP/100 mL foi observado nas primeiras horas da coleta 1 (18/02). Tal limite foi ultrapassado em todo o período da coleta 2, realizada no mês seguinte (04/03). Já na coleta 3 (18/03), observou-se um número menor do que 1000 NMP/100 mL da bactéria em todo o período de amostragem.

Essa diferença entre os 3 períodos provavelmente se deu pelo volume diário de chuva, já que o mês de fevereiro foi mais chuvoso do que o de março (cerca de 300 mm x cerca de 110 mm, respectivamente, Figura 47, Item 5.2.2)

Embora haja diferenças entre as 3 coletas, o NMP de *E. coli* foi maior nas primeiras horas do dia, principalmente durante o período chuvoso, até por volta das 11 h da manhã,

coincidindo também com maiores valores de cor aparente e turbidez, como descrito no item 5.3.1.1.

De acordo com a Resolução nº 357 do CONAMA (BRASIL, 2005), águas doces de classe 2 não devem apresentar um limite maior do que 1000 coliformes termotolerantes por 100 mL em 80% das amostras coletadas em um ano.

Embora as coletas não tenham sido realizadas bimestralmente, como descrito na Resolução nº 357, esse limite é quebrado em época chuvosa, mas não em seca, e menos de 80% das amostras (cerca de 33%; 2 de 6) tiveram um número maior da bactéria termotolerante *E.coli*.

A detecção de bactérias coliformes em todos os períodos hidrológicos de análise indica a presença de material fecal no Córrego Rico. Como são liberadas pelas pessoas aos bilhões por dia e estão presentes em grandes quantidades nos esgotos domésticos, nossos resultados indicam uma contaminação do Córrego, proveniente provavelmente do despejo de efluente do tratamento de esgoto de Monte Alto (BRASIL, 2006).

Na água tratada pela ETA, ou água para consumo humano, não foram observados coliformes totais e *E.coli* em nenhum período hidrológico de acordo com a técnica de análise empregada, ou seja, não foi observada nenhuma coloração nas cartelas Quanti-Tray®.

Dessa forma, com a ausência de *E. coli* em todas as amostras de água tratada, mesmo com uma carga mais alta de *E.coli* na água bruta, ela esteve conforme - segundo este quesito - para água potável, de acordo com a exigência da Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde, o que indica que a desinfecção foi eficiente em todos os períodos de análise (BRASIL, 2017).

Abaixo pode-se verificar o padrão encontrado para as amostras negativas (água tratada) e positivas (água bruta), ou seja, com os poços amarelos no período chuvoso (Figura 60).

Figura 60 - Amostras de água tratada (A) e água bruta (B).

Fonte: Autor.

5.4 EFEITOS DOS CONTAMINANTES DETECTADOS A ORGANISMOS NÃO-ALVOS

5.4.1 Teste de Toxicidade Aguda com *Daphnia magna*

De acordo com os testes de toxicidade aguda realizados com *Daphnia magna*, a CE(I)50;48 h média calculada para a fluoxetina (cloridrato de fluoxetina) foi de 4,55 mg/L LI = 3,60 mg/L; LS = 5,75 mg/L; DP entre as 3 médias = 0,71). Ela é classificada como tóxica ao cladocero de acordo com as classes de toxicidade descritas por SANDERSON et al. (2003).

Com uma CE50;48 h de 5,91 mg/L, MINGUEZ et al. (2014) obtiveram resultados semelhantes aos apresentados nesta tese em seus estudos de toxicidade aguda para a fluoxetina com este organismo.

CAMINADA (2008) obteve valores de CE50;48 h próximos de 1 mg/L de hidrocloridrato de fluoxetina em formulações comerciais para a *Ceriodaphnia dubia*.

STANLEY et al. (2007) citam uma concentração de efeito observado (CEO;21 d) de 0,44 mg/L para este composto, avaliando mortalidade/imobilidade em *D. magna* (SANTOS, 2012)

Em estudos com peixe-zebra (*Danio rerio*), MOURA (2016) relatam uma CL50;96 h de 6,1 mg/L, concentração próxima àquela obtida para os cladoceros, o que enquadra a fluoxetina na mesma classe (tóxica) para os dois organismos aquáticos.

No geral, os fármacos provocam efeitos tóxicos agudos, como a imobilidade e mortalidade, em concentrações mais altas, não encontradas comumente no meio ambiente.

GHEORGHE et al. (2016), por exemplo, em um estudo de toxicidade aguda realizado com organismos aquáticos para vários fármacos, obteve valores de CL50 para o peixe *Cyprinus carpio*, a carpa-comum, de 42,6 a mais de 100 mg/L. Para a *D. magna* os valores de CE50 foram de 11,02 mg/L a também mais de 100 mg/L; para a bactéria marinha *Vibrio fischeri* e outras cepas bacterianas, as CI (concentrações inibitórias) variaram de 7,02 a mais de 100 mg/L.

No entanto, nos últimos anos surgiram inúmeras evidências de que níveis muito baixos desses contaminantes no ambiente são capazes de gerar efeitos subletais nos organismos, com a possibilidade, inclusive, de comprometer um ecossistema. Os estudos de toxicidade aguda são então mais utilizados como dados básicos, principalmente para a avaliação dos riscos que os compostos podem ocasionar.

5.4.2 Efeitos Subletais

Devido à finalidade pela qual são usados os contaminantes quantificados nesse estudo, eles podem gerar efeitos adversos em organismos não-alvos mesmo em baixas concentrações na água, em níveis de até ng/L.

Como os vertebrados possuem muitos sistemas receptores de neurotransmissores preservados na escala evolutiva, a cafeína e os psicofármacos atuam nos seres humanos, mas desencadeiam efeitos semelhantes nas mais diversas espécies (MAULVAULT et al., 2018).

O impacto da presença destes contaminantes no ambiente é principalmente negativo quando ocorre uma exposição crônica, a longo prazo, que a princípio não gera mortalidade, mas efeitos subletais podem ser observados.

Nos anexos disponíveis neste trabalho (Anexos 1, 2, 3 e 4) seguem as tabelas que apresentam alguns dos principais efeitos subletais que a cafeína, a carbamazepina, a fluoxetina e a venlafaxina podem ocasionar em diferentes organismos de vida aquática, ou que dependem da água em parte de seu ciclo de vida.

Dentre uma série de efeitos, os mais frequentemente observados são os comportamentais e fisiológicos, como os reprodutivos e metabólicos. A atividade das colinesterases está diretamente conectada às mudanças comportamentais, bem como outros efeitos colaterais (MOURA 2016).

MARTIN et al. (2019a) demonstraram que a fluoxetina, em concentrações ambientalmente relevantes, altera o comportamento do peixe-mosquito (*Gambusia holbrooki*) relacionado à ansiedade, sendo uma alteração sexo-dependente. Ela também interfere no comportamento de ansiedade em várias outras espécies de peixes.

As respostas imunes celular e humoral em *Tegillarca granosa* também são suprimidas pela exposição dos moluscos à fluoxetina, tornando-os mais vulneráveis aos patógenos (SHI et al., 2019). Além disso, ela induz a desova em mexilhões-zebra machos (*Dreissena polymorpha*) como descrito por FONG et al. (1998).

ROBERT et al. (2017) afirmam que a exposição crônica de crustáceos à fluoxetina em concentrações ambientalmente relevantes também pode afetar o comportamento, o metabolismo da glicose, a reprodução e a regulação do crescimento, bem como as respostas ao estresse.

Em estudo realizado com a carbamazepina, um dos fármacos mais detectados em meio aquático, e que está entre as 5 das moléculas mais detectadas no meio marinho em todo o mundo, observou-se que fármacos não-antibióticos também podem ter um importante papel na disseminação da resistência aos antibióticos. Os autores demonstraram que, em concentrações ambientalmente relevantes, ela promove a transferência conjugativa de genes de resistência a antibióticos (FABBRI e FRANZELLITTI, 2016; WANG et al., 2019).

Estudos também indicam que este medicamento, quando usado durante a gravidez, pode estar relacionado com malformações do feto, além de gerar efeitos potencialmente clastogênicos e genotóxicos em linfócitos do cordão umbilical (CHEN et al., 2014). A exposição in vitro também gera resultados neurocomportamentais duradouros, como padrões comportamentais ansiogênicos em ratos (BIDEL et al., 2016).

Ela afeta vias oxidativas e bioquímicas e gera alteração em níveis de mRNA e na expressão de proteínas no molusco bivalve *Corbicula flumínea*, ou amêijoia-asiática, quando exposto a concentrações ambientalmente relevantes do medicamento, causa alterações bioquímicas nos bivalves da espécie *Scrobicularia plana* e atrasa a maturidade do microcrustáceo *Daphnia magna* (DIETRICH et al., 2010; CHEN et al., 2014; FREITAS et al., 2015a).

A venlafaxina atrasa o desenvolvimento de anfíbios *Rana pipiens*, dificulta a fixação de caracóis ao substrato, influencia no comportamento, na reprodução, provoca estresse oxidativo, alterações metabólicas e influencia na expressão de mRNAs de peixes (FOSTER, 2010; FONG e MOLNAR, 2013; BEST et al., 2014; MELVIN, 2017; PARROTT e METCALFE, 2017; QU et al., 2019; SEHONOVA et al., 2019).

Ela gera, inclusive, efeitos prejudiciais no fígado, nos rins e no estômago de ratos quando administrada em dose única alta de 350 mg/kg ou exposição repetida a 10 vezes a dose terapêutica (50 mg/kg) (PAULIS et al, 2018).

Os psicofármacos também podem atravessar os poros do córion e expor embriões a substâncias tóxicas durante a fase crítica inicial de desenvolvimento (MOURA, 2016; THOMPSON et al., 2017). THOMPSON et al. (2017) descrevem que um recente estudo demonstrou que contaminantes são transferidos da mãe para os ovos em peixes ovíparos.

Um fenômeno bastante citado na literatura científica recente, relacionado ao comportamento dos fármacos (como compostos endócrinos e neuroativos), é o fenômeno hormese. Ele ocorre quando não há uma curva dose-resposta padrão para um efeito, mas sim uma relação dose-resposta não monotônica.

Esse conceito relativamente novo se refere a estimulação de efeito em baixos níveis do estressor, gerando uma curva caracterizada por uma espécie de U invertido, como pode ser observado na Figura 61 (COOK e CALABRESE, 2007; SANTOS, 2012; PRADO, 2008; FUKUSHIMA, 2020).

Figura 61 – Curva dose-resposta indicando o efeito hormese.

Extraído e adaptado de: COOK e CALABRESE, 2007

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level (Nível de Efeito Adverso não Observado)

Como exemplo deste efeito, pode-se citar o aumento da taxa de reprodução de cladoceros expostos à baixa concentração de fluoxetina em relação a um grupo controle (SANTOS, 2012). RIVETTI et al. (2016) também obtiveram respostas não monotônicas em testes realizados com *D. magna* expostas a psicofármacos.

Este tipo de relação dose-resposta também é comum em peixes expostos a psicofármacos. PRADO (2008) observou alterações na atividade da enzima acetilcolinesterase em peixes da espécie *Danio rerio* expostos a concentrações ambientalmente relevantes (baixas) de fluoxetina e haloperidol.

MELVIN (2017) relata o acontecimento deste fenômeno na alteração do ritmo circadiano dos peixes-mosquito (*Gambusia holbrooki*) expostos a venlafaxina.

A exposição à fluoxetina por 28 dias em doses ambientalmente relevantes altera o comportamento antipredador, como a entrada na zona de ataque predatória e a redução no comportamento de congelamento no peixe *Gambusia holbrooki*, sendo também uma resposta não monotônica e dependente do sexo (MARTIN et al., 2017).

Este efeito parece ser relativamente comum para algumas classes de contaminantes e pode justificar a inconsistência de dados obtidos entre diferentes autores. Ele também dificulta a avaliação potencial do risco desses fármacos e de ações regulatórias (MELVIN, 2017).

Outra característica marcante da classe de antidepressivos é o log de Kow próximo de 3, o que indica uma maior capacidade de interação com as membranas lipídicas e de bioacumulação ao longo da cadeia alimentar (MINGUEZ et al., 2018).

Em um estudo realizado por ALVES et al. (2017) com frutos do mar disponíveis nos mercados europeus, os pesquisadores observaram que a venlafaxina foi o fármaco mais bioacessível (95% para tainha), alertando também sobre os riscos associados a alimentação para a saúde humana. Nos estudos de THOMPSON et al. (2017), foi observado que ela se acumula nos tecidos de peixes, incluindo cérebro, fígado e músculo.

A carbamazepina também foi encontrada em todas as espécies aquáticas marinhas estudadas por MORENO-GONZÁLEZ et al. (2016) na lagoa Mar Menor, na Espanha. Além disso, ela também pode se acumular em insetos aquáticos que servem como recurso alimentar para níveis tróficos mais altos, tanto dentro como fora dos corpos d'água (RICHMOND et al. 2019). Até mesmo em plantas irrigadas com água contendo o composto ela já foi detectada, sendo absorvida pelas raízes – casos do milho, rabanete e alface (BELTRÁN et al., 2020).

Além de todos esses efeitos já catalogados dos fármacos aos organismos não-alvos, outros fatores, como a atividade dos diferentes enantiômeros, a presença de microplásticos, a salinidade, a acidificação e o aquecimento da água interferem na dinâmica e biodisponibilidade deles no meio ambiente (FREITAS et al., 2015a; MAULVAULT et al., 2018; QU et al., 2019).

A presença de microplásticos, por exemplo, aumenta em 10 vezes o efeito bioacumulativo da venlafaxina, além de adsorver outros contaminantes e alterar a distribuição enantiospecífica de medicamentos no tecido e na estrutura subcelular do fígado de peixe (QU et al., 2019). Essa bioacumulação no plasma também é aprimorada sob a combinação de aquecimento e acidificação da água (MAULVAULT et al., 2018).

A queda no pH tem ocorrido nos últimos anos devido à absorção de dióxido de carbono (CO₂) pelos oceanos, bem como aos aumentos na temperatura das águas como consequência do efeito estufa, o que afetará os organismos aquáticos de maneira ainda não muito bem compreendidas (FREITAS et al., 2015a; MAULVAULT et al., 2018).

MEHDI et al. (2019) demonstraram que o efeito combinado da exposição do peixe-zebra (*Danio rerio*) à venlafaxina e ao aumento da temperatura da água resulta em uma atividade elevada da piruvato quinase e nos níveis de glicose e em uma diminuição no metabolismo lipídico.

Sabe-se que o pH da água também pode desempenhar um papel importante na bioacumulação desses compostos, já que eles tendem a se bioacumular em um estado não ionizado (MORENO-GONZÁLEZ et al., 2016).

Quanto à salinidade, sabe-se, por exemplo, que a adição de cloreto de sódio na água pode alterar os efeitos da fluoxetina para planárias (OFOEGBU et al., 2019).

Além disso, os fármacos como a fluoxetina e norfluoxetina podem ter uma toxicidade enantiomérica específica, que pode ocasionar um efeito toxicológico ainda superior, como comprovado para o protozoário *Tetrahymena thermophila* (ANDRÉS-COSTA et al., 2017).

Outro efeito ainda não muito bem compreendido é a ação de misturas. As espécies aquáticas que vivem próximas às descargas de efluentes das ETEs ficam expostas a concentrações maiores dos fármacos, em até $\mu\text{g/L}$, além de misturas em maiores concentrações que por ações sinérgicas podem ter um efeito toxicológico aditivo (METCALFE et al., 2010; MA et al., 2016).

A fluoxetina, por exemplo, interage com fármacos de outras classes, como anti-inflamatórios, e induzem efeitos subletais em *Daphnia magna* (METCALFE et al., 2010).

De acordo com BARBOSA et al. (2017), os organismos enfrentam maior risco quando expostos a vários estressores ao mesmo tempo do que quando cada estresse age sozinho. HEYE et al. (2019) observaram que a exposição à carbamazepina em córregos artificiais, sob condições de estresse múltiplo, resultou em uma toxicidade maior do que até 25 vezes para a mosca-arlequim (*Chironomus riparius*) e para o caramujo da espécie *Potamopyrgus antipodarum*, quando comparada à exposição padronizada a este fármaco em laboratório, alertando para a subestimação de resultados de avaliação de risco.

Os contaminantes também podem se adsorver em alimentos nutritivos, causando toxicidade aos organismos. Um aumento na toxicidade da fluoxetina foi observado em testes de laboratório quando *Daphnia magna*, presente em água com o fármaco, era alimentada com comida rica em nutrientes (SANTOS, 2012).

Quanto à cafeína, esta é diariamente consumida em grandes quantidades. O café é uma das bebidas mais consumidas em todo o mundo. Porém, pouco ainda se sabe sobre seus efeitos à saúde e ao ambiente nas concentrações encontradas nas águas. De acordo com FERNANDES et al. (2017), os resíduos de café descartados no ambiente podem representar um risco, pois esse composto pode causar danos ao DNA e apresentar toxicidade para organismos aquáticos.

Atualmente, o consumo de cafeína e dos fármacos é inevitável na nossa sociedade, o que os torna praticamente presentes em todos os compartimentos ambientais (WILKINSON et al., 2017). A configuração ambiental na qual estão inseridos esses contaminantes é um sistema muito complexo e muitos estudos ainda são necessários para melhor compreensão de seus efeitos.

5.4.3. Avaliação de Risco Ambiental

Nos últimos anos, a presença de fármacos e de cafeína no ambiente aquático tem sido relacionada ao diário e crescente consumo humano. Dessa forma, os organismos que vivem na água em pelo menos parte de seu ciclo de vida podem estar expostos continuamente a baixas concentrações dessas substâncias, o que torna a avaliação do risco de intoxicação ambiental fundamental para segurança dos ecossistemas (CUNHA et al., 2016).

A estimativa do risco ambiental associado aos contaminantes encontrados na água bruta do Córrego Rico foi realizada com base no cálculo do quociente de risco (QR) e a classificação foi feita de acordo com as classes descritas no item 4.5.4.

Além dos três grupos tradicionais de organismos utilizados para a avaliação de risco, o grupo dos moluscos foi acrescentado por apresentar-se mais sensível à intoxicação por venlafaxina, de acordo com os valores de CE50.

Os valores de QR para a carbamazepina, fluoxetina, venlafaxina e a cafeína encontram-se na Tabela 20 abaixo, bem como todos os fatores e valores envolvidos em seus cálculos.

Tabela 20 - Valores utilizados para cálculo da estimativa do risco ambiental para fármacos e cafeína.

Comp.	Dado toxicológico	Concentrações para os organismos (µg/L)				Conc. Sel. (µg/L)	FI	CPENO (µg/L)	CAM (µg/L)	QR
		Algas	Clad.	Peixes	Mol.					
CAF	CENO	5 ^a	120 ^a	0,01 ^a	–	0,01	10	0,001	0,4062	406,20
CBZ	CE50/CL50	260 ^b	14100 ^b	40900 ^b	17480 ^c	260	1000	0,26	0,0807	0,31
FLU	CE50/CL50	79 ^b	175 ^b	1080 ^b	–	79	1000	0,08	0,0086	0,11
VEN	CE50/CL50	47580 ^c	141280 ^d	266000 ^b	310 ^c	310	1000	0,31	0,0026	0,01

Comp. = Composto; CAF = Cafeína; CBZ = Carbamazepina; FLU = Fluoxetina; VEN = Venlafaxina; Clad = Cladóceros; Mol = Moluscos; Conc. = Concentração; FI = Fator de Incerteza; CENO = Concentração de Efeito Não Observado; CL = Concentração Letal; CE = Concentração Efetiva; CPENO = Concentração Predita de Efeito Não Observado; CAM = Concentração Ambiental Medida; QR = Quociente de Risco; ^aDI LORENZO et al., 2019; ^bECOSAR/EPA; ^cDI POI et al., 2018; ^dMINGUEZ et al., 2014.

A cafeína foi quantificada no corpo d'água em concentrações maiores do que a CPENO em pelo menos um dos períodos de coleta. Excedendo um valor de 10 para o QR, sua presença representa um alto risco potencial para o ecossistema.

O QR calculado para carbamazepina e para fluoxetina ficou na faixa entre 0,1 e 1,0, que segundo VALCÁRCEL et al. (2011), é uma faixa de baixo risco, mas com potencial para a ocorrência de efeitos adversos. A venlafaxina apresentou um QR de 0,01 e, portanto, de acordo com o conhecimento já existente sobre o tema, sua presença na água não deve representar riscos.

Caso consideremos o princípio de classificação utilizado por GINEBRADA et al. (2010), somente a presença da cafeína deve apresentar risco.

Já de acordo com as classes citadas por PETROVIC et al. (2013), MA et al. (2016), ZHOU et al. (2016) e GIN et al. (2019), a cafeína apresenta alto risco, a carbamazepina e a fluoxetina, médio risco e a venlafaxina, baixo risco de intoxicação ambiental.

Cabe lembrar que as concentrações medidas foram representativas da carga total de 24 h dos contaminantes. Porém, os organismos aquáticos são expostos todos os dias a variadas concentrações dessas substâncias, podendo até mesmo ser superiores àquelas que foram obtidas, principalmente nas zonas próximas à descarga de efluentes.

Em rios da Romênia, GHEORGHE et al. (2016) afirmam que a maioria dos fármacos por eles analisados representam um risco de baixo a moderado.

Já de acordo com ZHOU et al. (2016), a cafeína apresenta risco ecotoxicológico nos rios urbanos do distrito de Yangpu, em Xangai, na China. Em seus estudos na bacia do rio Sinos, no Rio Grande do Sul, PETEFFI et al. (2019) também descrevem amostras de água com baixo a alto risco ecotoxicológico devido a presença de cafeína.

VALCÁRCEL et al. (2011) também obtiveram um $QR > 10$ para a cafeína e QR entre 0,1 e 1 para a carbamazepina em amostra de rios da região de Madri. SHAO et al. (2019) obtiveram um $QR > 1$ para carbamazepina no Rio Reno, indicando risco para invertebrados e algas.

PATROLECCO et al. (2015) estimavam que a carbamazepina presente no efluente de ETEs da cidade de Roma representava um alto risco para o ambiente aquático das águas receptoras. Mas, com as análises da água dos rios, observaram um risco médio.

Um $QR > 0,01$ para a carbamazepina foi calculado em um lago na China, mas, ainda assim, MA et al. (2016) afirmam que, nas concentrações quantificadas, ela poderia causar efeitos ecológicos adversos resultando, por exemplo, em estresse oxidativo na truta arco-íris.

De fato, novos estudos indicam que os fármacos podem provocar efeitos deletérios em concentrações muito baixas, em níveis menores do que as CENO e CPENO aqui observadas, como pode ser conferido nos Anexos deste trabalho.

MA et al. (2016) ainda citam que, no Lago Dongting (China), a fluoxetina não apresentou QR significativo, mas a venlafaxina exibiu o maior QR, indicando que muito provavelmente poderia apresentar um risco ambiental significativo.

Já FERNANDES et al. (2020) encontraram um $QR > 1$ para carbamazepina no Rio Leça, em Portugal, e afirmam que ela apresenta um risco potencial para algas e a venlafaxina quase atinge esse limite. Esses dois fármacos, principalmente a fluoxetina, também foram detectados no sedimento dos rios Leça e Douro.

De acordo com os dados de monitoramento das águas da CETESB (2018), em 2017, a UGRHI 9, à qual pertence o Córrego Rico, apresentou 29% de suas amostras analisadas com toxicidade aguda em suas águas. O ponto do Córrego Rico apresentou, inclusive, condição de ambiente eutrofizado. Os resultados elevados de fósforo e *E. coli* indicam impactos relacionados a lançamento de efluentes domésticos, além de sofrer influência das atividades agrícolas do entorno - que contribuem com nutrientes.

A UGRHI 9 ficou em segundo lugar para mortalidade de peixes entre todas as UGRHIs devido, em grande parte, à presença de substâncias tóxicas (CETESB, 2018).

Como afirma o documento da CETESB (2018), os agrotóxicos quantificados no Córrego estavam em concentrações suficientes para causar ecotoxicidade crônica para peixes e invertebrados. Os hormônios e micotoxinas quantificados por LOPES (2007) e EMÍDIO (2016), respectivamente, também apresentavam potencial de gerar efeitos adversos aos organismos aquáticos.

Dessa forma, mais estudos precisam ser feitos para uma melhor compreensão do risco da presença dos contaminantes aqui estudados no meio ambiente para organismos não-alvos de seu objetivo de consumo/terapêutico.

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O elevado consumo de fármacos e produtos contendo cafeína é evidente em nossa sociedade. Após a ingestão, uma parcela desses compostos é eliminada pela urina e fezes e, junto aos medicamentos descartados inadequadamente, seguem para as redes de esgoto.

Como a maioria deles não é completamente removida pelas estações de tratamento, os efluentes de esgoto, assim como descargas hospitalares e efluentes industriais, podem contaminar as águas superficiais que servem como fonte para consumo humano, bem como águas subterrâneas e oceânicas, e até permanecerem presentes na água potável obtida após tratamento.

Nos corpos d'água, devido às propriedades físico-químicas desses compostos, bem como a resistência à fotodegradação e à biodegradação, podem se manter ativos e persistentes.

Dessa forma, é fundamental que seja avaliada a presença desses contaminantes emergentes, tanto na água bruta que servirá para o abastecimento humano, quanto na água já tratada e disponibilizada para consumo da população.

Portanto, este trabalho visou a detecção dos fármacos ibuprofeno, paracetamol, atenolol, sinvastatina, carbamazepina, clonazepam, haloperidol, fluoxetina, venlafaxina e da cafeína nessas matrizes e a quantificação dos compostos que se mostraram presentes nas amostras.

Para isso, foi desenvolvido e validado um método analítico por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS). Os únicos compostos detectados por meio do método foram a cafeína, a carbamazepina, a fluoxetina e a venlafaxina.

O ibuprofeno, o paracetamol, o atenolol, a sinvastatina, o clonazepam e o haloperidol provavelmente não foram detectados devido às suas características físico-químicas, como tendência à adsorção, bem como por possíveis baixas doses terapêuticas e controle na venda, no caso dos psicofármacos, pela remoção no processo de tratamento pela estação de tratamento de esgoto (ETE), por possíveis processos físico-químicos que ocorrem no ambiente ou por estarem presentes em concentrações menores do que os limites de quantificação obtidos pelo método analítico.

O método utilizado foi considerado adequado em todos os seus níveis de mérito para as análises realizadas, com uma alta sensibilidade em nível de ng/L. Embora os níveis de

recuperação dos compostos na água tratada tenham sido baixos, foi obtida a linearidade e uma boa precisão entre as repetições.

Avaliou-se também a qualidade das águas de acordo com seus parâmetros de cor aparente, turbidez, condutividade, pH e quanto às suas características microbiológicas.

As coletas foram realizadas durante o período chuvoso e seco do ano de 2019 e notou-se claramente o efeito desses períodos hidrológicos no processo de concentração dos contaminantes, bem como na qualidade físico-química e microbiológica da água bruta.

As maiores concentrações dos compostos foram encontradas no período mais seco (em julho), na seguinte ordem de grandeza: cafeína > carbamazepina > venlafaxina. Já a fluoxetina só foi detectada na primeira coleta, realizada em fevereiro. Provavelmente ela tenha sido detectada no período de maior ocorrência de chuva por não ter havido tempo suficiente de contato para se adsorver nos sólidos/sedimentos presentes na água.

Não se observou a presença, na água tratada, de nenhum dos compostos que se buscava. Portanto, considera-se que o tratamento convencional é eficiente na remoção dos fármacos estudados e da cafeína. Cabe ressaltar que este estudo foi realizado em somente uma estação de tratamento, e que mais pesquisas realizadas em outras estações, abastecidas por outros corpos d'água e com outras classes de contaminantes, complementariam os resultados.

O valor médio da cor na água bruta durante o período chuvoso foi cerca de 6 vezes maior do que no período seco. A sua turbidez também foi cerca de 7 vezes maior na época de chuvas do que na de seca. Embora tenha apresentado alguns valores mais altos durante os períodos de coleta, o valor médio da turbidez está de acordo com o permitido pela Resolução nº 357 do CONAMA para águas doces de classe 2.

Na água tratada, os valores de cor e turbidez não tiveram grandes alterações entre os dois períodos e ambas estão de acordo com o estabelecido pela Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde.

A condutividade média da água tratada é cerca de duas vezes maior do que a da água bruta após o tratamento.

O valor do pH foi semelhante, nos dois períodos, para água bruta e água tratada. Esses valores estão de acordo com a Resolução nº 357 do CONAMA para as águas de classe 2 e de acordo com a exigência da Portaria de Consolidação nº 5 do Ministério da Saúde para água potável.

A presença de coliformes totais e *E. coli* também foi maior no período chuvoso. Nesse período, os coliformes não puderam ser quantificados devido à alta concentração nas amostras ($NMP \geq 2419,6$).

Em todo o período de menor pluviosidade, o NMP de *E.coli* quantificado na água bruta esteve de acordo com o indicado pela Resolução nº 357 do CONAMA. Já durante a época de chuvas, cerca de 40% apresentou-se fora dos limites máximos permitidos para as águas de classe dois.

Após essas análises, de acordo com registros na literatura científica, selecionou-se o composto mais tóxico que foi quantificado nas amostras de água bruta para realização de um teste de toxicidade aguda com o importante bioindicador *Daphnia magna*. De acordo com as classes de toxicidade, a fluoxetina é considerada tóxica para este crustáceo.

Como nos corpos d'água a exposição aos contaminantes é contínua e ocorre em baixas concentrações, uma revisão de literatura foi realizada e os principais efeitos subletais da carbamazepina, da fluoxetina, da venlafaxina e da cafeína aos organismos aquáticos foram tabelados. Os efeitos mais observados são comportamentais e fisiológicos.

Também se destaca a possibilidade de que outros fatores influenciem na toxicidade desses contaminantes, como a ação de metabólitos, a atividade dos diferentes enantiômeros, a presença de microplástico, a salinidade, a acidificação e o aquecimento das águas, sendo que os últimos fatores citados têm sido alterados nos últimos anos devido a fatores climáticos e nos trazem um alerta para futuros problemas.

Após toda a coleta de dados, realizou-se a avaliação de risco ambiental para os quatro contaminantes. Com um QR > 10, o maior risco foi apresentado pela cafeína. A carbamazepina e a fluoxetina tiveram um QR calculado entre 0,1 e 1,0, e são classificadas como de médio risco. Já a venlafaxina, composto encontrado em menor concentração na água bruta, é considerada como de baixo risco de intoxicação ambiental.

Desta forma, identificou-se a vulnerabilidade do manancial utilizado pela estação de tratamento de água e um risco potencial ao ambiente.

A partir destes dados, um alerta deve ser feito, pois cada vez mais são publicados estudos que comprovam existir ação desses compostos em concentrações ainda menores do que as conhecidas até então. Somado a esse fato, o comportamento dos fármacos no meio ambiente é muito complexo. Eles podem ter efeito potencializado, inclusive em menores concentrações, como é o caso do efeito hormese, frequentemente citado para organismos aquáticos expostos aos fármacos.

Sendo assim, este trabalho é um importante alerta para a presença de fármacos em águas superficiais que são fontes para abastecimento humano. Com um consumo em ascensão, uma maior carga desses compostos terá como destino os ecossistemas aquáticos nos próximos anos.

Porém, estes resultados - ainda que informativos - não representam a dinâmica completa dos compostos analisados. É necessária uma melhor compreensão acerca da presença de medicamentos adsorvidos aos sólidos e sedimentos na água - como alguns estudos já têm demonstrado - bem como da interação deles quando presentes em misturas complexas, como os efluentes de ETEs, junto a metabólitos e subprodutos.

Por apresentarem-se em baixas concentrações nas águas, geralmente em ng/L, em que efeitos agudos comumente não são observados em laboratório, pode surgir a impressão de que não apresentam riscos. Porém, quando se considera a exposição crônica, muitos efeitos que colocam toda a dinâmica de um ecossistema em risco são observados e possibilitam a ocorrência de desequilíbrios ecológicos.

Apesar da análise de somente alguns compostos neste trabalho, uma série de outros contaminantes provavelmente estão presentes no meio aquático e podem representar um risco aos ecossistemas e à saúde da população, já que as estações de tratamento de esgoto e de água podem não conseguir a remoção total desses compostos.

Mesmo que não tenha sido identificado nenhum composto químico na água tratada, outros estudos indicam a presença desses resíduos e colocam em dúvida a eficiência do tratamento na remoção das diversas classes de medicamentos, bem como da cafeína.

Estudos sobre o impacto cumulativo que representam para o ser humano também precisam ser realizados pois, além da ingestão de água contaminada, a população pode entrar em contato com os contaminantes por meio da alimentação, como já demonstrado cientificamente. Esses problemas são ainda maiores em regiões que apresentam um saneamento básico insatisfatório.

O tratamento realizado nas estações de tratamento de água é fundamental para reduzir o máximo possível da sua contaminação. Porém, é provável que alguns contaminantes não sejam removidos e o monitoramento da presença de tantos compostos seria altamente improvável.

O estabelecimento de novas técnicas de tratamento de água é dispendioso, então a promoção de investimentos em pesquisas deve ser realizada para que tais técnicas possam ser mais bem analisadas e, uma vez que se tornem viáveis, possam ser utilizadas em maior escala. O mesmo princípio deve ser aplicado às pesquisas para melhorar a eficiência no tratamento de esgotos com processos mais sofisticados ou associados.

Os investimentos no saneamento e na conscientização ambiental da população também são fundamentais, já que a sociedade pode fazer sua parte, descartando os fármacos corretamente. Profissionais de saúde também podem contribuir, recomendando medicamentos

que tragam menos impactos ao ambiente. Com tais atitudes, poderá haver a minimização da contaminação dos mananciais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 12713: **Ecotoxicologia Aquática – Toxicidade Aguda – Método de ensaio com *Daphnia* spp (Crustacea, Cladocera)**. Rio de Janeiro, quarta edição, 27 p., 2016.

ABREU, M. H. N. G.; ACÚRCIO, F. A.; RESENDE, V. L. S. Utilização de psicofármacos por pacientes odontológicos em Minas Gerais, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health**, Washington, v. 7, n. 1, p. 17-23, 2000.

ABREU, M. S. **Efeitos, percepção de fármacos e comunicação química em peixes**. 2017. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

ACCUWEATHER, 2020. Disponível em: <<https://www.accuweather.com/pt/br/jaboticabal/2307479/august-weather/2307479?year=2019>>. Acesso em: 01 out. 2020.

AGÊNCIA SENADO. **Brasil tem 48% da população sem coleta de esgoto, diz Instituto Trata Brasil**. 2019. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/09/25/brasil-tem-48-da-populacao-sem-coleta-de-esgoto-diz-instituto-trata-brasil>>. Acesso em: 07 out. 2020.

AGHABABIAN, R. V. **Essentials of emergency medicine**. 2. ed. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers, 2010.

AGUIRRE-MARTÍNEZ, G. V. et al. Using lysosomal membrane stability of haemocytes in *Ruditapes philippinarum* as a biomarker of cellular stress to assess contamination by caffeine, ibuprofen, carbamazepine and novobiocin. **Journal of Environmental Sciences**, v. 25, n. 7, p. 1408–1418, 2013.

AGUIRRE-MARTÍNEZ, G. V.; DELVALLS, A. T.; MARTÍN-DÍAZ, M. L. Yes, caffeine, ibuprofen, carbamazepine, novobiocin and tamoxifen have an effect on *Corbicula flumínea* (Müller, 1774). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 120, p. 142-154, 2015.

AGUIRRE-MARTÍNEZ, G. V. et al. Response of gene expression in zebrafish exposed to pharmaceutical mixtures: Implications for environmental risk. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 142, p. 471-479, 2017.

AGUIRRE-MATÍNEZ, G. V. et al. The effects of human drugs in *Corbicula flumínea*. Assessment of neurotoxicity, inflammation, gametogenic activity, and energy status. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 148, p. 652-663, 2018.

AIYER, R.; BARKIN, R. L.; BHATIA, A. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review. **Pain Medicine**, Chicago, v. 18, p. 1999-2012, 2017.

ALMEIDA, A. et al. Chronic toxicity of the antiepileptic carbamazepine on the clam *Ruditapes philippinarum*. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v. 172-173, p. 26-35, 2015.

ALONSO, S. G. et al. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan área (Spain). **Environment International**, v. 36, p. 195-201, 2010.

AL-QAIM, F. F. et al. Multi-residue analytical methodology-based liquid chromatography-time-of-flight-mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in surface water and effluents from sewage treatment plants and hospitals. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1345, p. 139-153, 2014.

ALVES, S. M. M. et al. Avaliação do impacto das novas diretrizes no uso de estatinas. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 97 – 102, 2016.

ALVES, R. N. et al. Preliminary assessment on the bioaccessibility of contaminants of emerging concern in raw and cooked seafood. **Food and Chemical Toxicology**, v. 104, p. 69-78, 2017.

AMARESH, N.; MULLAICHARAM, A. R.; EL-KHIDER, M. A. Chemistry and pharmacology of caffeine in diferente types of tea leaves. **International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases**, Mumbai, v. 1, n. 2, p. 110-115, 2011.

AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P. **Toxicidade de imidacloprid e carbofuran para organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos**. 2015. Tese (Doutorado em Aquicultura) - Centro de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2015.

AMY-SAGERS, C.; REINHARDT, K.; LARSON, D. M. Ecotoxicological assessments show sucralose and fluoxetine affect the aquatic plant, *Lemna minor*. **Aquatic Toxicology**, v. 185, p. 76-85, 2017.

ANDERSSON, M. L.; MANNHEIMER, B.; LINDH, J. D. The effect of simvastatin on warfarin anticoagulation: a Swedish register-based nationwide cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 10, p. 1387-1392, 2019.

ANDRÉS-COSTA, M. J. et al. Enantioselective transformation of fluoxetine in water and its ecotoxicological relevance. **Scientific Reports**, v. 7, n. 15777, páginas, 2017.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 191-194, 2006.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 13 maio 2019.

APHA. AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION. **Standard methods for examination of water and wastewater**. 20 ed. Washington: APHA, 1998.

AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, p. 733-736, 2008.

ARCHANA, G.; DHODAPKAR, R.; KUMAR, A. Ecotoxicological risk assessment and seasonal variation of some pharmaceuticals and personal care products in the sewage treatment plant and surface water bodies (lakes). **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 189, n. 446, p. 1-18, 2017.

ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 1-11, 2016.

AZEVEDO, F. A.; CHASIN, A. A. M. **As bases toxicológicas da ecotoxicologia**. São Carlos: RiMa, 2003.

AZEVEDO, A. P.; ALÓE, F.; HASAN, R. Hipnóticos. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 198-208, 2004.

AYGUN, H. The effect of fluoxetine on penicillin-induced epileptiform activity. **Epilepsy & Behavior**, v. 95, p. 79-86, 2019.

BAENA-NOGUERAS, R. M.; GONZÁLEZ-MAZO, E.; LARA-MARTÍN, P.A. Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: photolysis vs. biodegradation. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 590-591, p. 643-654, 2017.

BALAKRISHNA, K. et al. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 137, p. 113-120, 2017.

BARBOSA, M. et al. Synergy effects of fluoxetine and variability in temperature lead to proportionally greater fitness costs in *Daphnia*: a multigenerational test. **Aquatic Toxicology**, v. 193, p. 268-275, 2017.

BARROS, C. B. Validação de métodos analíticos. **Biológico**, São Paulo, v.64, n.2, p.175-177, 2002.

BEEK, T. A. D. et al. Pharmaceuticals in the environment - global occurrences and perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.

BELTRÁN, E. M. et al. Uptake of atenolol, carbamazepine and triclosan by crops irrigated with reclaimed water in a Mediterranean scenario. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 191, p. 1-9, 2020.

BERTOLDI, A. D. et al. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 1-11S, 2016.

BERTOLLI, R. **Plano de Saneamento Básico garante os bons serviços em Monte Alto**, ago. 2018. Disponível em: <<http://montealto.sp.gov.br/site/plano-de-saneamento-basico-garante-os-bons-servicos-em-monte-alto-2/>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

BERTRAM, M. G. et al. The antidepressant fluoxetine alters mechanisms of pre- and post-copulatory sexual selection in the eastern mosquitofish. **Environmental Pollution**, v. 238, p. 238-247, 2018.

BEST, C. et al. Environmental levels of the antidepressant venlafaxine impact the metabolic capacity of rainbow trout. **Aquatic Toxicology**, v. 155, p. 190-198, 2014.

BEZERRA, E. R. et al. Utilização de benzodiazepínicos por usuários do Sistema Único de Saúde. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, Campina Grande, v. 13, n. 3, p. 17-21, 2017.

BI, R. et al. Sensitivities of seven algal species to triclosan, fluoxetine and their mixtures. **Scientific Reports**, v. 8, n. 15361, p. 1-10, 2018.

BIDEL, F. et al. The antidepressant venlafaxine may act as a neurodevelopmental toxicant in cuttlefish (*Sepia officinalis*). **NeuroToxicology**, v. 55, p. 142-153, 2016.

BIESTERBOS, J. W. H et al. A health risk for consumers: the presence of adulterated food supplements in the Netherlands. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 36, n. 9, p. 1273-1288, 2019.

BISESI JR, J. H.; BRIDGES, W.; KLAINE, S. J. Reprint of: Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior. **Aquatic Toxicology**, v. 151, p. 88-96, 2014.

BISOGNIN, R. P.; WOLFF, D. B.; CARISSIMI, E. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, São Paulo, v. 66, n. 210, p. 78-95, 2018.

BOILLOT, C. et al. In vivo exposure of marine mussels to carbamazepine and 10-hydroxy-10,11-dihydro-carbamazepine: bioconcentration and metabolism. **Science of the Total Environment**, v. 532, p. 564-570, 2015.

BOGER, B. et al. Medicamentos sujeitos a controle especial mais utilizados em centros de atenção psicossocial em uma cidade do Paraná. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 4, p. 84-97, 2017.

BORGES, M. J. et al. Análise de indicadores biológicos em cursos d'água urbanos, protegidos por interceptores de esgoto: estudo de caso. In: Encontro Nacional de Tecnologia do Ambiente Construído, IX, Foz do Iguaçu. **Anais...**Foz do Iguaçu, PR, 2002, p. 7-10.

BORGES, R. S. et al. Avanços químicos no planejamento e desenvolvimento de derivados do paracetamol. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 10, p. 1167-1177, 2018.

BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. Beta-bloqueadores em anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 5, p. 431-447, 2001.

BOSIO, M. et al. Removal of pharmaceutically active compounds from synthetic and real aqueous mixtures and simultaneous disinfection by supported TiO₂/UV-A, H₂O₂/UV-A, and TiO₂/H₂O₂/UV-A processes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 4288-4299, 2019.

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 215-228, 2018.

BOXALL, A. B. A. **New and Emerging Water Pollutants arising from Agriculture**. Environment Department, University of York, United Kingdom: OECD Publishing, 2012. Disponível em: <<http://www.oecd.org/greengrowth/sustainable-agriculture/49848768.pdf>>. Acesso em: 07 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez. 1998.

BRASIL. Resolução nº 357, de 17 de março de 2005. Alterada pela Resolução 410/2009 e pela 430/2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, nº 053, 18 março 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância e controle da qualidade da água para consumo humano**. 2006. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_controle_qualidade_agua.pdf>. Acesso em: 05 abril 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica Nº 61/ 2012. Princípio Ativo: venlafaxina**. Brasília, DF, maio 2012. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Venlafaxina--atualizada-em-15-10-2013-.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de controle da qualidade da água para técnicos que trabalham em ETAS**. Brasília, DF: Funasa, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informação e Análise Epidemiológica. **Painéis de Monitoramento**. 2019. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/gbd-brasil/principais-causas/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

BRITO, N. M. et al. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 13, p. 129-143, 2003.

BRODIN, T. et al. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. **Science**, v. 339, p. 814–815, 2013.

BU, Q. et al. Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: a review. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 262, p. 189-211, 2013.

BUSHRA, R.; ASLAM, N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. **Oman Medical Journal**, Mascate, v. 25, n. 3, p. 155-161, jul. 2010.

BUZELLI, G. M.; CUNHA-SANTINO, M. B. Análise e diagnóstico da qualidade da água e estado trófico do reservatório de Barra Bonita (SP). **Revista Ambiente e Água**, Taubaté, v. 8, n. 1, p. 186-205, 2013.

BYEON, E. et al. Two antidepressants fluoxetine and sertraline cause growth retardation and oxidative stress in the marine rotifer *Brachiorus koreanus*. **Aquatic Toxicology**, v. 218, p. 1-10, 2020.

CALBERG, B.; SAMUELSSON, O.; LINDHOLM, L. H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? **The Lancet**, v. 364, p. 1684-1689, 2004.

CALDAS, S. S. et al. Principais técnicas de preparo de amostra para a determinação de resíduos de agrotóxicos em água por cromatografia líquida com detecção por arranjo de diodos e por espectrometria de massas. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n.9, p. 1604-1617, 2011.

CALISTO, V.; ESTEVES, V. I. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 77, p. 1257–1274, 2009.

CAMINADA, S. M. L. **Estudo da biodegradação do hidrocloreto de fluoxetina, empregando ensaios de respirometria e toxicidade**. 2008. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) – Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

CANELA, M. C. et al. **Caféina em águas de abastecimento público no Brasil**. Instituto Nacional de Ciências e Tecnologias Analíticas Avançadas – INCTAA. São Carlos: Editora Cubo, 2014.

CARLINI, E. A. et al. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 58, n. 2, p. 97-100, 2009.

CARCARÁ, M. S. M.; SILVA, E. A.; MOITA-NETO, J. M. Saneamento básico como dignidade humana: entre o mínimo existencial e a reserva do possível. **Revista Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 493-500, maio – jun. 2019.

CARVALHO, L. **Rabobank estima consumo mundial de 180 mi scs em 2024**. Agência SAFRAS, 2018. Disponível em: <<http://abic.com.br/rabobank-estima-consumo-mundial-de-180-mi-scs-em-2024/>>. Acesso em: 28 fev. 2019.

CAVALCANTI, C. M. P. **Monitoramento comparativo da concentração de contaminantes emergentes nos principais mananciais utilizados no Distrito Federal**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

CAZAROTTI, M. L. B. et al. Psicotrópicos: prescrições médicas dispensados em uma drogaria no município de Santa Inés - MA. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, Campinas, v. 2, p. e326, jan. 2019.

CBH MOGI. COMITÊ DA BACIA HIDROGRÁFICA DO RIO MOGI GUAÇU. **Relatório de Situação dos Recursos Hídricos 2018 (ano base 2017) - UGRHI 09**, 2018. Disponível em: <http://www.sigrh.sp.gov.br/public/uploads/documents/CBH-MOGI/13745/rs_2018-ano-base-2017-da-ugri-09-vs_2-15-06-2018.pdf>. Acesso em 17 nov. 2020.

CETESB. COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Guia nacional de coleta e preservação de amostras: água, sedimento, comunidades aquáticas e efluentes líquidos**. São Paulo: CETESB, Brasília: ANA, 326 p., 2011.

CETESB. COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Qualidade das águas interiores no estado de São Paulo 2017**. São Paulo: CETESB, 301 p., 2018.

CHABENAT, A. et al. Hidden in the sand: Alteration of burying behaviour in shore crabs and cuttlefish by antidepressant exposure. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 186, p. 1-14, 2019.

CHEN, H. et al. Effects of the human antiepileptic drug carbamazepine on the behavior, biomarkers, and heat shock proteins in the Asian clam *Corbicula fluminea*. **Aquatic Toxicology**, v. 155, p. 1-8, 2014.

CHEN, H. et al. Effects of acute and chronic exposures of fluoxetine on the Chinese fish, topmouth gudgeon *Pseudorasbora parva*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 160, p. 104-113, 2018.

CHEN, H. et al. Acute and Chronic Toxicity of Carbamazepine on the Release of Chitinase, Molting, and Reproduction in *Daphnia similis*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 209, p. 1-12, 2019a.

CHEN, H. et al. Carbamazepine disrupts molting hormone signaling and inhibitors molting and growth of *Eriocheir sinensis* at environmentally relevant concentrations. **Aquatic Toxicology**, v. 208, p. 138-145, 2019b.

CHOI, K. et al. Seasonal variations of several pharmaceuticals residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea. **Science of the Total Environment**, v. 405, p. 120-128, 2008.

COELHO, E. R. C. et al. Desenvolvimento e validação de método analítico para análise de 2,4-D, 2,4-DCP e 2,4,5-T para monitoramento em água de abastecimento público. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, páginas, 2018.

COLEONE, A. C. **Avaliação da dissipação do inseticida malation utilizado em nebulização a ultrabaixo volume no controle da dengue: avaliação ecotoxicológica e de risco ambiental**. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

COLIN-BENOIT, E. et al. Intoxication sévère à la caféine traitée par hémodialyse et hémodiafiltration. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 13, p. 183-187, 2017.

CONTARDO-JARA, V. et al. Exposure to human pharmaceuticals carbamazepine, ibuprofen and bezafibrate causes molecular effects in *Dreissena polymorpha*. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 105, n. 3-4, p. 428-437, 2011.

COOK, R.; CALABRESE, E. J. The importance of hormesis to public health. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 955-963, 2007.

CORTEZ, F. S. et al. Marine contamination and cytogenotoxic effects of fluoxetine on the tropical brown mussel *Perna perna*. **Marine Pollution Bulletin**, v. 141, p. 366-372, 2019.

COSTA, C. R. et al. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n.7, p. 1820-1830, 2008.

COSTA, M. A. et al. Caracterização do uso de sinvastatina pelos pacientes da terceira idade. **Revista Científica Ágape**, Maringá, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2018.

CRUZ, M. S. **Álcool e outras drogas. Da coerção à coesão**. Unidade 1 – Manejo de crise. Singularidades no cuidado da RAPS. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/1724/1/M%C3%B3dulo%207%20%C3%81lc%20e%20Drogas.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

CRUZ, N. L. M. **Clonazepan, um campeão de vendas no Brasil. Por quê?** 2016. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2016.

CUNHA, D. L.; ARAUJO, F. G.; MARQUES, M. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity - a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 31, p. 24076–24091, 2017.

CUNHA, V. et al. *Danio rerio* embryos on Prozac – Effects on the detoxification mechanism and embryo development. **Aquatic Toxicology**, v. 178, p. 182-189, 2016.

DANCEY, C.; REIDY, J. **Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

DAUBERT, T. E.; DANNER, R. P. **Physical and thermodynamic properties of pure chemicals data compilation**. Washington, DC: Taylor and Francis, 1989.

DAUGHTON, C. G. Non-regulated water contaminants: emerging research. **Environmental Impact Assessment Review**, v. 24, p. 711 –732, 2004.

DE CASTRO-CATALÀ, N. et al. Evidence of low dose effects of the antidepressant fluoxetine and the fungicide prochloraz on the behavior of the keystone freshwater invertebrate *Gammarus pulex*. **Environmental Pollution**, v. 231, n.1, p. 406-414, 2017.

DE LANGE, H. J. et al. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 78, p. 208-216, 2006.

DEVALAPALLI, M. M. R. et al. Hansen solubility parameters for assay method optimization of simvastatin, ramipril, atenolol, hydrochlorothiazide and aspirin in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 40, n. 18, p. 3662-3674, 2017.

DI LORENZO, T. et al. The role of freshwater copepods in the environmental risk assessment of caffeine and propranolol mixtures in the surface water bodies of Spain. **Chemosphere**, Oxford, v. 220, p. 227-236, 2019.

DI POI, C. et al. Effects of perinatal exposure to waterborne fluoxetine on memory processing in the cuttlefish *Sepia officinalis*. **Aquatic Toxicology**, v. 132-133, p. 84-91, 2013.

DI POI, C. et al. Toxicity assessment of five emerging pollutants, alone and in binary or ternary mixtures, towards three aquatic organisms. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 7, p. 6122–6134, 2018.

DIAS, A. M. C. **Caracterização de corantes sintéticos com interesse histórico por cromatografia líquida de alta eficiência associada à espectrometria de massa tandem**. 2014. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

DIETRICH, S. et al. Effects of a pharmaceutical mixture at environmentally relevant concentrations on the amphipod *Gammarus fossarum*. **Marine and Freshwater Research**, v. 61, n. 2, p. 196-203, 2010.

DOEPKER, C. et al. Caffeine: Friend or Foe? **The Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, p. 117-137, 2016.

DORELLE, L. S. et al. Fluoxetine exposure disrupts food intake and energy storage in the cichlid fish *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Cichliformes). **Chemosphere**, Oxford, v. 238, p. 1-8, 2020.

DUARTE, I. A. et al. Depressed, hypertense and sore: Long-term effects of fluoxetine, propranolol and diclofenac exposure in a top predator fish. **Science of The Total Environment**, v. 712, p. 1-11, abril 2020.

DZIEWECZYNSKI, T. L.; CAMPBELL, B. A.; KANE, J. L. Dose-dependent fluoxetine effects on boldness in male Siamese fighting fish. **Journal of Experimental Biology**, v. 219, p. 797-804, 2016.

EGOM, E. E. A.; HAFEEZ, H. Biochemistry of statins. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 76, p. 127-168, jan. 2016.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use**. London, 01 jun. 2006.

EMÍDIO E. S. **Micotoxinas estrogênicas em águas superficiais da microbacia hidrográfica do Córrego Rico (SP): desenvolvimento de método analítico verde, ocorrência e persistência ambiental.** Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.

EMPLASA. EMPRESA PAULISTA DE PLANEJAMENTO METROPOLITANO S/A. **Relatório de Caracterização das Unidades de Informações Territorializadas – UITs - Município de Monte Alto.** Região Metropolitana de Ribeirão Preto, Unidades de Informações Territorializadas – UITs, dez. 2019. Disponível em: <http://emplasa.sp.gov.br/Cms_Data/Contents/Emplasa/Media/publicacoes/documentos/2020/rmrp/Relatorio_de_Caracterizacao_UITs_MONTE_ALTO.pdf>. Acesso em: 16 out. 2020.

FABBRI, E.; FRANZELLITTI, S. Human pharmaceuticals in the marine environment: focus on exposure and biological effects in animal species. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 799–812, 2016.

FARIAS, N. O. et al. Exposure to low concentration of fluoxetine affects development, behaviour and acetylcholinesterase activity of zebrafish embryos. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C**, v. 215, p. 1-8, 2019.

FARRÉ, M. et al. Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1259, n. 1, p. 86– 99, 2012.

FÁVERO, V. R.; SATO, M. O.; SANTIAGO, R. M. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 4, p. 98-106, 2017.

FEDOROVA, G. et al. A passive sampling method for detecting analgesics, psycholeptics, antidepressants and illicit drugs in aquatic environments in the Czech Republic, **Science of the Total Environment**, v. 487, p. 681-687, 2014.

FEITO, R.; VALCÁRCEL, Y.; CATALÁ, M. Preliminary data suggest that venlafaxine environmental concentrations could be toxic to plants. **Chemosphere**, Oxford, v. 90, n. 7, p. 2065-2069, fev. 2013.

FEKADU, S. et al. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: a comparison of the African and European challenge. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 654, p. 324-337, 2019.

FERNANDES, A. S. et al. Impacts of discarded coffee waste on human and environmental health. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 141, p. 30-36, 2017.

FERNANDES, M. J. et al. Antibiotics and antidepressants occurrence in surface waters and sediments collected in the north of Portugal. **Chemosphere**, Oxford, v. 239, jan. 2020.

FERREIRA JÚNIOR, L. G. **Monitoramento e avaliação da contaminação de água potável através do método do substrato definido-cromogênico a nível municipal do SUS.** 2002. Dissertação (Mestrado em Engenharia Sanitária e Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

FERREIRA, A. P. Environmental Investigation of Psychiatric Pharmaceuticals: Guandu River, Rio De Janeiro State, Southeast Brazil. **Journal of Chemical Health Risks**, v. 4, n. 3, p. 25-32, 2014.

FERREIRA, L. T. **Consumo interno dos Cafés do Brasil representa 13% da demanda mundial**. 2019. Embrapa Café. Disponível em: <<http://abic.com.br/consumo-interno-dos-cafes-do-brasil-representa-13-da-demanda-mundial/>>. Acesso em: 28 fev. 2019.

FERREIRA, L. T.; SANTOS, J. **Consumo mundial de café atinge 165 milhões de sacas no ano cafeeiro 2018-2019**. 2019a. Embrapa Café. Disponível em: <<http://abic.com.br/consumo-mundial-de-cafe-atinge-165-milhoes-de-sacas-no-ano-cafeeiro-2018-2019/>>. Acesso em: 28 fev. 2019.

FERREIRA, L. T.; SANTOS, J. **China tem crescimento do consumo de café maior que 1.000% nos últimos dez anos**. 2019b. Embrapa Café. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/40252476/china-tem-crescimento-do-consumo-de-cafe-maior-que-1000-nos-ultimos-dez-anos>>. Acesso em: 28 fev. 2019.

FERREIRA-JÚNIOR, L. G. **Monitoramento e avaliação da contaminação de água potável através do método do substrato definido-cromogênico a nível municipal do SUS**. 2002. Dissertação (Mestrado em Engenharia Sanitária e Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

FICK, J. et al. **Results from the Swedish National Screening Programme 2010**. Subreport 3, Pharmaceuticals. IVL Swedish Environmental Research Institute Ltd, 2011.

FIGUEIREDO FILHO, D. B.; SILVA JÚNIOR, J. A. Desvendando os mistérios do coeficiente de correlação de Pearson (r). **Revista Política Hoje**, Recife, v. 18, n. 1, p. 115-146, 2009.

FLAHERTY, C. M.; DODSON, S. I. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. **Chemosphere**, Oxford, v. 61, p. 200-207, 2005.

FONG, P. P.; HUMINSKI, P. T.; D'URSO, L. M. Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). **Journal of Experimental Zoology**, v. 280, p. 260-264, 1998.

FONG, P. P.; HOY, C. M. Antidepressants (venlafaxine and citalopram) cause foot detachment from the substrate in freshwater snails at environmentally relevant concentrations. **Marine and Freshwater Behaviour and Physiology**, v. 45, n. 2, p. 1-9, 2012.

FONG, P. P.; MOLNAR, N. Antidepressants cause foot detachment from substrate in five species of marine snail. **Marine Environmental Research**, v. 84, p. 24-30, mar. 2013.

FONG, P. P. et al. The antidepressants venlafaxine ("Effexor") and fluoxetine ("Prozac") produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). **Marine Environmental Research**, v. 103, p. 89-94, 2015.

FONG, P. P. et al. Exposure to SSRI-type antidepressants increases righting time in the marine snail *Ilyanassa obsoleta*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, p. 725-731, 2017.

FORTUNATO, A. I. C. **Ocorrência de Diclofenac, Ibuprofeno e Paracetamol em águas residuais em Portugal**. 2014. Dissertação (Mestrado em Segurança Alimentar) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

FOSTER, H. R. et al. Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 29, n.12, p. 2845–2850, 2010.

FRANSKOVIK, L. D. et al. Perfil epidemiológico de usuários de um CAPS da Zona da Mata do estado de Rondônia. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, Caçador, v. 7, n. 1, p. 68-82, 2018.

FRANZELLITTI, S. et al. The mode of action (MOA) approach reveals interactive effects of environmental pharmaceuticals on *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, v. 140-141, p. 249-256, 2013.

FREDERICO, R. D. G. Alterações fisiológicas por psicofármacos. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2016.

FREITAS, R. et al. How life history influences the responses of the clam *Scrobicularia plana* to the combined impacts of carbamazepine and pH decrease. **Environmental Pollution**, v. 202, p. 205-214, 2015a.

FREITAS, R. et al. The effects of carbamazepine on macroinvertebrate species: Comparing bivalves and polychaetes biochemical responses. **Water Research**, v. 85, p. 137-147, 2015b.

FREITAS, R. F. et al. Qualidade físico-química de cápsulas de fluoxetina manipuladas em farmácias de Montes Claros – MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Betim, v. 16, n. 2, 2018.

FROEHNER, S. et al. Tracking anthropogenic inputs in Barigui river, Brazil using biomarkers. **Water Air and Soil Pollution**, v. 210, n. 1, p. 33–41, 2010.

FUKUSHIMA, A. R. Hormese, envelhecimento e toxicidade: Estado da Arte - Um Novo Conceito Hormesis. **Revinter**, São Paulo, v. 13, n. 01, p. 04-12, fev. 2020.

FYFE, T. J. et al. Structure-kinetic profiling of haloperidol analogues at the human dopamine D receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 21, p. 9488-9520, 2019.

GALIANA, G. L.; GAUTHIER, A. G.; MATTSON, R. H. Eslicarbazepine acetate: a new improvement on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. **Drugs in R&D**, Auckland, v. 17, n. 3, p. 329-339, 2017.

GALUS, M. et al. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. **Aquatic Toxicology**, v. 132-133, p. 200-211, 2013.

GALUS, M. et al. Effects of chronic, parental pharmaceutical exposure on zebrafish (*Danio rerio*) offspring. **Aquatic Toxicology**, v. 151, p. 124-134, 2014.

GARDINALI, P. R.; ZHAO, X. Trace determination of caffeine in surface water samples by liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (LC-APCI-MS). **Environment International**, v. 28, n. 6, p. 521- 528, 2002.

GEISSEN, V. et al. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. **International Soil and Water Conservation Research**, v. 3 p. 57–65, 2015.

GHEORGHE, S. et al. Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 188, n. 379, 2016.

GHISELLI, G. **Ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP)**. 2006. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

GIEBULTOWICZ, J.; NALECZ-JAWECKI, G. Occurrence of antidepressant residues in the sewage-impacted Vistula and Utrata rivers and in tap water in Warsaw (Poland). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 104, p. 103-109, 2014.

GIERBOLINI, J.; GIARRANTANO, M.; BENBADIS, S.R. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy – a comparative review. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v. 17, n. 7, p. 885-888, 2016.

GIN, K. Y. H.; NG, C. **Antimicrobial resistance in environmental waters**. Basel: MDPI, 2019.

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

GOLOVKO, O. et al. Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant. **Chemosphere**, Oxford, v. 111, p. 418–426, 2014.

GÓMEZ-CANELA, C. et al. Analysis of neurotransmitters in *Daphnia magna* affected by neuroactive pharmaceuticals using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. **Environmental Pollution**, v. 254, p. 1-13, 2019.

GONÇALVES, E. S. **Uso da cafeína como indicador de contaminação por esgoto doméstico em águas superficiais**. 2008. Dissertação (Mestrado em Geoquímica Ambiental) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.

GONÇALVES, E. S. **Ocorrência e distribuição de fármacos, cafeína e bisfenol-a em alguns corpos hídricos no Estado do Rio de Janeiro**. 2012. Tese (Doutorado em Geociências) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

GONÇALVES, E. S.; RODRIGUES, S. V.; SILVA-FILHO, E. V. The use of caffeine as a chemical marker of domestic wastewater contamination in surface waters: seasonal and spatial

variations in Teresópolis, Brazil. **Revista Ambiente e Água**, Taubaté, v. 12, n. 2, p. 192-202, 2017.

GONZALEZ-REY, M.; BEBIANNO, M. J. Does selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) fluoxetine affects mussel *Mytilus galloprovincialis*? **Environmental Pollution**, v. 173, p. 200-209, 2013.

GÓRSKA, A.; MARSZALL, M.; SLODERBACH, A. The neurotoxicity of pyridinium metabolites of haloperidol. **Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, Polônia, v. 69, p. 1169-1175, 2015.

GOULART, L. S. et al. Consumo de medicamentos na área de abrangência de uma Estratégia de Saúde da Família: Prevalência e fatores associados. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 1-8, 2019.

GROS, M.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S.; BARCELÓ, D. Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1248, p. 104-121, 2012.

GRZESIUK, M. et al. Environmental concentrations of pharmaceuticals directly affect phytoplankton and effects propagate through trophic interactions. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 156, p. 271-278, 2018.

GUEDES, C. D. **A presença de fármacos nos esgotos domésticos e sua remoção pelos processos de lodo ativado com oxigênio puro, lagoa aerada e reator anaeróbio de fluxo ascendente**. 2017. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

HAMILTON, M. A.; RUSSO, R. C.; THURSTON, V. Trimmed Sperman-Karber method for estimating medial lethal concentrations in toxicology bioassays. **Environmental Science & Technology**, Washington, v. 11, n. 7, p. 714-719, 1977.

HAMMER, H. et al. Functional Characterization of the 1,5-benzodiazepine clobazam and its major active metabolite N-desmethyloclobazam at human GABAA receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. **Plos One**, v. 10, n. 3, p. 1-21, mar. 2015.

HAMPEL, M. et al. The antidepressant drug Carbamazepine induces differential transcriptome expression in the brain of Atlantic salmon, *Salmo salar*. **Aquatic Toxicology**, v. 151, p. 114-123, 2014.

HAN, Y. et al. Insight into the generation of toxic products during chloramination of carbamazepine: kinetics, transformation pathway and toxicity. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 679, p. 221-228, 2019.

HAZELTON, P. D. et al. Fluoxetine alters adult freshwater mussel behavior and larval metamorphosis. **Science of Total Environment**, v. 445-446, p. 94-100, fev. 2015.

HAZELTON, P. D. et al. Chronic fluoxetine exposure alters movement and burrowing in adult freshwater mussels. **Aquatic Toxicology**, v. 151, p. 27-35, 2014.

HEYE, K., et al. Laboratory-to-field extrapolation: Increase in carbamazepine toxicity in a higher tier, multiple-stress experimente. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 183, 2019.

HO, T. T.; GUPTA, S. V.; SANCHEZ-VALLE, A. Prolonged clonazepam-induced withdrawal symptoms in an NAT2 ultraslow acetylator. **Pharmacogenomics**, v. 20, n. 2, p. 69–73, 2019.

HODKOVICOVA, N. et al. The effect of the antidepressant venlafaxine on gene expression of biotransformation enzymes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 2, p. 1686-1696, jan. 2020.

HOLLAND, J.; BROWN, R. Neonatal venlafaxine discontinuation syndrome: A mini-review. **Official Journal of the European Pediatric Neurology Society**, v. 21, p. 264-268, 2017.

HOLLMAN, J.; DOMINIC, J. A.; ACHARI, G. Degradation of pharmaceutical mixtures in aqueous solutions using UV/peracetic acid process: Kinetics, degradation pathways and comparison with UV/H₂O₂. **Chemosphere**, Oxford, v. 248, jan. 2020.

HOW, Z. T. et al. Organic chloramines in chlorine-based disinfected water systems: A critical review. **Journal of Environmental Sciences**, v. 58, p. 2-18, 2017.

HRYSYK, A. S.; TIBURTIUS, E. R. L.; FUJIWARA, S. T. Degradação fotocatalítica de sinvastatina, amoxicilina e fluoxetina empregando TiO₂ imobilizado em acetato de celulose. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 9, n. 6, p. 2332-2350, 2017.

HUA, W.; BENNETT, E. R.; LETCHER, R. J. Ozone treatment and the depletion of detectable pharmaceuticals and atrazine herbicide in drinking water sourced from the upper Detroit River, Ontario, Canada. **Water Research**, v. 40, p. 2259-2266, 2006.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Estimativas da população residente com data de referência 1º de julho de 2019. Cidades e Estados**. Disponível em <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/>>. Acesso em: 12 nov. 2019.

IDE. A. H.; ARTIGAS A. V. **Utilização da cafeína como traçador da atividade antrópica na bacia do alto Iguaçu**. 2011. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Tecnologia em Processos Ambientais) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

IHA, D. S. **Características limnológicas da Bacia Hidrográfica do Córrego Rico, Jaboticabal, SP**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Recursos Naturais) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

INGS, J. S. et al. Venlafaxine and atenolol disrupt epinephrine-stimulated glucose production in rainbow trout hepatocytes. **Aquatic Toxicology**, v. 106-107, p. 48-55, 2012.

INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos**. DOQ-CGCRE-008 - Revisão 02, jun. 2007.

JACOB, R. S. **Avaliação da contaminação aquática por fármacos utilizando análises ecotoxicológicas**. 2017. Tese (Doutorado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos) - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

JOUE. JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA. **Directiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 2008**, p. 84-97, 2008.

JUN, B. M. et al. Enhanced sonocatalytic degradation of carbamazepine and salicylic acid using a metal-organic framework. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 56, p. 174-182, set. 2019.

K'OREJE, K. O. et al. Occurrence and treatment of contaminants of emerging concern in the african aquatic environment: Literature review and a look ahead. **Journal of Environmental Management**, v. 254, p. 1-18, jan. 2020.

KHAN, S.; MAHMOOD, W. Evaluation of the effect of atenolol induced depression in cardiac output on its own excretion through urine analysis. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 1, p. 523-539, 2019.

KIBUYE, F. A. et al. Occurrence, concentrations, and risks of pharmaceutical compounds in private wells in central Pennsylvania. **Journal of Environmental Quality**, v. 48, n. 4, p. 1057-1066, jul. 2019.

KNACKER, T.; METCALFEZ, C. Introduction to the Special Issue on Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals. **Environmental Assessment and Management**, v. 6 Supplement 1, p. 511-513, 2010.

KOERISH, P. **Contaminantes emergentes no rio Lontra (Salto do Lontra-PR)**. 2015. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Realeza, 2015.

KOLPIN, D. W., et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance. **Environmental Science & Technology**, v. 36, n. 6, p. 1202-1211, 2002.

KOREKAR, G.; KUMAR, A.; UGALE, C. Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 3, p. 34715-34733, 2020.

KUBOVÁ, H. et al. Neonatal clonazepam administration induces long-lasting changes in glutamate receptors. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, n. 382, p. 1-12, out. 2018.

KUNKEL, U.; RADKE, M. Fate of pharmaceuticals in rivers: deriving a benchmark dataset at favorable attenuation conditions. **Water Research**, v. 46, n. 17, p. 5551-5565, nov. 2012.

KUSTER, A. et al. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the European Union: a caso study with the b-blocker atenolol. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 6, p. 514–523, 2009.

LA ROCA, M. F. et al. Desenvolvimento e validação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmacologia**, Recife, v. 88, n. 4, p. 177-180, 2007.

LANÇAS, F. M. **Validação de métodos cromatográficos de análise**. São Carlos: RiMa, 62 p., 2004.

LANÇAS, F. M. A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, v. 1., n. 2, p. 36-61, 2009.

LAWRENCE, J. R. et al. Effects of selected pharmaceuticals on riverine biofilm communities. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 51, n. 8, p. 655-669, 2005.

LAZZARA, R. et al. Low environmental levels of fluoxetine induce spawning and changes in endogenous estradiol levels in the zebra mussel *Dreissena polymorpha*. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 106-107, p. 123-130, 2012.

LEA, B.; NICOLAS, C.; DOMINIQUE, W.; GUY, R. Development of On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry Method to Quantify Pharmaceutical, Glucuronide Conjugates and Metabolites in Water. **Journal of Chromatography - Separation Techniques**, v. 7, n. 5, p. 1-10, 2016.

LEE, W.; WANG, Y. C. Assessing developmental toxicity of caffeine and sweeteners in medaka (*Oryzias latipes*). **SpringerPlus**, v. 4, n. 486, p. 1-10, set. 2015.

LEITE, M. S. B. et al. Comparação entre metodologias de amostragem de água para quantificação de variáveis limnológicas em ambiente lótico. **Revista Ambiente e Água**, Taubaté, v. 12, n. 1, p. 136-145, fev. 2017.

LI, Z. et al. Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. **Ecotoxicity**, v. 21, p. 353–361, 2012.

LIMA, D.R.S. et al. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, 2017.

LLORCA, M. et al. Review of emerging contaminants in aquatic biota from Latin America: 2002–2016. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 1716–1727, 2017.

LOMBARDI, J. V. **Fundamentos de toxicologia aquática**. 2015. Disponível em: <http://www.aquicultura.br/conceitos_fundamentais.htm>. Acesso em 28 nov. 2019.

LOPES, L. G. **Estudo sobre a ocorrência de estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal-SP**. 2007. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2007.

LOPES, L.G. et al. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal – São Paulo. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 639-643, 2010.

LÓPEZ-SERNA, R.; PETROCVIC, M.; BARCELÓ, D. Direct analysis of pharmaceuticals, their metabolites and transformation products in environmental waters using on-line TurboFlow™ chromatography-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1252, p. 115-129, 2012.

LORZ, C.; MAKESCHIN, F.; WEISS, H. **Integrated water resource management in Brazil**. London: IWA Publishing, 2014.

LOURENÇO, S. S. B. **Avaliação da contaminação, persistência e risco ambiental dos anti-dislipídicos em águas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

LUPA. LEVANTAMENTO DE UNIDADES DE PRODUÇÃO AGROPECUÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. 2017. Disponível em: <<http://www.cati.agricultura.sp.gov.br/projetolupa/dadosmunicipais1617.php#l>>. Acesso em: 02 dez. 2019.

LUZ, T. C. B. et al. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. **Plos One**, v. 12, n. 4, p. 1-13, abril 2017.

MA, R. et al. Characterization of pharmaceutically active compounds in Dongting Lake, China: Occurrence, chiral profiling and environmental risk. **Science of The Total Environment**, v. 557-558, p. 268-275, jul. 2016.

MACHADO, K. C. et al. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 572, p. 138–146, 2016.

MACEDO, J. B. et al. Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 97, n. 4, p. 385-395, 2018.

MACELLARO, M. et al. Prevalência de episódios ansiosos e depressivos em hospital geral. **Diversitates**, Niterói, v. 10, n. 1, p. 59-69, 2018.

MADUREIRA, T. V. et al. Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 408, p. 5513-5520, 2010.

MAGALHÃES, D. P.; FERRÃO FILHO, A. S. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. **Oecologia Australis**, v. 12, n. 3, p. 355-381, 2008.

MANGUS, B. C.; MILLER, M. G. **Pharmacology application in athletic training**. F. A. Philadelphia: Davis Company, 2005.

MARGONATO, F. B.; BONETTI, M. F. S. NISHIYAMA. Reações adversas ao haloperidol. **Infarma**, Brasília, v.16, n 9-10, p. 81-84, 2004.

MARTIN, I. L. The benzodiazepines and their receptors: 25 years of progress. **Neuropharmacology**, v. 26, n. 7B, p. 957-970, 1987.

MARTIN, J. M. et al. The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour fish. **Environmental Pollution**, v. 222, p. 592-599, 2017.

MARTIN, J. M. et al. Antidepressants in surface waters: fluoxetine influences mosquitofish anxiety-related behavior at environmentally relevant levels. **Environmental Science & Technology**, v. 53, n. 10, p. 6035-6043, abril 2019a.

MARTIN, J. M. et al. Impact of the widespread pharmaceutical pollutant fluoxetine on behaviour and sperm traits in a freshwater fish. **Science of the Environment**, v. 650, p. 1771-1778, 2019b.

MARTIN-DIAZ, L. et al. Effects of environmental concentrations of the antiepileptic drug carbamazepine on biomarkers and cAMP –mediated cell signaling in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 94, n. 3, p. 177-185, 2009.

MASSA, C.; CHIAVEGATTO-FILHO, A. D. P. Saneamento básico e saúde autoavaliada nas capitais brasileiras: uma análise multinível. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 23, p. 1-13, 2020.

MASUKA, J. T. et al. An interesting case of carbamazepine-induced Stevens–Johnson Syndrome. **Drug Safety – Case Reports**, Cham, v.1, n.1, p. 1-4, 2019.

MATSUBARA, M.E. **Remoção do antibiótico amoxicilina por biorreator com membrana operado em regime de pré-desnitrificação: avaliação do desempenho, identificação de subprodutos e análises ecotoxicológicas**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Federal do ABC, Santo André, 2018.

MAULVAULT, A. L. et al. Differential behavioural responses to venlafaxine exposure route, warming and acidification in juvenile fish (*Argyrosomus regius*). **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 634, p. 1136-1147, 2018.

McCALLUM, E. S. et al. An avaluation of behavioural endpoints: The pharmaceutical pollutant fluoxetine decreases aggression across multiple contexts in round goby (*Neogobius melanostomus*). **Chemosphere**, Oxford, v. 175, p. 401-410, 2017.

MEHDI, H. et al. Multiple stressors in the environment: the effects of exposure to an antidepressant (venlafaxine) and increased temperature on zebrafish metabolism. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 1431, nov. 2019.

MELANSON, S. E. F. et al. 7-Aminoclonazepam is superior to clonazepam for detection of clonazepam use in oral fluid by LC-MS/MS. **Clínica Chimica Acta**, v. 455, p. 128-133, 2016.

MELVIN, S. D. Effect of antidepressants on circadian rhythms in fish: Insights and implications regarding the design of behavioural toxicity tests. **Aquatic Toxicology**, v. 182, p. 20–30, 2017.

MENNIGEN, J. A. et al. Endocrine disrupting effects of waterborne fluoxetine exposure on the reproductive axis of female goldfish, *Carassius auratus*. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v. 202, p. 70-78, 2017.

MESQUITA, S. R.; GUILHERMINO, L.; GUIMARÃES, L. Biochemical and locomotor responses of *Carcinus maenas* exposed to the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. **Chemosphere**, Oxford, v. 85, p. 967-976, 2011.

MÉTAIS, C.; HUGHES, B.; HERRON, C. E. Simvastatin increases excitability in the hippocampus via a PI3 kinase-dependent mechanism. **Neuroscience**, p. 279-288, abril 2015.

METCALFE, C. D. et al. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 29, n. 1, p. 79-89, 2010.

MIERZWA, J. C. et al. Tratamento de água para abastecimento público por ultrafiltração: avaliação comparativa através dos custos diretos de implantação e operação com os sistemas convencional e convencional com carvão ativado. **Revista Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 78-87, jan/mar 2008.

MINGUEZ, L. et al. Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action? **Chemosphere**, Oxford, v. 108, p. 314-319, 2014.

MINGUEZ, L. et al. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 6, p. 4992-5001, 2016.

MINGUEZ, L.; BUREAU, R.; HALM-LEMEILLE, M. P. Joint effects of nine antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi*: A matter of amine functional groups. **Aquatic Toxicology**, v. 196, p. 117-123, 2018.

MONDARDO, R. I.; SENZ, M. L.; MELO-FILHO, L. C. Pré-tratamento com cloro e ozônio para remoção de cianobactérias. **Revista Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p. 337-342, out. – dez. 2006.

MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v.22, n. 8, p. 1452-1562, ago. 2011.

MONTAGNER, C. C. et al. **Cafeína no ambiente**, p. 11-18. In: CANELA, M. C. et al. *Cafeína em águas de abastecimento público no Brasil*, Instituto Nacional de Ciências e Tecnologias Analíticas Avançadas – INCTAA; São Carlos: Editora Cubo, 96 p., 2014.

MONTAGNER, C. C.; VIDALA, C.; ACAYABAB, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

MONTEGGIA, L. M.; MALENKA, R. C.; DEISSEROTH, K. Depression: the best way forward. **Nature**, v. 515, p. 200-201, nov. 2014.

MONTEIRO, S.; BOXALL, A. A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment reviews of environmental contamination and toxicology. **Reviews of environmental contamination and toxicology**, v. 202. New York: Springer; p. 53–154, 2010.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, p. 24-40, maio 1999.

MORENO-GONZÁLEZ, R. et al. Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon? **Environmental Research**, San Diego, v. 146, p. 282-298, 2016.

MOSHIRI, A.; SHARIFI, A. M., ORYAN, A. Role of simvastatin on fracture healing and osteoporosis: a systematic review on in vivo investigations. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 43, n. 7, p. 659–684, 2016.

MOURA, D. S. **Avaliação ecotoxicológica de fármacos psicotrópicos e suas possíveis interações com nanomateriais usando embriões de peixe-zebra**. 2016. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) – Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

MÜHLBAUER, M. Paracetamol, um AINE particular. **Ciência Atual**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 02-10, 2016.

MUNARI, M.; MARIN, M. G., MATOZZO, V. Effects of the antidepressant fluoxetine on the immune parameters and acetylcholinesterase activity of the clam *Venerupis philippinarum*. **Marine Environmental Research**, v. 94, p. 32-37, 2014.

MURI, E. M. F., SPOSITO, M. M. M., METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 186-190, 2009.

NA, T. W. et al. Distribution and ecological risk of pharmaceuticals in surface water of the Yeongsan river, Republic of Korea. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, San Diego, v. 181, p. 180-186, 2019.

NAIDU, R.; ESPANA, V. A. A.; LIU, Y.; JIT, J. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. **Chemosphere**, Oxford, v. 154, p. 350-357, 2016.

NARDI, A. E. et al. Clonazepam for the treatment of panic disorder. **Current Drug Targets**, v. 14, p. 353-364, 2013.

NICÁCIO, J. A.; PEREIRA-JUNIOR, A. Saneamento básico, meio ambiente e a saúde pública em açailândia - MA. **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, Três Lagoas, v. 8, n.1, p. 123-136, jan. – jul. 2019.

NKOOM, M. et al. Bioconcentration of the antiepileptic drug carbamazepine and its physiological and biochemical effects on *Daphnia magna*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 172, p. 11-18, 2019.

NÖDLER, K. VOUTSA, D.; LICHA, T. Polar organic micropollutants in the coastal environment of different marine systems. **Marine Pollution Bulletin**, v. 85, p. 50-59, 2014.

NOGUERA-OVIEDO, K.; AGA, D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 316, p. 242-251, 2016.

NUNES, B. Toxicological effects of paracetamol on the clam *Ruditapes philippinarum*: exposure vs recovery. **Aquatic Toxicology**, v. 192, p. 198-206, 2017.

O'DONNELL, J. M.; SHELTON, R. C. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, p. 397-417, 2012.

OAKES, K. D. et al. Environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine: case study using the european risk assessment framework. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 6, n. 1, p. 524-539, jun. 2010.

OFOEGBU, P. U. et al. Combined effects of NaCl and fluoxetine on the freshwater planarian, *Schmidtea mediterranea* (Platyhelminthes: Dugesidae). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 11326–11335, 2019.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 3 ed. São Paulo: 2008.

OKADA, M. et al. Effect of atenolol pre-treatment in heart damage in a model of intestinal ischemia-reperfusion. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 32, n. 11, p. 964-972, 2017.

OLIVEIRA, G.; SCAZUFCA, P.; MARGULIES, B. N. **Ranking do saneamento Instituto Trata Brasil 2020 (SNIS 2018)**. São Paulo: GO associados, mar. 2020.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **O que são analgésicos e antitérmicos e para que servem?** 2018a. Disponível em: <<https://www.opas.org.br/o-que-sao-analgescicos-e-antitermicos-e-para-que-servem/>>. Acesso em: 13 jul. 2018.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **10 principais causas de morte no mundo**. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0>. Acesso em: 25 jul. 2019.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Investimentos em saúde mental devem aumentar para atender às necessidades atuais das Américas**. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5882:investimentos-em-saude-mental-devem-aumentar-para-atender-as-necessidades-atuais-das-americas&Itemid=839>. Acesso em: 05 abril 2019.

OSAWA, R. A. **Determinação de fármacos anti-hipertensivos na bacia do Alto Iguaçu**. 2013. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Curitiba, 2013.

PACHECO, I. S. **Remoção dos contaminantes emergentes diclofenaco e ibuprofeno por adsorção em argilas aniônicas: processo em batelada**. 2019. Trabalho de Conclusão de

Curso (Graduação em Engenharia Ambiental) – Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019.

PADILHA, P. D. M.; TOLEDO, C. E. M.; ROSADA, C. T. M. Análise da dispensação de medicamentos psicotrópicos pela rede pública municipal de saúde de Campo Mourão/PR. **Revista Uningá Review**, Maringá, v. 20, n. 2, p. 06-14, 2014.

PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas**. Washington, 2018.

PAÍGA, P. et al. Pilot monitoring study of ibuprofen in surface waters of north of Portugal. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 2410-2420, 2013.

PAÍGA, P. et al. Assessment of 83 pharmaceuticals in WWTP influent and effluent samples by UHPLC-MS/MS: Hourly variation. **Science of The Total Environment**, v. 648, p. 582-600, jan. 2019.

PAINTER, M. M. et al. Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 28, n. 12, p. 2677–2684, 2009.

PAIVA, R. F. P. S.; SOUZA, M. F. P. Associação entre condições socioeconômicas, sanitárias e de atenção básica e a morbidade hospitalar por doenças de veiculação hídrica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, 2018.

PARROTT, J. L.; METCALFE, C. D. Assessing the effects of the antidepressant venlafaxine to fathead minnows exposed to environmentally relevant concentrations over a full life cycle. **Environmental Pollution**, v. 229, p. 403-411, 2017.

PASQUALOTTO, A. et al. Interações entre medicamentos sujeitos a controle especial dispensados na Farmácia Distrital Centro de Porto Alegre, RS, Brasil. **Infarma**, Brasília, v. 30, n. 3, p. 146-151, 2018.

PASQUINI, N. C. Determinação de diclofenaco, ibuprofeno, sulfametazol e trimetropina no esgoto bruto da cidade de Sumaré, SP, BR. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 1, p. 1-9, jan. – mar. 2018.

PATROLECCO, L.; CAPRI, S.; NICOLETTA, A. Occurrence of selected pharmaceuticals in the principal sewage treatment plants in Rome (Italy) and in the receiving surface waters. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, p. 5864–5876, 2015.

PAULINO, P. H. S. **Estudo teórico da fluoxetina**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, 2018.

PAULIS, M.G. et al. Toxicological assessment of venlafaxine: acute and subchronic toxicity study in rats. **International Journal of Toxicology**, Bethesda, v. 37, n. 4, p. 327-334, 2018.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. Tradução da 5ª edição norte-americana. 2 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016.

PELLI, M.; CONNAUGHTON, V. P. Chronic exposure to environmentally-relevant concentrations of fluoxetine (Prozac) decreases survival, increases abnormal behaviors, and delays predator escape responses in guppies. **Chemosphere**, Oxford, v. 139, p. 202-209, 2015.

PEREZ-CABALLERO, L. et al. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 9, n. 5, p. 567-578, 2014.

PÉRY, A. R. R. et al. Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates. **Chemosphere**, Oxford, v. 73, n. 3, p. 300-304, 2008.

PETEFFI, G. P. et al. Ecotoxicological risk assessment due to the presence of bisphenol A and caffeine in surface waters in the Sinos River Basin - Rio Grande do Sul – Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, São Carlos, v. 79, n. 4, p. 712-721, 2019.

PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle, **Wilson and Wilson's Comprehensive Analytical Chemistry Series**, Amsterdam, v. 62, 2007.

PETROVIC, M.; PÉREZ, S.; BARCELÓ, D. Analysis, removal, effects and risk of pharmaceuticals in the water cycle: occurrence and transformation in the environment. **Comprehensive Analytical Chemistry**, v. 62, p. 2-734, 2013.

PINTO, M. A. L. et al. Thermoanalytical studies of carbamazepine: hydration/dehydration, thermal decomposition, and solid phase transitions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 877-884, 2014.

PIRES, A. et al. *Hediste diversicolor* as bioindicator of pharmaceutical pollution: Results from single and combined exposure to carbamazepine and caffeine. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v. 188, p. 30-38, 2016.

PISSARRA, T. C. T. et al. Morfometria de microbacias do Córrego Rico, afluentes do rio Mogi-Guaçu, estado de São Paulo, Brasil. **Revista Árvore**, Viçosa, v. 34, n. 4, p. 669-676, 2010.

PIVELI, ROQUE PASSOS; KATO, MARIO TAKAYUKI. **Qualidade da água e poluição: aspectos físico-químicos**. São Paulo, ABES, 285 p, 2005.

POHL, J. et al. Carbamazepine Ozonation By-Products: Toxicity in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos and Chemical Stability. **Environmental Science and Technology**, p. 1-23, jan. 2020.

PRADO, M. R. S. **Avaliação dos efeitos deletérios de fármacos psicotrópicos sobre o desenvolvimento dos estágios embrio-larvais de zebrafish**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

PMJ. PREFEITURA MUNICIPAL DE JABOTICABAL. Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu. Plano da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu 2016 – 2019. **VM Engenharia de Recursos Hídricos**, fev. 2015.

PROSAB. PROGRAMA DE PESQUISA EM SANEAMENTO BÁSICO. **Remoção de microorganismos emergentes e microcontaminantes orgânicos no tratamento de água para consumo humano**. Rio de Janeiro: ABES, 392p., 2009.

PUBCHEM. US National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. **Pubchem Database**. 2019. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 27 dez. 2019.

PURANIK, Y. G. et al. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. **Pharmacogenomics**, London, v. 14, n. 1, p. 35-45, 2013.

QIANG, L. et al. Environmental concentration of carbamazepine accelerates fish embryonic development and disturbs larvae behavior. **Ecotoxicology**, v. 25, p. 1426-1437, 2016.

QU, H. et al. Enantiospecific toxicity, distribution and bioaccumulation of chiral antidepressant venlafaxine and its metabolite in loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) co-exposed to microplastic and the drugs. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 370, p. 203-211, 2019.

RAH, Y. C. et al. In vivo assessment of hair cell damage and developmental toxicity caused by gestational caffeine exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 64, p. 1-7, 2017.

RAIMUNDO, C. C. M. **Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia**. 2007. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

RAMOS, L. R. et al. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 1S – 9S, 2016.

RATAJCZAK, P. et al. Antidepressant and anxiolytic efficacy of single, chronic and concomitant use of vortioxetine, dapoxetine and fluoxetine in prenatally stressed rats. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 79, p. 13–24, 2019.

REDDY, M. M. M. et al. A novel review on anti-hypertensive drug combination-atenolol and amlodipine. **International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 1086-1089, abril – jun 2013.

REICHERT, J. F. **Antipsicóticos em efluente hospitalar: ocorrência, método cromatográfico, avaliação de risco e ozonização**. 2018. Tese (Doutorado em Química) – Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2018.

REIS, E. O. et al. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. **Environmental Pollution**, v. 250, p. 773-781, 2019.

RIBANI M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RICHMOND, E. K. et al. Influences of the antidepressant fluoxetine on stream ecosystem function and aquatic insect emergence at environmentally realistic concentrations. **Journal of Freshwater Ecology**, v. 34, n. 1, p. 513-531, 2019.

RIVERA-OLIVER, M.; DÍAZ-RÍOS, M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. **Life Sciences**, v. 101, p. 1–9, 2014.

RIVERA-JAIMES, J. A. et al. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, v. 613-614, p. 1263-1274, 2018.

RIVETTI, C.; CAMPOS, B.; BARATA, C. Low environmental levels of neuro-active pharmaceuticals alter phototactic behaviour and reproduction in *Daphnia magna*. **Aquatic Toxicology**, v. 170, p. 289-296, 2016.

ROBERT, A. et al. Neuroendocrine disruption in the shore crab *Carcinus maenas*: Effects of serotonin and fluoxetine on chh- and mih-gene expression, glycaemia and ecdysteroid levels. **Aquatic Toxicology**, v. 175, p. 192-24, 2016.

ROBERT, A. et al. Toxicokinetics disposition and metabolism of fluoxetine in crabs. **Chemosphere**, Oxford, v. 186, p. 958-967, 2017.

RODRIGUES, F. M. **Caracterização ambiental da bacia hidrográfica do Córrego Rico, Jaboticabal – SP**. 2013. Tese (Doutorado em Agronomia) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2013.

RODRIGUES, F. M. et al. Mapping for environmental planning the basin of Córrego Rico, São Paulo. **Journal of Hyperspectral Remote Sensing**, v. 3, n. 3, p. 45-58, 2013.

RODRIGUES, F. M.; PISSARRA, T. C. T. Conflitos nas áreas de preservação permanente da bacia hidrográfica do Corrego Rico, Jaboticabal – SP. **Brazilian Journal of Applied Technology for Agricultural Science**, Guarapuava, v.7, n.3, p.75-83, 2014.

RODRIGUEZ, R. S. et al. Reversible neuronal and muscular toxicity of caffeine in developing vertebrates. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C, v. 163, p. 47-54, 2014.

ROJO, M. et al. Human pharmaceuticals in three major fish species from the Uruguay River (South America) with different feeding habits. **Environmental Pollution**, Part A, v. 252, p. 146-154, set. 2019.

SAAEJ. SERVIÇO AUTÔNOMO DE ÁGUA E ESGOTO DE JABOTICABAL. Plano Municipal de Saneamento Básico. **Produto 4: Relatório Final – Revisão do Plano de Saneamento Básico do Município de Jaboticabal 2019**, dez. 2019. Disponível em: <www.jaboticabal.sp.gov.br>. Acesso em: 17 nov. 2020.

SAARISTO, M. et al. Impacts of the antidepressants fluoxetine on the anti-predator behaviours of wild guppies (*Poecilia reticulata*). **Aquatic Toxicology**, v. 183, p. 38-45, 2017.

SAKAI, T. et al. Effect of clonazepam and clonidine on primary sleep bruxism: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. **Journal of Sleep Research**, Malden, v. 26, n. 1, p. 73-83, 2017.

SALGADO, R. et al. Assessing the diurnal variability of pharmaceutical and personal care products in a full-scale activated sludge plant. **Environmental Pollution**, v. 159, p. 2359-2367, 2011.

SÁNCHEZ-ARGÜELO, P.; FERNÁNDEZ, C.; TARAZONA, J. V. Assessing the effects of fluoxetine on *Physa acuta* (Gastropoda, Pulmonata) and *Chironomus riparius* (Insecta, Diptera) using a two-species water-sediment test. **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 1937-1946, 2009.

SÁNCHEZ-ARGÜELO, P.; APARICIO, N.; FERNÁNDEZ, C. Linking embryo toxicity with genotoxic responses in the freshwater snail *Physa acuta*: Single exposure to benzo(a)pyrene, fluoxetine, bisphenol A, vinclozolin and exposure to binary mixtures with benzo(a)pyrene. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 80, p. 152-160, 2012.

SANDERSON, H. et al. Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. **Toxicology Letters**, v. 144, n.3, p. 383-395, 2003.

SANTAROSSA, M. A. S. **Contaminação de águas de pesque-pague por agrotóxicos e cafeína em áreas de cultivo de cana-de-açúcar**. 2017. Tese (Doutorado em Aquicultura) – Centro de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2017.

SANTOS, D. R. A. **Avaliação ecotoxicológica do fármaco cloridrato de fluoxetina e do surfactante dodecil sulfato de sódio quando submetidos a tratamento por radiação ionizante**. 2012. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SANTOS, L. C. **Determinação de cafeína, paracetamol e ibuprofeno para identificar atividade antrópica no rio Iguaçu**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Processos Ambientais) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

SANTOS-SILVA, T. G.; MONTAGNER, C. C.; MATINEZ, C. B. R. Evaluation of caffeine effects on biochemical and genotoxic biomarkers in the neotropical freshwater teleost *Prochilodus lineatus*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 58, p. 237-242, 2018.

SANTOS, L. H.; SILVEIRA, M. M. Uso de psicofármacos por estudantes de psicologia. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental**, Florianópolis, v.11, n.29, p.1-12, 2019.

SCHENKEL, M.; COLET, C. F. Uso de antidepressivos em um município do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 20, n. 1, p. 33-42, jan. - abr. 2016.

SCHLÜSENER, M. P. et al. Occurrence of venlafaxine, other antidepressants and selected metabolites in the Rhine catchment in the face of climate change. **Environmental Pollution**, v. 196, p. 247-256, 2015.

SCHOLTEN, C.; LOPES, L. G.; AMARAL, L. A. Dinâmica da poluição fecal nas águas do Córrego Rico, manancial de abastecimento da cidade de Jaboticabal-SP. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v. 28, n. 3, p. 177-184, 2012.

SCHULTZ, M. M.; FURLONG, E. T. Trace Analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. **Analytical Chemistry**, v. 80, n. 5, p. 1756-1762, 2008.

SCHULTZ, M. M. et al. Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 104, n.1, p. 38-47, 2011.

SEHONOVA, P. et al. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: A review. **Science of the Total Environment**, v. 631-632, p. 789-794, 2018.

SEHONOVA, P. et al. Effects of antidepressants with different modes of action on early life stages of fish and amphibians. **Environmental Pollution**, v. 254, p. 1-9, 2019.

SHAO, Y. et al. Toxicity of 10 organic micropollutants and their mixture: Implications for aquatic risk assessment. *Science of the Total Environment*, v. 666, p. 1273-1282, 2019.

SHI, W. et al. Fluoxetine suppresses the immune responses of blood clams by reducing haemocyte viability, disturbing signal transduction and imposing physiological stress. **Science of the Total Environment**, v. 683, p. 681-689, 2019.

SILVA, B. F. et al. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. **Chemosphere**, Oxford, v. 85, p. 1331-1339, 2011.

SILVA, D. C. V. R.; POMPÊO, M.; PAIVA, T. C. B. **A ecotoxicologia no contexto atual no Brasil**. In: POMPEO et al. *Ecologia de reservatórios e interfaces*, São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2015.

SILVA, L. J.; LOPES, L. G.; AMARAL, L. A. Qualidade da água de abastecimento público do município de Jaboticabal, SP. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 615-622, 2016.

SILVA, M. N. **Determinação de desreguladores endócrinos na água e no sedimento do Açudes Santo Anastácio na cidade de Fortaleza/CE. 2016**. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

SILVA, A. B. et al. Análise microbiológica da água utilizada para consumo nas escolas de Esperança, Paraíba. **Revista Principia**, Jaguaribe, n. 37, 2017.

SILVA, C. M.; RODRIGUES, R.C.; MELLO, L.N. Medicalização da queixa escolar e o uso de psicofármacos como resposta à questões comportamentais. **Estudos e Pesquisas em Psicologia**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 738-754, 2018a.

SILVA, E. G.; FERNANDES, D. R.; TERRA-JÚNIOR, A. T. Uma abordagem ao uso indiscriminado de medicamentos benzodiazepínicos. **Revista Científica FAEMA: Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Ariquemes, v. 9, p. 610-614, 2018b.

SILVA, C. S.; MORAES, M. H.; MENDES, C. F. Percepção de cuidadores sobre a medicalização da infância e adolescência. **Revista Interdisciplinar de Promoção da Saúde**, Santa Cruz do Sul, v. 1, n. 3, p. 153-162, jul. – set. 2018c.

SILVA, E. L. P. et al. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, jan. 2020.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. **Dados de intoxicação**. 2019. Disponível em <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Acesso em: 01 março 2019.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**, 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.

SOARES, A. F. S.; LEÃO, M. M. D. Contaminação dos mananciais por micropoluentes e a precária remoção desses contaminantes nos tratamentos convencionais de água para potabilização. **Doutrina Internacional • Ensaio**, v. 14, n. 24, p. 36-85, jan. – jun. 2015.

SONDERGAARD, K. B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 3, n. 2, p. 100–107, abril 2017.

SOPHIA, A. C.; LIMA, E. C. Removal of emerging contaminants from the environment by adsorption. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 150, p. 1-17, 2018.

SOUZA, B. P. **Avaliação da remoção de sulfametoxazol, diclofenaco e 17β – estradiol em água por meio de processo oxidativo com cloro**. 2014. Dissertação (Mestrado em Recursos Hídricos e Tecnologia Ambientais) – Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2014.

SOUZA, N. A., et al. Dislipidemia familiar e fatores associados a alterações no perfil lipídico em crianças. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 323-332, jan. 2019.

STANLEY, J. K. et al. Enantiospecific sublethal effects of the antidepressant fluoxetine to a model aquatic vertebrate and invertebrate. **Chemosphere**, Oxford, v. 69, p. 9 – 16, 2007.

STUMPF, M. et al. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of Total Environment**, v. 225, n. 1, p. 135-141, 1999.

SU, D. et al. Occurrence, source estimation and risk assessment of pharmaceuticals in the Chaobai River characterized by adjacent land use. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 712, p. 1- 9, abril 2020.

SUGIHARA, K. Effect of Environmental Factors on the Ecotoxicity of Pharmaceuticals and Personal Care Products. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 138, n. 3, p. 277-280, 2018.

TAMURA, I. et al. Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 144, p. 338-350, 2017.

TANG, D. et al. Cardiovascular diseases and vulnerable plaques: data, modeling, predictions and clinical applications. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 14, n. 1, p. 1-7, jan. 2015.

THOMPSON, W. A.; ARNOLD, V. I.; VIJAYAN, M. M. Venlafaxine in embryos stimulates neurogenesis and disrupts larval behavior in zebrafish. **Environmental Science & Technology**, v. 51, p. 12889-12897, 2017.

TIAN, Y. et al. Chronic Toxicological Effects of Carbamazepine on *Daphnia magna* Straus: Effects on Reproduction Traits, Body Length, and Intrinsic Growth. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v.103, p. 723–728, 2019.

TOLEDO, D. W. F.; CHAVES, L. H. T. Avaliação do Uso de benzodiazepínicos em uma drogaria da cidade de Bambuí – Mg. **Revista Acadêmica Conecta FASF**, Luz, v. 3, n. 1, p. 1-14, 2018.

TROMBINI, C.; HAMPEL, M.; BLASCO, J. Assessing the effect of human pharmaceuticals (carbamazepine, diclofenac and ibuprofen) on the marine clam *Ruditapes philippinarum*: Na integrative and multibiomarker approach. **Aquatic Toxicology**, v. 208, p. 146-156, 2019.

TSIAKA, P. et al. Carbamazepine-mediated pro-oxidant effects on the unicellular marine algal species *Dunaliella tertiolecta* and the hemocytes of mussel *Mytilus galloprovincialis*. **Ecotoxicology**, Dordrecht, v. 22, n. 8, p. 1208-1220, 2013.

TULBAH, A. S. et al. Could simvastatin be considered as a potential therapy for chronic lung diseases? A debate on the pros and cons. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 10, p. 1407-1420, 2016.

TYLER, M. W.; ZALDIVAR-DIEZ, J.; HAGGARTY, S. J. Classics in chemical neuroscience: haloperidol. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, p. 444–453, 2017.

UNESCO. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA. **Relatório Mundial das Nações Unidas sobre Desenvolvimento dos Recursos Hídricos 2019**. Não deixar ninguém para trás. Fatos e dados. Programa mundial da UNESCO para Avaliação dos Recursos Hídricos. Perúgia, 2019.

UNICEF; WHO. UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2017: Special focus on inequalities**. New York, 2019.

VACLAVIK, J. et al. The effect of foodborne sertraline on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Science of The Total Environment**, v. 708, p. 1-7, mar. 2020.

VALAVANIDIS, A. et al. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 64, n.2, p.178-189, 2006.

VALCÁRCEL, Y. et al. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid region (Spain) and potential ecotoxicological risk. **Chemosphere**, Oxford, v. 84, n. 10, p. 1336-1348, set. 2011.

VALDÉS, M. E. et al. Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquía River basin (Córdoba, Argentina). **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 389-396, fev. 2014.

VÁZQUEZ, G. R. et al. Immunohistological Biomarkers of Toxicity by a Pharmaceutical Antidepressant in the Freshwater Cichlid Fish *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Cichliformes). **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 104, p. 180-184, 2020.

VIEIRA, A. L.; FRANÇA, G. G. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, São Paulo, v. 2, n. 6, p. 1-12, abril – jun. 2015.

VIEIRA, G. et al. Effects of simvastatin beyond dyslipidemia: exploring its antinociceptive action in an animal model of complex regional pain syndrome-type I. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 584, p. 1-13, 2017.

VIEIRA, F. S. **Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016**. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA, 46 p., 2018.

WAGNER, G. A. Tratamento de depressão no idoso além do cloridrato de fluoxetina. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, p. 1-4, 2015.

WANG, Y. et al. Antiepileptic drug carbamazepine promotes horizontal transfer of plasmid-borne multi antibiotic resistance genes within and across bacterial genera. **The ISME Journal: Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology**, v. 13, p. 509-522, 2019.

WANNMACHER, L. Ministério da Saúde. Medicamentos de uso corrente no manejo de dor e febre. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**, n. 8, p. 1-14, 2010.

WEINBERGER II, J.; KLAPER, R. Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact scientific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow). **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 151, p. 77-83, 2014.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Programme on Chemical Safety global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors**. International Programme on Chemical Safety, 2002.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 4. ed. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2011.

WILKINSON, J. et al. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: Na overarching review of the field. **Environmental Pollution**, v. 231, p. 954-970, 2017.

WILSON, K.; WALKER, J. **Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology**. 7ed. New York: Cambridge University Press, 2010.

WISE, J. Diclofenac and ibuprofen are associated with increased risk of cardiac arrest. **BMJ Clinical Research**, v. 356, p.1, mar. 2017.

WFMH. WORLD FEDERATION FOR MENTAL HEALTH. **Depression: a global crisis**. World Mental Health Day, October 10 2012. Occoquan, 2012.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for drinking-water quality**. 4 ed. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental diseases: global health estimates**. Geneva: WHO Document Production Services, 2017.

WORÓN, J.; SIWEK, M.; GOROSTOWICZ, A. Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. **Psychiatria Polska**, v. 53, n. 5, p. 977-995, out. 2019.

WU, M. et al. Global transcriptomic analysis of zebrafish in response to embryonic exposure to three antidepressants, amitriptyline, fluoxetine and mianserin. **Aquatic Toxicology**, v. 192, p. 274-283, 2017.

YAMANAKA, J. S. et al. Efeitos da sinvastatina associada ao exercício físico na resistência mecânica de músculos e ossos de ratos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 287-292, maio – jun. 2018.

YAN, S. et al. Environmental relevant concentrations of carbamazepine induce liver histopathological changes and a gender-specific response in hepatic proteome of chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*). **Environmental Pollution**, v. 243, p. 480-491, 2018.

YANG, Y. et al. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. **Science of the Total Environment**, v. 596-597, p. 303-320, 2017.

YOSHIMURA, R.; KAKIHARA, S.; SOYA, A.; UEDA, N., et al. Effect of clonazepam treatment on antipsychotic drug induced Meige syndrome and changes in plasma levels of GABA, HVA, and MHPG during treatment. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 55, p. 543–546, 2001.

ZAGATTO, P. A; BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia aquática: Princípio e aplicações**. 2 ed. São Carlos: Rima, 2008. 472p.

ZAGATTO, P. A. Ecotoxicologia aquática: princípios e aplicações. In: IV Seminário sobre Ecotoxicologia, 2015, Macaé. **Anais...** Macaé, RJ: Núcleo em Ecologia e Desenvolvimento Sócio-ambiental, nov. 2015.

ZANINI, H. L. H. T. **Caracterização limnológica e microbiológica do Córrego Rico que abastece Jaboticabal (SP)**. 2009. Tese (Doutorado em Microbiologia Agropecuária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.

ZANINI, H. L. H. T. et al. Caracterização da água da microbacia do Córrego Rico avaliada pelo índice de qualidade de água e de estado trófico. **Engenharia Agrícola**, Jaboticabal, v. 30, n. 4, p. 732-741, jul. – ago. 2010.

ZHANG, W. et al. Eco-toxicological effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 33, p. 344-352, 2012.

ZHANG, S. et al. Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA. **Chemosphere**, Oxford, v. 66, p. 1057-1069, 2017.

ZHAO, J. et al. A comprehensive metabolomics investigation of hippocampus, serum, and feces affected by chronic fluoxetine treatment using the chronic unpredictable mild stress mouse model of depression. **Scientific Reports**, v. 9, n. 7566, p. 1-11, maio 2019.

ZHOU, H. et al. Occurrence and preliminarily environmental risk assessment of selected pharmaceuticals in the urban rivers, China. **Scientific Reports**, v. 6, n. 34928, p. 1-10, 2016.

ANEXOS

Anexo 1 - Efeitos subletais da carbamazepina a diferentes organismos.

Concentração	Efeito	Referência
0,1 e 10 µg / L	Influencia o sistema de enzimas antioxidantes e o sistema de proteína de resistência à mitoxantrona em <i>Mytilus galloprovincialis</i>	MARTIN-DIAZ et al., 2009
0,5 µg/L	Atraso na primeira reprodução da geração F ₀ em <i>Gammarus fossarum</i>	DIETRICH et al., 2010
230 ng/L	Altera a regulação do mRNA da glutathione S-transferase (7 d de exposição) e do receptor de hidrocarboneto de aril das brânquias de <i>Dreissena polymorpha</i> (1 d de exposição)	CONTARDO-JARA et al., 2011
1 mg/L	Diminui a taxa de crescimento, da clorofila a, altera a atividade da superóxido dismutase e catalase de <i>Scenedesmus obliquus</i> e <i>Chlorella pyrenoidosa</i> (30 d de exposição)	ZHANG et al., 2012
1 µg/L	Altera a estabilidade da membrana lisossômica na hemolinfa de <i>Ruditapes philippinarum</i> (35 d de exposição)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2013
0,5 e 10 µg/L (mistura entre carbamazepina, gemfibrozil, paracetamol e venlafaxina)	Diminuição do rendimento reprodutivo, de cetotestosterona plasmática nos machos e histologia renal alterada em <i>Danio rerio</i>	GALUS et al., 2013
0,01 a 100 µg/L	Citotóxica para as células de <i>Mytilus galloprovincialis</i> in vitro e aumenta os ânions celulares de superóxido e o óxido nítrico.	TSIAKA et al., 2013
5 e 50 µg/L	5 µg/L: reduz as atividades da superóxido dismutase e glutathione redutase e aumenta a atividade da catalase e o conteúdo de malondialdeído nas brânquias e na glândula digestiva; induz os níveis de mRNAs de Hsp22, Hsp40 e Hsp70 e reprime os mRNAs de Hsp60 e Hsp90 nas brânquias e o mRNA de Hsp60 na glândula digestiva; aumenta a expressão da proteína Hsp70; 50 µg/L: reduz a taxa de filtração de <i>Corbicula fluminea</i> (30 d de exposição)	CHEN et al., 2014

10 µg/L	Diminuição na produção de ninhadas, alteração nos espermatozoides, menor produção de embriões em <i>Danio rerio</i> (6 semanas de exposição)	GALUS et al., 2014
7,85 µg/L	Alteração em vários mRNA, como o codificador do hormônio do crescimento, alterando a fisiologia cerebral de <i>Salmo salar</i> (5 d de exposição)	HAMPEL et al., 2014
0,1 a 50 µg/L	Alteração da estabilidade da membrana lisossômica em <i>Corbicula fluminea</i> (21 d de exposição)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2015
0,03 a 9 µg/L	0,03µg/L: altera os parâmetros relacionados à energia e as enzimas antioxidantes; 0,03 a 0,3 µg/L: altera os indicadores de estresse oxidativo; 0,03 a 3 µg/L: altera as enzimas de biotransformação em <i>Ruditapes philippinarum</i> (28 d de exposição)	ALMEIDA et al., 2015
0,3 a 30 µg/L	0,30 µg/L: redução no teor de proteínas e glicogênio, alteração nos indicadores de estresse oxidativo; alteração nas enzimas antioxidantes e de biotransformação a partir de 3 µg/L para <i>Diopatra neapolitana</i> e 0,3 µg/L para <i>Scrobicularia plana</i> (28 d de exposição)	FREITAS et al., 2015b
1 µg/L	Aumento da taxa de eclosão, comprimento do corpo, aparência da bexiga natatória e taxa de absorção do saco vitelino; altera o padrão de expressão de genes relacionados ao sistema nervoso de embriões e larvas de <i>Danio rerio</i>	QIANG et al., 2016
0,3 µg/L	Aumento nos níveis de peroxidação lipídica, diminuição da concentração total de glutathione (reduzida e oxidada), diminuição das enzimas antioxidantes, alteração nos níveis das enzimas de biotransformação, alteração nas atividades do sistema de transporte de elétrons e conteúdo de glicogênio de <i>Hediste diversicolor</i> (28 d de exposição)	PIRES et al., 2016
1 µg/L e 10 ng/L	10 ng/L: aumento do comportamento fototático positivo; 1 µg/L: aumento na reprodução de <i>Daphnia magna</i>	RIVETTI et al., 2016
0,05 µM	Reduz a expressão do gene <i>cyp1a</i> em larvas de <i>Danio rerio</i> (96 h de exposição)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2017

0,1 µg/L	Aumento dos níveis de dopamina, da atividade da ciclo-oxigenase do ácido araquidônico, do transporte de elétrons mitocondriais e de lipídios totais e diminuição da atividade da acetilcolinesterase nas glândulas digestivas de <i>Corbicula fluminea</i> (21d de exposição)	AGUIRRE-MARTÍNEZ et al., 2018
1 µg/L	Lesão no tecido hepático, aumento de proteínas hepáticas	YAN et al., 2018
0,03 - 6,25 µg/L	Efeitos na muda e na fecundidade de <i>Daphnia similis</i> após 21 d (teste crônico); inibe a muda e a liberação da carapaça a partir de 6,25 µg/L após 4 d (teste agudo)	CHEN et al., 2019
1 - 10 µg/L	Após exposição aguda (4 d) - 1 e 10 µg/L: diminuição na atividade epidérmica da quitobiase, indução dos genes que codificam hormônios hiperglicêmico e de muda, supressão da expressão de genes que codificam o receptor de ecdisona e o receptor X retinóide em; 10 µg/L: diminuição da atividade da quitinase na epiderme e na concentração de 20-hidroxiecdisona na hemolinfa; Após exposição crônica (40 d): inibe a muda e o crescimento de <i>Eriocheir sinensis</i>	CHEN et al., 2019b
5 - 100 µg/L	Bioconcentração, alteração no comportamento fototático, estresse oxidativo em <i>Daphnia magna</i>	NKOO et al., 2019
0,001 mg/L	Redução do tempo da primeira ninhada, primeira desova, tamanho das ninhadas e tamanho total da ninhada, redução no comprimento do corpo de <i>Daphnia magna</i> (21 d de exposição)	TIAN et al., 2019
15 µg/L	Alterações nas respostas bioquímicas de <i>Ruditapes philippinarum</i> (22 d de exposição)	TROMBINI et al., 2019
0,05 mg/L	Aumenta a transferência conjugativa de genes de multirresistência transportados por plasmídeo dentro e através de gêneros bacterianos	WANG et al., 2019

Anexo 2 - Efeitos subletais da fluoxetina a diferentes organismos.

Concentração	Efeito	Referência
36 µg/L	Aumento na fecundidade de <i>Daphnia magna</i> (30 d de exposição)	FLAHERTY e DODSON, 2005
10 - 100 ng/L	Diminui a atividade de <i>Gammarus pulex</i>	DE LANGE et al., 2006
10 µg/L - 33 µg/L	10 µg/L: diminuição na reprodução de <i>Potamopyrgus antipodarum</i> ; 30 µg/L: diminuição do comprimento de neonatos de <i>D. magna</i> ; 33 µg/L: efeito no crescimento de <i>Hyalella azteca</i>	PÉRY et al., 2008
31,25 - 250 µg/L	31,25 e 62,5 µg/L estimula a e 250 µg/L inibe a reprodução de <i>Physa acuta</i>	SÁNCHEZ - ARGÜELLO et al., 2009
25 ng/L	Diminuição da ansiedade com exposição embrionária de <i>Pimephales promelas</i> (5 d de exposição)	PAINTER et al., 2009
31,25, 62,5 e 250 µg/L	Estimula a reprodução de <i>Physa acuta</i> nas concentrações de 31,25 e 62,5 µg/L, com efeito oposto em 250 µg/L.	SÁNCHEZ-ARGÜELLO et al., 2009
120 µg/L	Aumenta a locomoção e a atividade das enzimas colinesterase, glutathione S-transferases e glutathione redutase, e os níveis totais de glutathione em <i>Carcinus maenas</i> (7 d de exposição)	MESQUITA et al., 2011
30 ng/L	Induz a produção de vitelogenina e a modulação da estrutura testicular de <i>Pimephales promelas</i>	SCHULTZ et al., 2011
20 ng/L	Induz a desova de <i>Dretssena polymorpha</i>	LAZZARA et al., 2012
0,25 mg/L	Altera o desenvolvimento embrionário de <i>Physa acuta</i>	SÁNCHEZ-ARGÜELLO et al., 2012
1 e 100 ng/L	Causa modificações no processamento da memória, altera o desempenho de aprendizado e retenção e perda da motivação alimentar em <i>Sepia officinalis</i> com um mês de idade	DI POI et al., 2013
345 µg/L - 3,45 mg/L	Descolamento significativo do pé do substrato após 4h de exposição: 3,45 mg/L para <i>Leptoxis carinata</i> ; 345 µg/L para <i>Chlorostoma funebris</i> ; 345 µg/L para <i>Tegula fasciatus</i> ; 3,45 mg/L para <i>Urosalpinx cinerea</i> ; 3,45 mg/L para <i>Nucella ostrina</i> .	FONG e MOLNAR, 2013

0,3 ng/L	Reduz níveis de cAMP, atividade de PKA e expressão do mRNA ABCB e aumenta a expressão de mRNA 5-HT1 na glândula digestiva e no manto/nas gônadas de <i>Mytilus galloprovincialis</i>	FRANZELLITTI et al., 2013
75 ng/L	Alteração nas atividades de enzimas antioxidantes e níveis de peroxidação lipídica em brânquias e glândula digestiva, alteração das fosfato alcalinos-lábeis nas gônadas e aumento da atividade da acetilcolinesterase no 3° dia de exposição em <i>Mytilus galloprovincialis</i>	GONZALEZ-REY e BEBIANNO 2013
0,37 a 100 µg/L	0,37 e 29,3 µg/L: aumento na protrusão do pé; 29,3 µg/L: aumenta a taxa de exibição da atração; 1 a 100 µg/L: aumento da probabilidade de metamorfose no estágio juvenil de <i>Lampsilis fasciola</i>	HAZELTON et al., 2013
< 22,3 µg/L	Aumenta o movimento, diminui o tempo de movimento, aumenta a probabilidade de movimento diurno e aumenta taxas de exibição da atração em <i>Lampsilis fasciola</i> (67 dias de exposição)	HAZELTON et al., 2014
1, 5 e 25 µg/L	25 µg/L: aumento na proliferação e nos valores de hemócitos totais com; 1 ou 5 µg/L: diminuição na atividade da acetilcolinesterase branquial em <i>Venerupis philippinarum</i> (7 d de exposição)	MUNARI et al., 2014
1 µg/L	Afeta o comportamento de acasalamento, como a construção de ninhos e o comportamento defensivo de <i>Pimephales promelas</i>	WEINBERGER e KLAPER, 2014
345 µg/L	Aumenta a distância percorrida e o tempo médio para alcançar a interface ar-água em <i>Lithopoma americanum</i>	FONG et al., 2015
0,03 - 0,5 mg/L	Reduz as medidas de peso, comprimento, largura e circunferência da barriga em <i>Poecilia reticulata</i> juvenis	PELLI e CONNAUGHTON, 2015
0,0015 - 0,8 µM	Interrompe o desenvolvimento embrionário e altera atividade enzimática a partir de 0,0015 µM; diminui a expressão de genes pertencentes ao sistema de desintoxicação nas maiores concentrações para <i>Danio rerio</i> (80 hpf)	CUNHA et al., 2016
0,5 e 5 µg/L	Diminui a ousadia de <i>Betta splendens</i> (3 semanas de exposição)	DZIEWECZYNSKI et al., 2016
1,58 µg/L - 0,006 mg/L	1,58 µg/L: Alteração na distância e tempo de nado de <i>Danio rerio</i> (168 h de exposição); 0,0006 mg/L: Redução na atividade da acetilcolinesterase de embriões de <i>Danio rerio</i>	MOURA, 2016

1 ng/L	Aumenta o comportamento fototático positivo em <i>Daphnia magna</i>	RIVETTI et al., 2016
500 e 750 nM	Impactos na glicemia e níveis ecdisteróides de <i>Carcinus maenas</i> (12h de exposição)	ROBERT et al., 2016
323 nmol/L	Diminui o crescimento radicular, a taxa de crescimento diário e a reprodução assexuada de <i>L. minor</i>	AMY-SAGERS et al., 2017
100 ng/L	Aumento na velocidade da natação de <i>Gammarus pulex</i>	DE CASTRO-CATALÀ et al., 2017
34,5 µg/L	Aumenta o tempo de endireitamento de <i>Ilyanassa obsoleta</i> (1h de exposição)	FONG et al., 2017
8 e 97 ng/L	Redução do comportameto de antipredador em <i>Gambusia holbrooki</i> machos em ambas concentrações e somente na menor concentração em fêmeas (28 d de exposição)	MARTIN et al., 2017
40 µg/L	Afeta o comportamento de <i>Neogobius melanostomus</i> (28 d de exposição)	McCALLUM et al., 2017
0,54 µg/L	Diminuição de 17-β estradiol circulante e aumento de mRNA de hormônio luteinizante circulante e aromatase ovariana em <i>Carassius auratus</i> fêmeas	MENNIGEN et al., 2017
4 - 16 ng/L	Aumento da ansiedade e altera o comportamento anti-predador em <i>Poecilia reticulata</i> (28 d de exposição)	SAARISTO et al., 2017
0,1 µg/L	Reduz o comprimento do corpo e altera a expressão de genes de <i>Danio rerio</i>	WU et al., 2017
42 e 479 ng/L - 30 e 380 ng/L	42 e 479 ng/L: aumento das tentativas de cópula na ausência de um macho concorrente; 30 e 380 ng/L: aumento do número de espermatozoides em <i>Gambusia holbrooki</i>	BERTRAM et al., 2018
50 e 200 µg/L	50 µg/L: aumento dos parâmetros de peroxidação lipídica em fígado e brânquias (42 d de exposição), atividade aprimorada da etoxyresorufin-O-desetilase (4 h de exposição); 50 e 200 µg/L: aumento da atividade da acetilcolinesterase (4 h e 42 d de exposição); 200 µg/L: indução da atividade da atividade da α-glucosidase (4 h de exposição), inibição de proteases no intestino (4 h de exposição)	CHEN et al., 2018
360 ng/L	Diminuição do número de células de <i>Acutodesmus obliquus</i> (30 gerações) alteração da proporção carotenóide / clorofila em <i>Nannochloropsis limnetica</i> e aumento do rendimento fotossintético em <i>A. obliquus</i>	GRZESIUK et al., 2018

1000 ng/L	Aumento da atividade da acetilcolinesterase em <i>Danio rerio</i> indicando efeito hormese	PRADO, 2018
3 a 300 ng/L	Altera a atividade de enzimas e causa danos ao DNA em diferentes níveis em glândulas digestivas e brânquias de <i>Perna</i> (96h de exposição)	CORTEZ et al., 2019
6 µg/L e ≥0,88 µg/L	6 µg/L: efeitos na atividade da acetilcolinesterase; 88 µg/L: efeitos na atividade locomotora de <i>Danio rerio</i>	FARIAS et al., 2019
352 ng/L	Aumento da ansiedade em <i>Gambusia holbrooki</i> machos (28 d de exposição)	MARTIN et al., 2019a
31 e 374 ng/L	Impacta o comportamento reprodutivo masculino em <i>Gambusia holbrooki</i> (35 d de exposição)	MARTIN et al., 2019b
20 ng/L	Diminuição da biomassa de Dipteros emergidos; suprime a colonização de algas nas rochas e a funcionalidade de biofilmes	RICHMOND et al., 2019
10 - 100 µg/L	Dificulta a resposta imunológica celular e humoral - maior susceptibilidade a infecções por patógenos em <i>Tegillarca granosa</i> (10 d de exposição)	SHI et al., 2019
25 - 250 µg/L	Alteração intracelular dos níveis de espécies que reagem ao oxigênio e glutathione, e alteração nas atividades enzimáticas antioxidantes (S-transferase, glutathione redutase e superóxido dismutase) em <i>Brachionus koreanus</i> (24 h de exposição)	BYEON et al., 2020
Dose de 20 µg/g intraperitoneal	Redução na ingestão de alimentos, diminuição no peso corporal total, na área total de hepatócitos, no conteúdo de glicogênio e lipídios e aumento nos níveis de proteína no fígado de <i>Cichlasoma dimerus</i> (5 d de exposição)	DORELLE et al., 2020
0,3 – 3,0 µg/L	0,3 µg/L: alteração na peroxidação lipídica; 3 µg/L: alteração no crescimento e no peso, desencadeia respostas de defesa antioxidante, danos de DNA no fígado, alteração na peroxidação lipídica em <i>Argyrosomus regius</i> (15 d de exposição)	DUARTE et al., 2020
50 µg/L	Aumento na área e diminuição no número de centros de melano-macrófagos no baço de <i>Cichlasoma dimerus</i> (2 semanas de exposição)	VÁZQUEZ et al., 2020

hpf: horas pós fertilização

Anexo 3 - Efeitos subletais da venlafaxina a diferentes organismos.

Concentração	Efeito	Referência
0,029 e 0,29 µg/L	Exposição dos 21 e 22 dias até a conclusão da metamorfose causa atraso no desenvolvimento e menor ganho de peso em <i>Rana pipiens</i>	FOSTER, 2010
0,3 e 1,1 µg/L	Redução da sobrevivência de machos adultos de <i>Pimephales promelas</i>	SCHULTZ et al., 2011
313 pg/L	Descolamento do pé do substrato em <i>Leptoxis carinata</i>	FONG e HOY, 2012
1000 nM	Diminui a produção de glicose estimulada por adrenalina e a concentração basal de glicose em hepatócitos de <i>Oncorhynchus mykiss</i>	INGS et al., 2012
> 0,1 µg/L	Alteração mitocondrial em <i>Polystichum setiferum</i>	FEITO et al., 2013
157 µg/L - 3,13 mg/L	Descolamento do pé do substrato (4h de exposição): 157 µg/L em <i>Chlorostoma funebris</i> ; 313 µg/L em <i>Tegula fasciatus</i> ; 3,13 mg/L em <i>Urosalpinx cinerea</i> ; 1,57 mg/L em <i>Nucella ostrina</i>	FONG e MOLNAR, 2013
10 µg/L	Produção de embriões reduzida após exposição de <i>Danio rerio</i> adulto (6 semanas de exposição)	GALUS et al., 2013
0,2 e 1 µg/L	Aumenta cortisol e glucose no plasma, altera a capacidade esteroidogênica dos rins (24 h de exposição); 1 µg/L: altera a atividade branquial de Na ⁺ - K ⁺ ATPase e expressão de proteínas em <i>Oncorhynchus mykiss</i> (7 d de exposição)	BEST et al., 2014
250 e 500 µg/L	Aumento do tempo para capturar presas em robalos híbridos (<i>Morone saxatilis</i> × <i>Morone chrysops</i>) (6 dias de exposição)	BISESI JR et al., 2014
31,3 µg/L	Aumenta a velocidade de movimentação de <i>Urosalpinx cinerea</i>	FONG et al., 2015
5 e 100 ng/L	5 e 100 ng/L: diminuição nos níveis de noradrenalina e redução no número relativo de locais de ligação aos receptores do tipo glutamato NMDA; alterações regionais do cérebro na proliferação celular no lobo vertical (estrutura chave envolvida em processos cognitivos) e nos lobos ópticos (principais centros de processamento visual); 100 ng/L: diminuição na capacidade de camuflagem em <i>Sepia officinalis</i> (20 dias de exposição)	BIDEL et al., 2016
31,3 µg/L	Aumenta o tempo de endireitamento de <i>Ilyanassa obsoleta</i> (2h de exposição)	FONG et al., 2017

100 µg/L	Interrompe significativamente a ritmicidade circadiana normal de <i>Gambusia holbrooki</i> com diminuição da locomoção durante o dia (48 h de exposição)	MELVIN, 2017
88 µg / L	Maior produção de ovos por fêmea de <i>Pimephales promelas</i> (168 d de exposição)	PARROTT e METCALFE, 2017
1 e 10 ng/L	Aumento da eclosão dos ovos de <i>Danio rerio</i> em 48 hpf, aceleração temporal no desenvolvimento da somitos em 12 hpf, altera nível de atividade das larvas no escuro, maior neurogênese total, aumento na expressão de <i>nrd4</i> ; somente em 10 ng/L: diferença no ângulo do tronco da cabeça em 36 hpf e aumento no comprimento do corpo em 120 hpf, alteração no hipotálamo, tubérculo posterior, tálamo dorsal, pálio e área pré-ótica	THOMPSON et al., 2017
20 µg/L na água e 150 µg/L na alimentação	Aumenta exploração e diminui a atividade e coesão do cardume de <i>Argyrosomus regius</i> juvenis (28 d de exposição)	MAULVAULT et al., 2018
Mistura de 2,5 ng/L de fluoxetina + 2,5 ng/L venlafaxina	Diminui o comportamento de escavação na areia em <i>Sepia officinalis</i> e <i>Carcinus maenas</i> (até 30 d após eclosão)	CHABENAT et al., 2019
1 µg/L	Altera a taxa metanólica em <i>Danio rerio</i> (21 d de exposição)	MEHDI et al., 2019
500 µg/L	Aumenta parâmetros de estresse oxidativo no fígado de <i>Misgurnus anguillicaudatus</i> (a 100 µg/L na presença de microplástico) (96 h de exposição)	QU et al., 2019
0,3 - 3000 µg/L	0,3 µg/L: altera a expressão de mRNA (<i>nkx2.5</i> , <i>otx2</i> , <i>bmp4</i> e <i>pax 6</i>) em embriões de <i>Danio rerio</i> (144 hpf), do mRNA <i>nkx2.5</i> em embriões de <i>Xenopus tropicalis</i> (48 de exposição); 3 µg/L: também altera a expressão do mRNA <i>bmp4</i> em <i>Xenopus tropicalis</i> (48 h de exposição); 3000 µg/L: altera a distância de natação em embriões de <i>Danio rerio</i> (144 hpf)	SEHONOVA et al., 2019
0,3 µg/L	Afeta a expressão gênica de enzimas de biotransformação em embriões de <i>Danio rerio</i> (96 hpf)	HODKOVICOVA et al., 2020

hpf: horas pós fertilização

Anexo 4 - Efeitos subletais da cafeína a diferentes organismos.

Concentração	Efeito	Referência
10 µg/L	Alteração no crescimento de biofilme	LAWRENCE et al., 2005
2000 µg/L	Desregulação endócrina em <i>Carassius auratus</i> (7 d de exposição)	LI et al., 2012
15 µg/L	Diminuição da estabilidade da membrana lisossômica em <i>Ruditapes philippinarum</i> (35 d de exposição)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2013
150 mg/L	Problemas no desenvolvimento e diminuição da capacidade de locomoção de <i>Danio rerio</i>	CANELA et al., 2014
100 mg/L	Interferência no desenvolvimento de larvas de <i>Xenopus leavis</i>	CANELA et al., 2014
5 mM	Desenvolvimento de motoneurônios com axônios mais curtos, ramificação anormal e vesículas sinápticas excessivas; músculos esqueléticos menores e aumento na expressão dos genes envolvidos na migração da vesícula sináptica em <i>Danio rerio</i> (até 72 hpf)	RODRIGUEZ et al., 2014
0,1 a 50 µg/L	Alteração da estabilidade da membrana lisossômica em <i>Corbicula fluminea</i> (21 d de exposição)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2015
0,05 e 0,5 mM	Aumento dos batimentos cardíacos, alteração no desenvolvimento dos olhos, largura do cérebro, tempo para eclosão dos ovos e comprimento do corpo das larvas de <i>Danio rerio</i>	LEE E WANG, 2015
0,5 - 18 µg/L	0,5 µg/L: diminuição da concentração total de glutatona (reduzida e oxidada), alteração na atividade da catalase, alteração nos níveis das enzimas de biotransformação e alteração nas atividades do sistema de transporte de elétrons e conteúdo de glicogênio; 18 µg/L: aumento nos níveis de peroxidação lipídica em <i>Hediste diversicolor</i> (28 d de exposição)	PIRES et al., 2016
0,05 µM	Redução da expressão do gene <i>cyp1a</i> em larvas de <i>Danio rerio</i> (96 hpf)	AGUIRRE-MARTINÉZ et al., 2017
250 - 500 µM	250 µM: dano mitocondrial e anormalidades morfológicas; 500 µM: danos às células ciliadas em <i>Danio rerio</i> (até 120 hpf)	RAH et al., 2017

0,1 - 15 µg/L	0,1 µg/L: aumento dos níveis de dopamina e da atividade da ciclo-oxigenase do ácido araquidônico; 5 µg/L: diminuição da atividade da acetilcolinesterase nas glândulas digestivas; 5 µg/L: aumento do gasto energético em tecidos de gônadas em <i>Corbicula fluminea</i> (21 d de exposição)	AGUIRRE-MARTÍNEZ et al., 2018
3 - 30 µg/L	Alteração na atividade de enzimas de biotransformação no encéfalo e no fígado de <i>Prochilodus lineatus</i> (168 h de exposição)	SANTOS-SILVA et al., 2018

hpf: horas pós fertilização

CURRÍCULO LATTES – Ana Carla Coleone de Carvalho

Ana Carla Coleone de Carvalho

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1120538604495033>

ID Lattes: **1120538604495033**

Última atualização do currículo em 28/09/2020

Bacharel e licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), especialista em Química pela Universidade Federal de Lavras (UFLA) e mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública - USP. Atualmente é assistente de Suporte Acadêmico II na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP - campus de Jaboticabal e doutoranda em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública - USP. Tem experiência na área de Ecotoxicologia e Saúde Ocupacional, com ênfase em agrotóxicos. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Ana Carla Coleone de Carvalho
Nome em citações bibliográficas	COLEONE, A. C.; Coleone, A.C.; COLEONE, ANA CARLA; Ana Carla Coleone de Carvalho; COLEONE-CARVALHO, A. C.; COLEONE-CARVALHO, Ana Carla; COLEONE, ANA C.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/1120538604495033

Endereço

Endereço Profissional	Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - campus Jaboticabal, Departamento de Fitossanidade. Via de Acesso Prof. Paulo D. Castellani Rural 14884900 - Jaboticabal, SP - Brasil Telefone: (16) 32097309
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2016	Doutorado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: Wanderley da Silva Paganini.
2012 - 2014	Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Avaliação da dissipação do inseticida malation utilizado em nebulização a ultra baixo volume no controle da dengue: avaliação ecotoxicológica e de risco ambiental, Ano de Obtenção: 2014. Orientador: Wanderley da Silva Paganini.
2010 - 2011	Especialização em Química. (Carga Horária: 450h). Universidade Federal de Lavras, UFLA, Brasil. Título: Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs) e Saúde Pública. Orientador: Adelfir Aparecida Saczk.
2004 - 2008	Graduação em Ciências Biológicas - Bacharelado. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - campus Jaboticabal, FCAV, Brasil. Título: "Participação do óxido nítrico encefálico na manutenção da temperatura corporal de pintainhos". Orientador: Kênia Cardoso Bicego.
2004 - 2007	Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Graduação em Ciências Biológicas - Licenciatura. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - campus Jaboticabal, FCAV, Brasil. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.

CURRÍCULO LATTES – Wanderley da Silva Paganini

Wanderley da Silva Paganini

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5175772273020198>

ID Lattes: **5175772273020198**

Última atualização do currículo em 05/10/2020

Possui graduação em Engenharia Civil pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (1978), mestrado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública Universidade de São Paulo (1997), doutorado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública Universidade de São Paulo (2001) e livre-docência em saneamento básico e ambiental pela Faculdade de Saúde Pública Universidade de São Paulo (2006). Atualmente é professor associado da Universidade de São Paulo e Superintendente de Gestão Ambiental da Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo. É membro do Conselho Nacional de Recursos Hídricos (CNRH), do Conselho Municipal de Mudança do Clima e Ecoeconomia de São Paulo, membro do Conselho Estadual de Meio Ambiente (CONSEMA), conselheiro da Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental – ABES / seção nacional e membro titular do Comitê de Integração de Resíduos Sólidos do Estado de São Paulo. É pesquisador líder do Núcleo de Pesquisa "Meio Ambiente e Saúde Pública" registrado no Diretório de Pesquisa do CNPq. É membro do Conselho Editorial da Revista DAE, da Revista Engenharia Sanitária e Ambiental e da Revista Brasileira de Ciências Ambientais, e membro do Conselho diretor da Revista BIO. Possui experiência na área de Engenharia Sanitária, com ênfase em Tratamento de Esgotos, atuando principalmente nos seguintes temas: tratamento de esgotos para pequenas comunidades, disposição de esgotos no solo, saneamento básico, tecnologias de baixo custo, tratamento de águas e gestão ambiental. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Wanderley da Silva Paganini
Nome em citações bibliográficas	PAGANINI, W. S.; Paganini, Wanderley da Silva; DA SILVA PAGANINI, WANDERLEY; SILVA PAGANINI, WANDERLEY
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/5175772273020198
Orcid ID	https://orcid.org/0000-0002-8270-4452

Endereço

Endereço Profissional	Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo, Superintendência de Gestão Ambiental. Rua Costa Carvalho, 300 Pinheiros 05429-000 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 33888312 Fax: (11) 33889617 URL da Homepage: http://www.sabesp.com.br
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

1997 - 2001	Doutorado em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública Universidade de São Paulo, FSP/USP, Brasil. Título: Efeitos da disposição de esgotos no solo, Ano de obtenção: 2001. Orientador: Pedro Caetano Sanches Mancuso. Palavras-chave: esgotos disposição à superfície solo. Grande área: Engenharias Grande Área: Engenharias / Área: Engenharia Sanitária / Subárea: Saneamento Ambiental / Especialidade: Ecologia Aplicada a Engenharia Sanitária. Grande Área: Engenharias / Área: Engenharia Sanitária / Subárea: Saneamento Ambiental / Especialidade: Qualidade do Ar, das Águas e do Solo. Setores de atividade: Produtos e Serviços Voltados Para A Defesa e Proteção do Meio Ambiente, Incluindo O Desenvolvimento Sustentado; Captação, Tratamento e Distribuição de Água, Limpeza Urbana, Esgoto e Atividades Conexas.
--------------------	--