UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**Análise de fármacos e metilparabeno em amostras de água do Rio
Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus
tributários (SP)**

São Carlos
2017

Thiessa Maramaldo de Almeida Oliveira

Análise de fármacos e metilparabeno em amostras de água do Rio Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus tributários (SP)

Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Química Analítica

Orientadora: Profa. Dra. Eny Maria Vieira

São Carlos

2017

Dedico este trabalho ao meu pai Francisco Muniz e à minha mãe Hilda Maramaldo, que são as pessoas mais importantes da minha vida. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser meu suporte, minha luz, meu guia e por ter me dado força para superar todas as dificuldades ao longo do doutorado.

À minha família por me ensinar que só se consegue sucesso na vida por meio de muito estudo, dedicação e esforço. Por me ensinar a amar o próximo e também a repetá-los. Por me amarem incondicionalmente. Em especial, quero agradecer ao meu pai Francisco Muniz e à minha mãe Hilda Maramaldo pelo incentivo, amor, carinho e por sempre estarem ao meu lado.

Aos meus irmãos Diego Maramaldo e Higor Maramaldo que sempre me incentivaram a estudar, mesmo que inconscientemente. Obrigado por cuidarem de mim e por me inspirarem.

Ao meu avô Lupercínio Almeida e a minha avó Dionisia Maramaldo por me ensinarem que a família é o bem mais precioso que temos. Obrigado por serem o motivo do meu riso fácil.

Aos membros da família Maramaldo, a qual tenho orgulho de fazer parte. E também aos membros da família Muniz, em especial à minha avó querida e amada Maria Muniz (*in memorian*) e também ao meu avô Mestre Pedro (*in memorian*).

Ao meu namorado Jonas Reis que me incentivou a fazer doutorado em São Carlos, por estar ao meu lado todos esses anos, me apoiando e torcendo por mim. E também, por ter aguentado todas as minhas reclamações esses últimos meses.

Aos maranhenses que assim como eu vieram à São Carlos em busca de conhecimento e que se tornaram uma família para mim: Maya Penha, Maria Natividade, Carlos Alexandre, Mayara Mondego, Lia Gracy, Kellys Cristina, Sinara Freire, Mitchel González, Tayane Aguiar, Celis Moraes, Luciano Rodrigues, Welma Beatriz, Alexandre Costa, Elizama Ramos, Sergio Araújo, Janilson Lima, Waléria Rabelo e Clayane Santos. Sem vocês minha vida em São Carlos seria mais difícil. Sentirei muita saudade das nossas comilanças, das nossas canções, das nossas danças e de estar perto de vocês.

À minha amiga Maya Penha, por ter me apoiado esses últimos meses e por sempre me ouvir e me acalmar. Dividir apartamento com você me fez aprender muitas coisas. Obrigado por tudo.

À Profa. Dra. Eny Vieira que foi mais que uma orientadora, foi uma amiga. Obrigada por ter acreditado em mim e no meu potencial, mesmo quando nem eu mesmo acreditava que iria conseguir. Agradeço por ter sido minha companheira inseparável durante todas as coletas no Rio Mogi Guaçu e nos rios da cidade de São Carlos. Quantas histórias e risadas temos para recordar. Vou guardar, já com saudade, todos esses momentos comigo.

Ao Prof. Dr. Eduardo Bessa pelas sugestões e contribuição nas análises dos resultados.

Ao Prof. Dr. Álvaro Neto pelas sugestões e pelas discussões que contribuíram com o desenvolvimento do meu trabalho.

À Profa. Teresa Cristina (UFMA) por manter as portas do LAEC sempre abertas para que eu pudesse voltar. Obrigada por ter me inspirado a ser uma pesquisadora e por me iniciar na pesquisa científica.

Aos professores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA): Prof. Adeilton Maciel, Prof. Márcio Almeida, Profa. Cáritas Mendonça e Prof. Gilza Prazeres por disponibilizarem reagentes e equipamentos para o preparo das amostras de água do Rio Itapecuru.

Aos alunos do LAEC (MA): José Lucas, Sara, Marisa Chaves e Igor Ribeiro que tanto contribuíram para que as coletas e o preparo das amostras no Maranhão fossem possíveis. Serei eternamente grata por terem disponibilizado o tempo de vocês para me auxiliar. Também não posso deixar de agradecer as minhas amigas, ex-participantes do LAEC: Heloana Gama, Marcelle Silva e Virgínia Janeísa.

Aos membros do LAQUAAE: Lia Gracy, Asma Rahnam, Carlos Galinaro, Carol Derisso, Gabriela Lemos, Dalva Aparecida, Tiago Silva, Mariângela Spadotto, Guilherme Zanutto, Luciana Dias, Fernanda Scavassa e Maressa Casali.

Ao seu Carlito Nascimento da Silva que me auxiliou nas coletas de água de nascente em São Carlos. Sua contribuição foi de fundamental importância para o desenvolvimento deste estudo.

Ao Guilherme Miola pelas análises cromatográficas, pelas sugestões e por contribuir para que este trabalho fosse concluído.

À Vania Cardoso e à Rafaely Ximenes pelo auxílio nas análises de carbono orgânico total.

Ao Laboratório de Processos Biológicos da EESC, em especial ao Prof. Marcelo Zaiat, ao Guilherme Oliveira, à Inês Tomita, à Carolina Sabatini e à Maria

Angela Adorno, pelo convívio, recepção e auxílio em algumas análises cromatográficas.

Aos amigos que tive o prazer de conhecer em São Carlos: Fabiana Marques, Adislaine Mansano, Ana Luiza Fornazari, Bruno Araújo, Carolina Gonçalves, Pedro Ivo, Dona Gina Batista, Dona Maria, Seu Sérgio, Adriane e Adriano Damasceno e Washington Sousa. À amiga Camila Domingues por todo o carinho, atenção e por todas conversas durante todos esses anos.

Aos meus amigos Raphael Verbinnen e Carlos Alexandre que colaboraram com as coletas no Rio Itapecuru e no Rio Mogi Guaçu, respectivamente. À Lia Gracy pela ajuda na primeira coleta na cidade de São Carlos. Ao meu amigo Tiago Silva que construiu os mapas apresentados neste estudo. À amiga Adislaine Mansano pela contribuição na construção das curvas SSD e por todas as sugestões no trabalho. Ao meu amigo Bruno Araújo por todas as contribuições e discussões científicas sempre muito validas. Vocês são os amigos que sei que sempre posso contar. Muito obrigado.

Aos funcionários da Companhia de Saneamento Ambiental do Maranhão (CAEMA) que nos receberam e nos indicaram o caminho até o curso do rio na maioria das cidades do Maranhão em que foram coletadas amostras de água.

Ao secretário municipal de meio ambiente, finanças e planejamento do município de Codó, Ivaldo Silva que nos recebeu e nos deu informações sobre o Rio Itapecuru. Obrigado por indicar um dos seus funcionários para nos acompanhar nos pontos mais impactados pela ação antrópica no município. Agradeço também, ao seu Wilson por nos acompanhar nas coletas e ser tão solícito.

Aos amigos do grupo de oração da igreja católica.

À Cristiane Raimundo Bassi, que nos últimos meses vem cuidando da minha saúde e que me conduziu para que eu pudesse terminar de escrever a tese. Obrigada por todos os conselhos. Você foi um dos anjos que Deus colocou no meu caminho para me guiar.

Aos funcionários do IQSC que sempre foram solícitos e atenciosos.

À Fundação de Amparo a Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico do Estado do Maranhão (FAPEMA), pela bolsa de doutorado concedida.

RESUMO

Neste estudo, investigou-se a ocorrência de fármacos (naproxeno, paracetamol, diclofenaco, 17 β -estradiol, sulfametazina, sulfadimetoxina e sulfatiazol) e produto de cuidados pessoais (metilparabeno) em amostras de água superficial do Rio Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus tributários (SP). As águas dos rios foram caracterizadas por parâmetros físicos e químicos e os analitos foram extraídos e pré-concentrados por meio da extração em fase sólida (SPE) e, subsequentemente, analisados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (LC-ESI-QqTOF/MS). O método desenvolvido foi validado e mostrou-se linear na faixa de 0,2 a 1,6 $\mu\text{g L}^{-1}$, com coeficientes de determinação maiores que 0,99. Os limites de detecção e quantificação para todos os analitos foram 0,06 e 0,20 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente, os valores de recuperação variaram entre 50 e 99%, a precisão intradia variou entre 0,26 e 6,99% e a exatidão variou entre 88,45 e 103,07%. Nas amostras provenientes do Rio Monjolinho e de seus tributários as concentrações máximas de paracetamol, naproxeno e metilparabeno foram 0,58, 0,30 e 0,22 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Nas amostras coletadas no Rio Mogi Guaçu (SP) o metilparabeno e o naproxeno foram apenas detectados, bem como o metilparabeno no Rio Itapecuru (MA), uma vez que suas concentrações, apresentaram-se abaixo do limite de quantificação do método. A análise de componentes principais (PCA) mostrou que as variáveis oxigênio dissolvido (OD) e carbono orgânico total (TOC) estão altamente correlacionadas com as elevadas concentrações dos fármacos e metilparabeno encontradas nas amostras, assim como explicou o efeito da variabilidade espaço-temporal nas concentrações. As curvas de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) foram construídas e indicaram que sensibilidades distintas são obtidas dependendo das espécies e do analito ao qual esta foi exposta, evidenciando que a presença dos fármacos e do metilparabeno no ambiente aquático podem provocar desequilíbrio na cadeia alimentar. Portanto, este estudo traz informações analíticas e ecotoxicológicas importantes sobre os contaminantes emergentes em ambiente aquático, que podem ser utilizadas como base de dados para a criação de novas legislações que restrinjam a entrada desses compostos nos corpos aquáticos.

ABSTRACT

In this study, we investigated the occurrence of pharmaceuticals (naproxen, paracetamol, diclofenac, 17β -estradiol, sulfametazine, sulfadimethoxine and sulfathiazole) and personal care product (methylparaben) in surface water samples from the Itapecuru River (MA), Mogi Guaçu River (SP) and the Monjolinho River and its tributaries (SP). The river waters were characterized by physical and chemical parameters, the analytes were extracted and preconcentrated by solid phase extraction (SPE) and subsequently analyzed using liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry (LC-ESI-QqTOF/MS). The chromatographic method presented coefficients of determination higher than 0.99 and linear ranges of $0.2 - 1.6 \mu\text{g L}^{-1}$. The limits of detection and quantification were 0.06 and $0.20 \mu\text{g L}^{-1}$, respectively, for all the analytes. Recovery values were 50 – 99%, intraday precision were 0.26 - 6.99%, and accuracy were 88.45 - 103.07%. In the samples from Monjolinho River and its tributaries the maximum concentrations of acetaminophen, methylparaben and naproxen were 0.58, 0.30 and $0.22 \mu\text{g L}^{-1}$, respectively. In the samples collected in Mogi Guaçu River (SP), methylparaben and naproxen were only detected, as well as methylparaben in the Rio Itapecuru (MA), since their concentrations were below the limit of quantification. Principal components analysis (PCA) showed that the variables dissolved oxygen (OD) and total organic carbon (TOC) are highly correlated to the high concentrations of drugs and methylparaben found in the samples, as well as explaining the spatio-temporal variability in the concentrations. Species sensitivity distribution curves (SSD) were built and they indicated that different sensitivities are obtained depending on the specie and the analyte which it was exposed, evidencing that the presence of pharmaceuticals and methylparaben in the aquatic environment can cause imbalance in the food chain. Therefore, this study provides important analytical and ecotoxicological informations on emerging contaminants in the aquatic environment, which can be used as a database for the elaboration of a new legislation to restrict the entry of these compounds into aquatic bodies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fontes de fármacos e produtos de cuidado pessoal no ambiente.	17
Figura 2 - Métodos analíticos empregados na análise de fármacos	25
Figura 3 - Mapa da Bacia do Rio Monjolinho com pontos amostrais utilizados neste estudo.	29
Figura 4 - Compartimentos da Bacia do Rio Mogi Guaçu (SP).	30
Figura 5 - Área de Proteção e Recuperação de Mananciais (APRM) e delimitação da área de afloramento do Sistema Aquífero Guarani.	31
Figura 6 - Mapa da Bacia Hidrográfica do Rio Itapecuru (MA) e suas divisões.	32
Figura 7 - Esquema das etapas de adequação do processo de extração em fase sólida.	41
Figura 8 - Mapa do Brasil com ampliação nos rios estudados	45
Figura 9 - Mapa com pontos de amostragem nos rios da cidade de São Carlos (SP).	47
Figura 10 - Fotos dos pontos de amostragem na cidade de São Carlos (SP).	48
Figura 11 - Mapa com pontos amostrais no Rio Mogi Guaçu (SP).	49
Figura 12 - Fotos dos pontos de amostragem ao longo do Rio Mogi Guaçu (SP). ...	50
Figura 13 - Mapa com pontos de amostragem no Rio Itapecuru (MA).	52
Figura 14 - Fotos dos pontos de amostragem ao longo do Rio Itapecuru (MA) (continua).	52
Figura 15 - Cromatograma dos analitos na concentração de $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ utilizando LC-UV-DAD. 1- paracetamol, 2- metilparabeno, 3- estradiol, 4- naproxeno e 5- diclofenaco.	57
Figura 16 - Cromatogramas dos analitos na concentração de $50 \mu\text{g L}^{-1}$, após adequação do método (a) modo positivo (b) modo negativo.	59
Figura 17 - Comparação dos valores de RA (%) para as fases estacionárias testadas; extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$	60
Figura 18 - Recuperação obtidas nas extrações com variação do solvente de condicionamento e de eluição (ACN e MeOH); extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$	61
Figura 19 - Recuperação obtida em diferentes pH das amostras; extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$	61
Figura 20 - Recuperação obtida para alteração da força iônica das amostras; extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$	62
Figura 21 - Método de extração para os PPCPs em estudo	65
Figura 22 - Cromatograma de íons extraídos dos fármacos e do metilparabeno, obtido a partir da extração da matriz (branca) de água superficial (cromatogramas do lado esquerdo) e matriz fortificada com $50 \mu\text{g L}^{-1}$ de todos os analitos (cromatogramas do lado direito) (continua).	66

Figura 23 - Gráficos de resíduos versus concentração dos analitos estudados (continua).	69
Figura 24 - Curvas analíticas preparadas em matriz por meio da SPE.	71
Figura 25 - Variação de temperatura (T) nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.	76
Figura 26 - Variação de pH nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.	77
Figura 27 - Variação de oxigênio dissolvido (OD) nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.	78
Figura 28 - Variação de condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.	79
Figura 29 - Variação de carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.	80
Figura 30 - Variação espaço-temporal da temperatura (T) das águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).	81
Figura 31 - Variação espaço-temporal do pH nas águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).	81
Figura 32 - Variação espaço-temporal do oxigênio dissolvido (OD) das águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).	82
Figura 33 - Variação espaço temporal da condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do rio Mogi Guaçu (SP).	83
Figura 34 - Variação espaço temporal do carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do rio Mogi Guaçu (SP).	83
Figura 35 - Variação espaço temporal da temperatura (°C) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).	84
Figura 36 - Gráfico de variação espaço temporal do pH das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).	85
Figura 37 - Variação espaço temporal da condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).	86
Figura 38 - Variação espaço temporal do oxigênio dissolvido (OD) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).	86
Figura 39 - Variação espaço temporal do carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).	87
Figura 40 - Concentrações do analitos nas amostras de água superficial coletadas nos meses de maio, junho e julho, na cidade de São Carlos (SP).	90
Figura 41 - Fotos do lançamento de esgoto sanitário e desmatamento das margens do Rio Itapecuru nas cidades de Caxias (a) e Codó – MA (b, c e d).	93
Figura 42 - Gráfico de Scree.	94
Figura 43 - Gráfico de scores para PC1 × PC2. (Δ – Rio Itapecuru; ● – rios em São Carlos; □ – Rio Mogi Guaçu; símbolos azuis - mês de junho; símbolos vermelhos -mês julho).	95
Figura 44 - Gráfico de loadings para PC1 (a) e PC2 (b)	96

Figura 45 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto naproxeno a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Quinn et al.⁽¹⁷⁴⁾; (2) Li⁽¹⁷⁵⁾; (3) Cleuvers⁽¹⁷⁶⁾; (4) El-Bassat et al.⁽¹⁷⁷⁾; (5) Melvin et al.⁽¹⁷⁸⁾; (6) Cleuvers⁽¹⁷⁹⁾.98

Figura 46 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto diclofenaco a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) DeLorenzo e Fleming⁽¹⁸⁰⁾; (2) Schmitt-Jansen et al.⁽¹⁸¹⁾; (3) Chen et al.⁽¹⁸²⁾; (4) Li⁽¹⁷⁵⁾; (5) Schmidt et al.⁽¹⁸³⁾; (6) Cleuvers⁽¹⁷⁶⁾; (7) Ferrari et al.⁽¹⁸⁴⁾; (8) Machado et al.⁽¹⁸⁵⁾; (9) Lang e Kohidai⁽¹⁸⁶⁾; (10) Castro et al.⁽¹⁸⁷⁾; (11) Lee et al.⁽¹⁸⁸⁾; (12) Praskova et al.⁽¹⁸⁹⁾.98

Figura 47 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto paracetamol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Toulabab et al.⁽¹⁹⁰⁾; (2) Antunes et al.⁽¹⁹¹⁾; (3) Calleja et al.⁽¹⁹²⁾; (4) Kim et al.⁽¹⁹³⁾; (5) Oliveira⁽¹⁹⁴⁾; (6) Fort et al.⁽¹⁹⁵⁾; (7) Nalecz-Jawecki e Persoone⁽¹⁹⁶⁾; (8) Nunes et al.⁽¹⁹⁷⁾; (9) Henschel et al.⁽¹⁹⁸⁾; (10) Martínez-Gómez⁽¹⁹⁹⁾; (11) Li⁽¹⁷⁵⁾; (12) Rhee et al.⁽²⁰⁰⁾; (13) Kim et al.⁽²⁰¹⁾; (14) Broderius et al.⁽²⁰²⁾.99

Figura 48 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto metilparabeno a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Terasaki et al.⁽²⁰³⁾; (2) Terasaki et al.⁽²⁰⁴⁾; (3) Di Poi et al.⁽²⁰⁵⁾; (4) Madsen et al.⁽²⁰⁶⁾; (5) Bazin⁽²⁰⁷⁾; (6) Comeche et al.⁽²⁰⁸⁾; (7) Yamamoto et al.⁽²⁰⁹⁾; (8) Silva⁽²¹⁰⁾; (9) Li⁽²¹¹⁾; (10) Schultz et al.⁽²¹²⁾.99

Figura 49 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto estradiol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Roepke et al.⁽²¹³⁾; (2) Forget-Leray et al.⁽²¹⁴⁾; (3) Salomao et al.⁽²¹⁵⁾; (4) Kashiwada et al.⁽²¹⁶⁾; (5) Rhee et al.⁽²¹⁷⁾; (6) Andersen et al.⁽²¹⁸⁾; (7) Meijide et al.⁽²¹⁹⁾; (8) Hirano et al.⁽²²⁰⁾; (9) Li⁽¹⁷⁵⁾; (10) Breitholtz e Bengtsson⁽²²¹⁾; (11) Marcial et al.⁽²²²⁾; (12) Pascoe et al.⁽²²³⁾; (13) Woo et al.⁽²²⁴⁾. 100

Figura 50 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfadimetoxina a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (2) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (3) Eguchi et al.⁽²²⁷⁾; (4) Migliore et al.⁽²²⁸⁾; (5) Huang et al.⁽²²⁹⁾; (6) Park e Choi⁽²³⁰⁾; (7) Bona et al.⁽²³¹⁾. 100

Figura 51 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfatiazol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (2) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (3) Jung et al.⁽²³²⁾; (4) Ji et al.⁽²³³⁾; (5) Migliore et al.⁽²²⁸⁾. 101

Figura 52 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfametazina a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (2) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (3) YANG et al.⁽²³⁴⁾; (4) Park e Choi⁽²³⁰⁾; (5) Kim et al.⁽²⁰¹⁾. 101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físicas e químicas dos analitos em estudo	20
Tabela 2 - Padrões analíticos utilizados no desenvolvimento do método analítico ...	37
Tabela 3 - Comprimentos de onda selecionados para análise dos compostos estudados.....	39
Tabela 4 - Parâmetros de operação do espectrômetro de massas para os analitos estudados nos modos positivo e negativo.....	40
Tabela 5 - Coordenadas geográficas e localização dos pontos de coleta na cidade de São Carlos (SP)	47
Tabela 6 - Coordenadas geográficas dos pontos de coleta no Rio Mogi Guaçu (SP)	49
Tabela 7 - Coordenadas geográficas dos pontos de coleta no Rio Itapecuru (MA) ..	51
Tabela 8 - Recuperação dos analitos estudados após inclusão das sulfonamidas no estudo, extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$ e análise em LC-UV-DAD.....	63
Tabela 9 - Comparação dos resultados de recuperação com diferentes solventes de eluição e amostra acidificada a pH 3,5, analitos na concentração de $400 \mu\text{g L}^{-1}$ e análise em LC-QqTOF	64
Tabela 10 - Parâmetros relativos às curvas analíticas obtidas para os compostos em estudo	68
Tabela 11 - Teste de homogeneidade das variâncias (s): Teste F e soma dos resíduos (%).....	69
Tabela 12 - Precisão intra e interdica expressa pelo desvio padrão relativo (continua)	72
Tabela 13 - Resultados dos experimentos de recuperação, efeito matriz e eficiência total do método SPE desenvolvido.....	74
Tabela 14 - Concentrações mínima, média e máxima quantificadas dos compostos estudados durante o período de monitoramento (maio a julho de 2017) no Rio Monjolinho e seus tributários.....	89

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Fonte e ocorrência de contaminantes emergentes	16
1.2 Caracterização e destino dos contaminantes emergentes em ambiente aquático	19
1.3 Determinação de contaminantes emergentes em ambiente aquático	24
1.4 Caracterização das áreas de estudo	27
1.4.1 Rio Monjolinho e seus tributários (SP)	28
1.4.2 Rio Mogi Guaçu (SP)	29
1.4.3 Rio Itapecuru (MA)	32
1.5 OBJETIVOS	35
1.5.1 Geral	35
1.5.2 Específicos	35
2 MATERIAIS E MÉTODOS	37
2.1 Solventes, reagentes e padrões analíticos	37
2.2 Preparo das soluções padrão	37
2.3 Análise cromatográfica	38
2.3.1 Condições cromatográficas utilizadas em cromatógrafo à líquido acoplado a um detector UV-Vis com arranjos de diodos (LC-UV-DAD)	38
2.3.2 Condições cromatográficas utilizadas em cromatógrafo à líquido acoplado à espectrômetro de massas (LC-ESI-QqTOF/MS)	39
2.4 Preparo das amostras para análise	40
2.5 Validação do método	42
2.5.1 Seletividade	42
2.5.2 Linearidade	43
2.5.3 Limite de detecção e quantificação do método	43
2.5.4 Precisão e Exatidão	43
2.5.5 Efeito matriz, recuperação e eficiência do método	44
2.6 Análise de contaminantes emergentes em água de rio	44
2.6.1 Campanhas amostrais	46
2.6.2 Locais de amostragem	46
2.6.3 Coleta e preservação das amostras	54
2.7 Determinação dos parâmetros físicos e químicos das amostras de água	54
2.7.1 Determinação de carbono orgânico total	55
2.8 Análise de componentes principais	55

2.9 Curva de distribuição da sensibilidade das espécies	55
3 RESULTADOS	57
3.1 Determinação das condições cromatográficas	57
3.2 Extração em fase sólida	59
3.3 Validação do método	66
3.3.1 Seletividade	66
3.3.2 Linearidade	68
3.3.3 Limite de detecção e de quantificação do método.....	72
3.3.4 Precisão e Exatidão	72
3.3.5 Efeito matriz, recuperação e eficiência do método	73
3.4 Parâmetros físicos e químicos das amostras de água superficial.....	75
3.4.1 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Monjolinho e seus tributários (SP)	75
3.4.2 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Mogi Guaçu (SP) ..	80
3.4.3 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Itapecuru (MA)	84
3.5 Ocorrência de fármacos e metilparabeno em amostras de água superficial	88
3.5.1 Rio Monjolinho e seus tributários.....	88
3.5.2 Rio Mogi Guaçu (SP).....	91
3.5.3 Rio Itapecuru (MA)	92
3.6 Análise de Componentes Principais	93
3.7 Efeitos tóxicos dos contaminantes emergentes sobre os organismos aquáticos	97
4 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS	108
APÊNDICE A – Estrutura química dos analitos estudados	131
APÊNDICE B – Mapa da vulnerabilidade do Aquífero Guarani	132
APÊNDICE C – Parâmetros físicos e químicos das amostras de água de rio e córregos da cidade de São Carlos (SP)	133
APÊNDICE D - Parâmetros físicos e químicos das amostras de água do Rio Mogi Guaçu (SP)	134
APÊNDICE E - Parâmetros físicos e químicos das amostras de água do Rio Itapecuru (MA)	135
APÊNDICE F – Matrizes de <i>scores</i> e <i>loadings</i>	136

1 INTRODUÇÃO

A presença de contaminantes emergentes (*Emerging Contaminants*, CE) em ambiente aquático vem se tornando frequente, o que tem despertado a atenção da comunidade científica para o entendimento da origem, da ocorrência, do destino e dos efeitos ocasionados por esses contaminantes⁽¹⁾. Existem muitas definições para contaminantes emergentes, mas de forma geral pode-se dizer que correspondem a uma ampla faixa de compostos químicos novos ou sem regulamentação, cujos efeitos ao ambiente e à saúde humana ainda são pouco conhecidos⁽²⁾.

A classe dos contaminantes emergentes é composta de fármacos, produtos de cuidados pessoais, plastificantes, surfactantes, diferentes aditivos industriais, entre outros⁽³⁾. Apesar da larga variedade de contaminantes emergentes, as agências ambientais internacionais têm considerado os fármacos e produtos de cuidados pessoais (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*, PPCPs) como compostos de estudo prioritário^(4,5,6), visto que alguns deles são potenciais desreguladores endócrinos⁽⁷⁾ e podem causar efeitos adversos em diferentes organismos⁽⁸⁾.

Os PPCPs entram no ambiente aquático, principalmente, por meio de esgoto sanitário e de efluentes das estações de tratamento de esgoto (ETE)⁽³⁾, as quais não foram projetadas para remoção desses compostos^(1,9,10,11).

O aumento do consumo de fármacos e o uso contínuo de produtos de cuidados pessoais contribuem com a entrada de PPCPs no ambiente aquático, o que é preocupante, uma vez que os PPCPs ocorrem em misturas com outros compostos no ambiente e os efeitos a médio e longo prazo ainda carecem de investigação^(2,12). Estudos têm sugerido que o uso de produtos de cuidados pessoais, que contêm parabenos, estejam relacionados com a incidência de câncer em humanos⁽¹³⁾. Sugere-se também que a presença de fármacos no ambiente seja a razão da resistência das bactérias e da desregulação do sistema endócrino de organismos⁽¹⁴⁾. Neste sentido, a ocorrência de PPCPs no ambiente, mesmo em baixas concentrações (ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$) representam uma ameaça para o ecossistema e para a saúde humana⁽¹⁵⁾.

Trabalhos desenvolvidos em vários países têm relatado a presença de PPCPs em efluentes de estações de tratamento de esgoto^(16,17,18), em águas superficiais⁽¹⁹⁾, em água do mar^(20,21) e águas subterrâneas⁽⁶⁾. Nesses trabalhos, destacam-se o uso de métodos de análise que utilizam a extração em fase sólida (SPE) e a cromatografia

líquida acoplada à espectrometria de massas (LC–MS), operando, principalmente no modo de ionização por *electrospray* (*Electrospray Ionization*, ESI)^(14,19,20,21). O uso de analisadores híbridos, como quadrupolo combinado com tempo de voo (QqTOF), também vêm se tornando frequentes, devido a exatidão na determinação das massas dos analitos-alvo e não alvo e a análise *full-scan*^(14,22).

Apesar da existência desses estudos, no Brasil poucos trabalhos sobre fármacos e produtos de cuidados pessoais são encontrados na literatura^(4,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32). No entanto, a avaliação da ocorrência de PPCPs no ambiente aquático de países em desenvolvimento são importantes, devido ao crescimento populacional, ao aumento do consumo e da produção de produtos industrializados e ao tratamento de água e de esgoto que não removem eficientemente tais compostos, contribuindo, assim, com a entrada dos mesmos no ambiente aquático⁽¹¹⁾.

Na Região Nordeste do país, mais especificamente no Estado do Maranhão (MA), não foram encontrados registros de trabalhos sobre PPCPs em ambientes aquáticos, com exceção apenas, de um trabalho sobre a presença de hormônios no Sistema Italuís (ponto de captação do sistema de abastecimento público de água da capital, São Luís)⁽³³⁾. A contaminação dos corpos aquáticos nesse estado é provável devido a coleta de esgoto sanitário atender apenas 12,07% da população⁽³⁴⁾. O esgoto sanitário pode contribuir com a contaminação por PPCPs, visto que esta é uma das principais fontes de entrada desses compostos no ambiente aquático.

Na região Sudeste, especificamente no Estado de São Paulo (SP), apesar de existirem alguns trabalhos sobre PPCPs^(4,25,27) ainda existem lacunas a serem preenchidas e rios que ainda não foram estudados, como é o caso do Rio Mogi Guaçu e dos tributários do Rio Monjolinho. Uma pesquisa desenvolvida no Rio Monjolinho indicou a presença de fármacos em altas concentrações em relação a outros países⁽⁴⁾. No entanto, a presença desses contaminantes em tributários desse rio não foi avaliada. No Rio Mogi Guaçu (SP) já se tem registro da presença de parabenos em concentrações variando de 1,4 a 52,1 µg L⁻¹ ⁽²⁵⁾. Porém, não foram encontrados na literatura trabalhos sobre a análise de fármacos neste rio. Estudos no Rio Mogi Guaçu são relevantes pois ainda há um há um remanescente de 55,18% de carga orgânica sendo lançada em rios da UGRHI 09 (Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos – Mogi Guaçu)⁽³⁵⁾, o que pode contribuir com a contação por PPCPs.

Pelo exposto, considera-se a necessidade de se obter informações à respeito dos contaminantes emergentes nos rios brasileiros citados, visto que todos eles são receptores de esgoto sanitário. Além disso, os dados sobre PPCPs nesses rios ou apresentam lacunas ou são inexistentes.

Assim, neste estudo, um método LC-ESI-QqTOF/MS foi utilizado para avaliação da ocorrência e dos níveis de concentração de fármacos e produto de cuidados pessoais (naproxeno, diclofenaco, paracetamol, 17 β -estradiol, sulfametazina, sulfadimetoxina, sulfatiazol, metilparabeno) em rios brasileiros: Rio Itapecuru (MA), Rio Mogi Guaçu (SP) e Rio Monjolinho e seus tributários (SP). Ressalta-se que os resultados deste estudo poderão ser comparados com os resultados de outros países, poderão servir como base de dados para criação de novas legislações que restrinjam a entrada desses contaminantes no ambiente aquático e, também, poderão subsidiar a elaboração de políticas públicas voltadas para o gerenciamento dos recursos hídricos, que assegurem a conservação e a manutenção da qualidade dos corpos aquáticos.

1.1 Fonte e ocorrência de contaminantes emergentes

O crescimento contínuo da população, a urbanização, o aumento do consumo e da produção de produtos industrializados contribui significativamente com a contaminação do ambiente aquático⁽⁷⁾.

Os contaminantes emergentes (CEs) são constantemente inseridos no ambiente por fontes pontuais e não pontuais podendo ser transportados a longas distâncias de suas fontes⁽³⁶⁾. Dentre os CEs, os fármacos (anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, antibióticos, hormônios) e os produtos de cuidados pessoais (como os parabenos) têm sido frequentemente detectados em ambientes aquáticos, como consequência do uso contínuo desses produtos pela população⁽³⁷⁾.

Gumbi et al.⁽³⁸⁾, por exemplo, analisaram fármacos em água superficial de rios da África e verificaram a ocorrência, dentre outros, de naproxeno e diclofenaco nas concentrações de 59,3 e 10,2 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Da Silva et al.⁽³⁹⁾ analisaram 43 fármacos em amostras de água superficial de rios da Espanha e 31 deles foram encontrados nessas amostras. Nesse estudo, os anti-inflamatórios não esteroidais

(AINEs) estiveram presentes em maior concentração e frequência que os demais compostos. O paracetamol foi o fármaco mais frequentemente detectado nas amostras de águas superficiais desse estudo e sua máxima concentração foi $0,872 \mu\text{g L}^{-1}$ (39). Sodré et al. (29) quantificaram hormônios no Rio Atibaia, Brasil, tais como 17β -estradiol em concentrações variando de $0,0006 - 0,0073 \mu\text{g L}^{-1}$.

Algumas fontes de entrada de contaminantes emergentes no ambiente são mostradas na Figura 1.

Figura 1 - Fontes de fármacos e produtos de cuidado pessoal no ambiente.

Fonte: Adaptado de Yang et al. (40)

As principais fontes de contaminação por fármacos são: administração terapêutica e sua consequente excreção, efluentes de estações de tratamento de esgoto, eliminação de medicamentos vencidos ou sem uso na rede de esgoto, lixo doméstico, esgoto hospitalar, resíduos gerados durante o processo de fabrico e a utilização de estrume e biossólidos como fertilizantes (7,41).

Após a administração terapêutica, os fármacos podem ser excretados sem metabolização, parcialmente ou completamente metabolizados por reações bioquímicas e, então, convertidos em metabólitos hidrofílicos (42). Após liberação no sistema de coleta de esgoto, os fármacos e seus metabólitos são transportados até as estações de tratamento de esgoto (ETE), as quais em sua maioria utilizam sistemas de tratamento secundário. Porém, vários estudos têm demonstrado que o tratamento

secundário não é adequado para a remoção de compostos orgânicos, fazendo com que esses contaminantes entrem no sistema aquático por meio dos efluentes da ETE^(37,42,43). Dahane et al.⁽⁴⁴⁾ avaliaram a presença de fármacos em efluentes de ETE e encontraram naproxeno e diclofenaco nas concentrações de 0,098 e 0,736 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Deblonde et al.⁽²⁾ também encontraram, dentre outros fármacos, naproxeno e diclofenaco em efluente de ETE nas concentrações de 0,452 e 0,55 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Petrovic et al.⁽⁴⁵⁾ relataram a ocorrência de 13 fármacos em efluente de ETE, dentre eles paracetamol e diclofenaco em concentrações médias de 2,1 e 0,32 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Subedi et al.⁽⁴⁶⁾ encontraram paracetamol em efluente de ETE da Índia na concentração de 0,690 $\mu\text{g L}^{-1}$.

O uso de biossólido na agricultura como adubo orgânico também é uma fonte de contaminação do solo e dos corpos aquáticos, visto que o lodo pode conter resíduos de fármacos que podem ser carregados para águas superficiais e subterrâneas, que são as principais fontes de água potável^(37,42). Ternes et al.⁽⁴⁷⁾ verificaram a presença de hormônios, como o 17 β -estradiol em lodo ativado e digerido nas concentrações de 17 e 49 ng g^{-1} , respectivamente. Martin et al.⁽⁴⁸⁾ relataram a presença de vários fármacos em lodo primário e digerido, dentre eles o naproxeno, o 17 β -estradiol e o diclofenaco, este último em concentração abaixo do limite de quantificação do método (LQ).

O uso de fármacos na medicina veterinária também é uma fonte de contaminação do ambiente aquático. Os fármacos e seus metabólitos são excretados pelos animais, por meio de fezes e urina, no solo ou diretamente nas águas superficiais sem passar por nenhum tratamento⁽⁴⁹⁾. O estrume gerado na pecuária e utilizado como fertilizante também pode contaminar o solo e este as águas superficiais e subterrâneas^(41,42). Lindsey et al.⁽⁵⁰⁾ investigaram a ocorrência de antimicrobianos em água superficial e relataram a presença de sulfadimetoxina em concentração variando de 0,24-15 $\mu\text{g L}^{-1}$ e de sulfatiazol na concentração de 0,08 $\mu\text{g L}^{-1}$. Garcia-Galan et al.⁽⁵¹⁾ analisaram sulfonamidas em lodo de esgoto e solo e confirmaram a ocorrência de várias sulfas, tais como: sulfadimetoxina (1,48 ng g^{-1} em lodo e 0,39 ng g^{-1} em solo), sulfametazina (139,24 ng g^{-1} em lodo e 20,42 ng g^{-1} em solo) e sulfatiazol (77 ng g^{-1} em lodo e 0,72 ng g^{-1} em solo).

Os produtos de cuidados pessoais, especificamente os parabenos, também entram no ambiente aquático por meio de efluentes das estações de tratamento de esgoto⁽⁵²⁾. Além dessa via, o escoamento de fontes difusas e a deposição de

partículas da atmosfera também são importantes vias de contaminação do ambiente aquático por parabenos⁽⁵³⁾. Os parabenos são extensivamente utilizados como conservantes em uma ampla variedade de produtos de cuidados pessoais (protetor solar, creme dental, desodorante, cosméticos, shampoo, dentre outros), de fármacos, de alimentos enlatados e de inseticidas, fazendo com que sua ocorrência seja ubíqua no ambiente^(53,54,55). Jonkers et al.⁽⁵⁶⁾ verificaram a ocorrência de metilparabeno na concentração de $0,0058 \mu\text{g L}^{-1}$ em amostras de água do Rio Águeda em Portugal e González-Mariño et al.⁽⁵²⁾ encontraram metilparabeno na concentração de $5,138 \mu\text{g L}^{-1}$ em esgoto proveniente da cidade de Santiago de Compostela na Espanha. Nunez et al.⁽⁵⁷⁾ analisaram sedimentos dos rios espanhóis Madrid, Pontevedra e Arousa e quantificaram metilparabeno nas concentrações 0,84, 6,35 e $1,80 \text{ ng g}^{-1}$, respectivamente.

Como mencionado anteriormente, as fontes de entrada dos contaminantes emergentes no ambiente aquático são variadas. Porém, o lançamento de esgoto sanitário e de efluentes das ETE nos corpos aquáticos são consideradas as fontes mais significativas.

1.2 Caracterização e destino dos contaminantes emergentes em ambiente aquático

Após introdução no ambiente, uma sequência de processos determinará a dissipação e a mobilização dos contaminantes emergentes no ambiente aquático, tais como: biodegradação, fotólise e sorção nos sedimentos^(58,59). As propriedades físicas e químicas dos compostos e do ambiente ao qual estão inseridos influenciam esse processo. Na Tabela 1 são apresentadas as propriedades dos analitos em estudo e no Apêndice A são apresentadas as estruturas químicas.

Tabela 1 - Propriedades físicas e químicas dos analitos em estudo

Analitos	Fórmula	MM (g mol ⁻¹)	S _{H₂O} 25°C (mg L ⁻¹)	log K _{ow}	pKa
Paracetamol	C ₈ H ₉ NO ₂	151,2	1,4e ⁴	0,46	9,5
Metilparabeno	C ₈ H ₈ O ₃	152,15	5600	1,96	8,31
Naproxeno	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230,30	15,9	3,1	4,2
17β-Estradiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272,40	12,96	4,01	10,46
Diclofenaco	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂	318,13	4,82	4,26	4,00
Sulfametazina	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278,33	1500	0,89	pKa ₁ =2,04 pKa ₂ =6,99
Sulfatiazol	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	255,31	373	0,05	pKa ₁ =2,2; pKa ₂ =7,24
Sulfadimetoxina	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	310,32	343	1,63	pKa ₁ =1,95; pKa ₂ =6,91

MM: massa molar; S_{H₂O}: solubilidade em água; log K_{ow}: coeficiente de partição octanol/água;
pKa: constante de dissociação ácida

Fontes: www.drugbank.ca; <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://www.chemspider.com>

Alguns compostos investigados são classificados como prioritários e de risco para o ciclo da água pela *Global Water Research Coalition* (GWRC)⁽⁵⁾, tais como,

naproxeno, diclofenaco e paracetamol. Outros são listados como potenciais desreguladores endócrinos pela EPA: 17β -estradiol, metilparabeno, sulfatizol, sulfadimetoxina e sulfametazina⁽⁶⁰⁾. Então a seleção dos analitos baseou-se no alto potencial de risco ecológico e também no consumo dos mesmos pela população.

O naproxeno é um ácido fraco derivado do ácido propiônico e encontra-se na lista de fármacos anti-inflamatórios mais encontrados em amostras ambientais^(61,62). O coeficiente de partição octanol/água ($\log K_{ow}$) de 3,18 indica que o naproxeno apresenta potencial médio de sorção na matéria orgânica dos corpos aquáticos⁽⁶³⁾. Martinez-Hernandez et al.⁽⁶⁴⁾ mostraram que a sorção depende de vários fatores como, por exemplo, quantidade de matéria orgânica, superfície inorgânica dos sedimentos, grau de ionização dos compostos e pH do meio. As interações eletrostáticas devem ser consideradas na sorção do naproxeno em sedimentos, visto que este composto é uma espécie aniônica⁽⁶⁴⁾. Em pH neutro, o naproxeno encontra-se com carga negativa assim como a superfície dos sedimentos, resultando em repulsão de cargas e consequente diminuição da adsorção em sedimentos⁽⁶⁴⁾. Em relação a fotodegradação, o naproxeno apresenta tempo de meia vida ($t_{1/2}$) curto. Marotta et al.⁽⁶⁵⁾ indicaram que a fotólise completa do naproxeno, em $\lambda=254$ nm, ocorreu após 30 minutos em solução aquosa aerada. A biodegradação do naproxeno ocorre de forma mais lenta. Por exemplo, Grenni et al.⁽⁶⁶⁾ avaliaram o tempo necessário para que 50% da concentração do naproxeno desaparecesse (DT_{50}) da água de rio e indicaram DT_{50} de 27 dias.

Assim como o naproxeno, o diclofenaco é uma espécie aniônica e a sorção depende das interações eletrostáticas⁽⁶⁷⁾. O diclofenaco é um anti-inflamatório derivado do ácido fenilacético, um agente que tem ação de um potente analgésico, anti-inflamatório e antipirético⁽⁶⁸⁾. A fotodegradação é um importante processo de atenuação da concentração ambiental do diclofenaco. Andreozzi et al.⁽⁶⁹⁾ mostraram que o $t_{1/2}$ do diclofenaco é de 5 dias em água bi-destilada. Buser et al.⁽⁷⁰⁾ relataram rápida fotodegradação do diclofenaco quando exposto à luz solar e apresentou $t_{1/2}$ inferior a 1 h em água de lago. Nesse mesmo estudo foi demonstrado que a biodegradação não é relevante para o diclofenaco⁽⁷⁰⁾.

O paracetamol (PAR) é um ácido fraco e apresenta afinidade pela fase aquosa ($\log K_{ow}$ 0,46). Segundo Martinez-Hernandez et al.⁽⁶⁴⁾, a sorção do paracetamol nos sedimentos é baseada em interações hidrofóbicas, portanto, pode ser predita pelo $\log K_{ow}$. Então em pH neutro, o paracetamol, apresenta-se como espécie neutra e as

interações com os sedimentos são negligenciadas devido a afinidade do paracetamol pela fase aquosa⁽⁶⁴⁾. O paracetamol é facilmente biodegradável. Segundo Yamamoto et al.⁽⁵⁹⁾, em um período de 72 h, o paracetamol foi 80% degradado. Lin et al.⁽⁷¹⁾ estudaram a combinação de sorção e biodegradação e obtiveram $t_{1/2}$ de 2,1 dias. Em relação à fotodegradação, o paracetamol apresenta moderada estabilidade frente a luz solar⁽⁷⁾. Yamamoto et al.⁽⁵⁹⁾, em testes de fotólise, relataram que após 50 h ainda havia um remanescente de aproximadamente 20% da concentração inicial de paracetamol em águas de rios. Os $t_{1/2}$ obtidos neste trabalho, nos meses de agosto e maio foram de 56 e 35 h, respectivamente⁽⁵⁹⁾.

O 17 β -estradiol é um hormônio que têm como precursor o colesterol e é responsável pela manutenção da saúde dos tecidos reprodutivos, seios, pele e cérebro⁽⁷²⁾. O estradiol apresenta moderada hidrofobicidade e tende a particionar com a fase sólida, sendo este um fator de significância na redução da concentração deste composto na fase aquosa^(73,74). Lai et al.⁽⁷⁴⁾ observaram máxima sorção de hormônios em sedimentos após uma hora de experimento e após esse período, uma diminuição da sorção, o que pode estar relacionado com a saturação dos sítios ativos, redução do sorbato (estrógenos) e dessorção dos hormônios que voltam a fase aquosa devido ao aumento de matéria orgânica dissolvida. Cunha⁽⁷⁵⁾ demonstrou em seu estudo que a quantidade de matéria orgânica e o pH influenciam (devido a ionização da superfície dos sedimentos) o processo de sorção do estradiol. Outro processo de atenuação da concentração de estradiol no ambiente é a biodegradação. Jürgens et al.⁽⁷⁶⁾ estudaram o potencial de biodegradação do estradiol em águas de rios da Inglaterra e observaram que os microrganismos presentes no rio são capazes de transformar o estradiol (E2) à estrona (E1) com $t_{1/2}$ variando de 0,2 a 9 dias. Segundo este mesmo autor, a biodegradação é um processo mais efetivo de atenuação do que a fotodegradação, visto que, neste último, o E2 reduziu apenas 40% da concentração inicial em um período de 144 h e apresentou $t_{1/2}$ de 124 h⁽⁷⁶⁾. No entanto, a fotodegradação assistida por TiO₂ tem sido estudada e os resultados indicam que 99% do estradiol é degradado em um período de 2 h⁽⁷⁷⁾. A fotodegradação do estradiol também está relacionada com a quantidade de substâncias húmicas (fotossensibilizador) presente no meio: um aumento na quantidade de substâncias húmicas, aumentou a degradação do E2, no trabalho desenvolvido por Zhang et al.⁽⁷⁷⁾. Todos esses processos devem ser considerados no entendimento da atenuação do estradiol no ambiente aquático.

Já as sulfonamidas (SAs) são agentes antimicrobianos derivados da sulfanilamida e agem bloqueando a síntese do ácido fólico em microrganismos^(78,79). A baixa sorção no solo faz com que as sulfonamidas sejam lixiviadas para águas subterrâneas e/ou carregadas para águas superficiais⁽⁸⁰⁾. Como as sulfonamidas possuem grupos ionizáveis, diversos fatores devem ser considerados no entendimento da sorção, além das interações hidrofóbicas, tais como: propriedades físicas e químicas das sulfas, pH do meio, quantidade de matéria orgânica e superfície mineral^(80,81). Por exemplo, as espécies presentes no meio (neutras, catiônicas e aniônica) influenciam a capacidade de adsorção das sulfonamidas nos sedimentos, o que se relaciona com o pH⁽⁸²⁾. Espécies neutras, catiônicas e aniônica são adsorvidas de maneira diferente, segundo a sequência crescente de sorção em sedimentos: espécie aniônica (há repulsão de cargas entre a sulfa e a superfície dos sedimentos) < espécie neutra < espécie catiônica^(80,83). As sulfonamidas são facilmente fotodegradadas. Alguns trabalhos relacionam a degradação das sulfonamidas como resultado da fotólise⁽⁸⁴⁾. Segundo Boreen et al.⁽⁸⁵⁾, a taxa de fotólise das sulfonamidas depende da identidade do grupo heterocíclico, do pH e da protonação desses compostos. A sulfametoxazol, por exemplo, em sua forma neutra degrada mais rápido do que sua espécie aniônica⁽⁸⁵⁾. Lai et al.⁽⁷⁴⁾ relataram a fotólise das SAs e a obtenção de $t_{1/2}$ de 2,0 e 15 dias para sulfadimetoxina e sulfametazina, respectivamente, em água de lagoas com luz natural. Em relação a biodegradação, Zhang et al.⁽⁸⁴⁾ relataram que a sulfadimetoxina e a sulfametazina degradaram em 55 dias uma porcentagem de 96,2 e 92,6% e apresentaram $t_{1/2}$ de 10,5 e 12,9 dias.

Os parabenos (ésteres de ácido *p*-hidroxibenzóico) são conservantes químicos utilizados pelas indústrias em produtos de higiene pessoal, cosméticos, alimentos e fármacos para impedir, prevenir ou retardar a ação microbiana. Os parabenos mais utilizados são os de menor massa molar (metil-, etil-, propil- e butilparabeno), pois apesar do aumento da cadeia do grupo alquil ser proporcional ao aumento da atividade antimicrobiana, também diminui a solubilidade dos parabenos em água⁽⁸⁶⁾. Segundo Haman et al.⁽⁴³⁾, a adsorção dos parabenos nos sedimentos depende do teor de matéria orgânica e da hidrofobicidade. As interações hidrofóbicas são predominantes quando comparadas com outros tipos de reação⁽⁴³⁾. Os parabenos em condições aeróbias são biodegradáveis e em condições anaeróbias são parcialmente degradadas^(43,53). González-Mariño et al.⁽⁵⁵⁾ relataram que em 2,1 dias houve degradação de 99% do metilparabeno em lodo ativado e $t_{1/2}$ de 1,8 dias. Já em

água de rio o $t_{1/2}$ foi de 9,5 h⁽⁴³⁾. Em relação a fotodegradação, Sánchez-Martín et al.⁽⁸⁷⁾ relataram baixa taxa de degradação ($\lambda=254$ nm) do metilparabeno.

Apesar desses processos de atenuação serem significativos na degradação dos PPCPs, estes compostos são constantemente encontrados em águas superficiais, o que não significa que eles são persistentes, mas sim pseudo-persistentes, o que é resultado da entrada contínua desses compostos no ambiente aquático⁽⁶⁶⁾.

1.3 Determinação de contaminantes emergentes em ambiente aquático

As técnicas analíticas mais comumente utilizadas para determinação de fármacos e produtos de cuidados pessoais no ambiente aquático são: a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida (LC), ambas acopladas à espectrometria de massas^(7,19,88,89).

A cromatografia gasosa é menos empregada do que a cromatografia líquida na análise de PPCPs, devido a limitação da GC para análise de compostos termicamente estáveis⁽⁵⁴⁾. Em alguns casos para que seja possível a análise por GC é necessária a derivatização dos compostos, o que pode afetar a exatidão do método, aumentar o custo das análises e o tempo de preparo da amostra⁽⁸⁹⁾. Na Figura 2 são apresentados fármacos que podem ser analisados por LC e/ou GC. O metilparabeno foi incluído na figura supracitada.

A análise por espectrometria de massas sequencial (MS/MS) tem sido utilizada em vários métodos acoplados à cromatografia líquida⁽⁹⁰⁾. Segundo Gros et al.⁽¹⁹⁾ e Petrovic et al.⁽⁴⁵⁾, a escolha da LC-MS/MS por muitos pesquisadores é devido a versatilidade, a elevada seletividade e a detecção dos compostos em baixas concentrações (ng L^{-1} e $\mu\text{g L}^{-1}$).

Na análise de fármacos e produtos de cuidados pessoais, destaca-se o uso dos analisadores triplo quadrupolo (QqQ) e quadrupolo-aprisionador de íons linear (QTRAP), operando no modo de monitoramento de reação selecionada (SRM)^(16,19,56,90,91,92,93,94,95).

Figura 2 - Métodos analíticos empregados na análise de fármacos

Fonte: Adaptado de Fatta et al.⁽⁸⁹⁾

No entanto, o uso de analisadores híbridos do tipo quadrupolo-tempo de voo (QqTOF) vem se tornando frequente nas análises ambientais, devido a alta resolução e obtenção de massas com elevada exatidão, o que possibilita a determinação da composição elementar da molécula⁽²²⁾. A possibilidade de elucidação de compostos desconhecidos, o baixo risco na obtenção de falsos positivos e a identificação dos

analitos-alvo e de seus produtos de transformação são pontos vantajosos na utilização do QqTOF^(14,96).

Segundo Petrović et al.⁽⁹⁷⁾, uma das desvantagens do uso de analisadores QqTOF em análises quantitativas de contaminantes ambientais é que a faixa dinâmica linear (tipicamente de duas a três ordens de grandeza) é significativamente inferior ao alcance dinâmico observado para analisadores quadrupolares (tipicamente > 4 ordens de grandeza). Porém, os dados obtidos em analisadores QqQ e QTRAP são limitados à natureza das transições SRM e às massas nominais dos íons precursores e produtos, desta forma, parte da informação qualitativa para elucidação estrutural e identificação de compostos é perdida^(45,98). No modo *full scan*, esta informação pode ser obtida, mas a falta de sensibilidade e a falta de banco de dados de compostos e de bibliotecas espectrais são obstáculos para elucidação estrutural eficiente⁽⁴⁵⁾.

As novas gerações de QqTOF introduzidas no mercado são consideradas promissoras na análise de amostras ambientais, principalmente quando acopladas à cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC)^(14,99). Farre et al.⁽¹⁰⁰⁾ apontaram que os limites de detecção obtidos em um UPLC-QqTOF-MS são comparáveis aos obtidos no QqQ, para a maioria dos 32 compostos biologicamente ativos investigados no trabalho.

As fontes de ionização à pressão atmosférica (API) mais utilizadas nos sistemas LC-MS/MS são: ionização *electrospray* (ESI) e ionização química à pressão atmosférica (APCI). A ESI é aplicada na análise de compostos com média e alta polaridade, com baixa e elevada massa molar e com menor estabilidade térmica⁽¹⁰¹⁾. Já a APCI é utilizada na análise de compostos com média e baixa polaridade e com massa molecular de <1000 Da⁽¹⁰¹⁾. Ambas as técnicas são consideradas de ionização branda.

A APCI é menos suscetível ao efeito matriz que a ESI, pois o processo de ionização ocorre em fase gasosa, enquanto que na ESI a ionização ocorre em fase líquida^(101,104). O efeito matriz tem sido relatado em vários trabalhos sobre análise de fármacos e produtos de cuidados pessoais^(19,21,90,102). Esse efeito está relacionado, provavelmente, a uma competição de ionização entre os analitos e os diferentes compostos presentes na matriz⁽¹⁰³⁾.

Estudo desenvolvido por Rodrigues⁽¹⁰⁵⁾ mostrou que a fonte ESI quando comparada à APCI gerou picos com sinais mais intensos o que, consequentemente, resultou em limites de detecção mais baixos para os contaminantes emergentes

analisados (tais como, naproxeno, diclofenaco, paracetamol e 17 β -estradiol). Stolker et al.⁽¹⁰⁶⁾ relataram que para todos os fármacos analisados, a sensibilidade do método utilizando ESI foi dez vezes maior do que utilizando a fonte APCI. Pelo exposto, a fonte de ionização ESI tem sido a mais utilizada nas análises de PPCPs, principalmente devido a versatilidade e a maior eficiência de ionização (em relação aos PPCPs) quando comparada a APCI^(89,105,107,108).

O sucesso nas análises cromatográficas depende das técnicas de preparo da amostra, visto que esta etapa é necessária para separar os analitos dos interferentes da matriz e concentrar os analitos de interesse que, geralmente, encontram-se em baixas concentrações⁽¹⁰⁹⁾.

A extração em fase sólida (SPE) tem sido a técnica de extração mais utilizada na análise de PPCPs em amostras de águas superficiais, águas residuárias e águas subterrâneas^(14,16,19,20,21,110). A disseminação do uso da SPE relaciona-se ao fato dessa técnica ser utilizada para uma ampla gama de compostos com propriedades distintas, possuir fator de concentração elevado quando comparada com outras técnicas, ser de fácil automação, apresentar alta recuperação, ser reprodutiva e seletiva. A SPE tem como desvantagem o custo elevado dos cartuchos de extração.

O uso de sorventes poliméricos tem ganhado destaque nas análises de PPCPs, especialmente aqueles que usam a combinação de copolímeros hidrofílico (N-vinilpirrolidona) e lipofílico (divinilbenzeno)^(19,110,111). Esses sorventes são estáveis em ampla faixa de pH e de solvente, possuem capacidade de retenção de compostos polares e uma retenção hidrofóbica três vezes maior que os sorventes a base de sílica⁽¹¹²⁾.

1.4 Caracterização das áreas de estudo

A necessidade de se obter uma dimensão dos impactos causados pelas ações antrópicas e as lacunas sobre a ocorrência de contaminantes emergentes motivou a escolha do Rio Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus tributários (SP), como será detalhado nos tópicos seguintes.

1.4.1 Rio Monjolinho e seus tributários (SP)

O município de São Carlos situa-se no Estado de São Paulo (SP) e possui uma população estimada de 246,08 mil habitantes e uma densidade demográfica de 195,15 hab/km² ⁽¹¹³⁾.

O Rio Monjolinho e seus tributários estão inseridos na Bacia Hidrográfica Tietê-Jacaré, a qual é representada pela Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos 13 (UGRHI-13). Esta unidade limita-se a nordeste com a UGRHI-9 (Mogi-Guaçu), a noroeste com a UGRHI-16 (Tietê/Batalha), a sudoeste com a UGRHI-17 (Médio Paranapanema), a sudeste/leste com a UGRHI-5 (Piracicaba/Capivari/Jundiaí) e a sul com a UGRHI-10 (Tietê/Sorocaba)⁽¹¹⁴⁾.

Os rios Tietê, Jacaré-Guaçu e Jacaré-Pepira são os principais da UGRHI-13. O Rio Jacaré-Guaçu recebe contribuição de afluentes como o Rio Monjolinho que situa-se na cidade de São Carlos (SP)⁽¹¹⁵⁾. Antes de desaguar no Rio Jacaré-Guaçu, o Rio Monjolinho recebe contribuição de vários tributários, desde a área rural até a área urbana.

Segundo Novelli⁽¹¹⁶⁾, na área urbana de São Carlos, o Rio Monjolinho é receptor de contribuições dos córregos Santa Maria Madalena, Tijuco Preto, Mineirinho e Gregório. Após percorrer a área urbana, o rio passa por áreas agropastoris e recebe contribuição dos córregos Água Quente, Água Fria, Serra Cancã, Palmital e enfim deságua no Rio Jacaré-Guaçu⁽¹¹⁶⁾.

É importante ressaltar que o Córrego Água Quente recebe esgoto sanitário do Bairro Cidade Aracy e o Rio Monjolinho recebe o efluente da estação de tratamento de esgoto (ETE) de São Carlos. Segundo CETESB⁽¹¹⁷⁾, 90,7% do esgoto sanitário de São Carlos é tratado, mas há uma carga orgânica remanescente de 2265 kg/dia (DBO), cujo principal corpo receptor é o Rio Monjolinho.

A presença de várias indústrias na cidade (indústria de motores automotivos, de eletrodomésticos, de papel, de tintas, alimentos, entre outras) contribuem com a entrada de esgotos industriais nos corpos aquáticos^(116,118,119). A UGRHI-13 é classificada como em industrialização⁽¹²⁰⁾. As atividades agrícolas na cidade também são bem consolidadas, principalmente na produção da cana-de-açúcar, laranja e milho⁽¹²¹⁾, sendo também importantes fontes de contaminação dos rios e córregos da cidade de São Carlos.

Na Figura 3 é apresentado o mapa da Bacia do Rio Monjolinho com marcação dos pontos amostrais utilizados neste estudo. Esses pontos foram selecionados por se situarem em aglomerado urbano e por terem influência antrópica acentuada.

Figura 3 - Mapa da Bacia do Rio Monjolinho com pontos amostrais utilizados neste estudo.

Fonte: Elaborado por Tiago Silva.

1.4.2 Rio Mogi Guaçu (SP)

O Rio Mogi Guaçu nasce no Morro do Curvado, no município de Bom Repouso no Estado de Minas Gerais e percorre 473 km, sendo 95,5 km no Estado de Minas Gerais (MG) e 377,5 km no Estado de São Paulo (SP)⁽¹²²⁾. O Rio Mogi Guaçu deságua no Rio Pardo entre os municípios de Pitangueiras e Pontal no Nordeste do Estado de São Paulo⁽¹²²⁾.

A Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu está inserida na Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos 09 (UGRHI-09). A UGRHI-09, caracteriza-se por possuir 1.526.699 de habitantes e área territorial de 13.031,79 km² ⁽³⁵⁾. Esta bacia é

dividida em 5 sub-bacias: Alto, Médio e Baixo Mogi, Jaguari Mirim e Peixe, conforme apresentado na Figura 4.

Figura 4 - Compartimentos da Bacia do Rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: CBH-MOGI⁽¹²³⁾.

Na UGRHI-09, predominam as atividades do setor primário (cultura de cana de açúcar, laranja, pastagem e milho), do setor secundário como as agroindústrias (usinas de açúcar e álcool, óleos vegetais e bebidas), além de indústria de papel e celulose, indústrias de cerâmica, indústrias alimentícias (fecularias, laticínios, frigoríficos) e metalúrgicas^(35,124). Na cultura de cana de açúcar os maiores produtores por ordem decrescente são: Baixo, Médio e Alto Mogi.

Nesta UGRHI, 97,3% do esgoto sanitário total gerado é coletado, mas apenas 59,7% é tratado⁽³⁵⁾. Então, há uma carga orgânica remanescente de 43.996 kg DBO/dia, segundo o Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi⁽³⁵⁾.

A região do Alto Mogi possui aproximadamente 600.000 habitantes e é considerada como um trecho crítico devido à concentração de diversas atividades antrópicas^(35,123). Uma elevada carga orgânica de esgoto sanitário é lançada sem tratamento no rio, o que piora a qualidade da água⁽¹²³⁾. Além disso, há uma grande

concentração de indústrias que também contribuem com o lançamento de esgoto no rio⁽³⁵⁾.

Apesar de todos os impactos relatados no trecho do Alto Mogi, a região do Médio Mogi foi escolhida para este estudo por ser uma área de grande importância para a recarga do Sistema Aquífero Guarani (SAG), conforme apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Área de Proteção e Recuperação de Mananciais (APRM) e delimitação da área de afloramento do Sistema Aquífero Guarani.

Fonte: IPT⁽¹²⁵⁾.

O SAG caracteriza-se por ser um sistema aquífero sedimentar e/ou granular, que possui poros interconectados⁽¹²⁵⁾. Segundo Cleary⁽¹²⁶⁾, a principal fonte de recarga natural para os aquíferos é a precipitação, mas rios, lagos e reservatórios também são importantes na recarga do sistema. As águas superficiais podem ser fontes de contaminação do aquífero devido as trocas hidráulicas laterais e verticais que podem transferir contaminantes da água superficial para as águas dos aquíferos⁽¹⁵⁾. No Apêndice B é apresentado um mapa de vulnerabilidade do Aquífero Guarani na região estudada.

1.4.3 Rio Itapecuru (MA)

A Bacia Hidrográfica do Rio Itapecuru, situa-se na parte centro-oeste do Estado do Maranhão (MA) e possui uma superfície total de aproximadamente 52.970 km², ocupando 16% da área total do Estado do Maranhão⁽¹²⁷⁾. A precipitação pluviométrica nesta bacia ocorre em estações bem definidas: chuvosa (meses de janeiro a julho) e de estiagem (agosto a dezembro).

O Rio Itapecuru nasce no município de Mirador, mais especificamente no Parque Estadual do Mirador, ao sul do Estado do Maranhão, em um sistema formado pelas serras de Cruzeiras, Itapecuru e Alpercatas (altitude de 530 m)⁽¹²⁸⁾. Este rio percorre 1050 km até desaguar na Baía do Arraial, na Ilha de São Luís (MA), por dois braços denominados Tucha e Mojó^(127,128).

O curso do Rio Itapecuru é dividido em alto, médio e baixo curso, conforme Figura 6. Essas divisões têm como base as características morfológicas da região^(128,129).

Figura 6 - Mapa da Bacia Hidrográfica do Rio Itapecuru (MA) e suas divisões.

Fonte: Adaptação de Tiago Silva a partir de Freitas⁽¹³⁰⁾.

O alto curso vai da nascente do rio até o município de Colinas (MA). Esse trecho caracteriza-se por apresentar um terreno muito ondulado (diferença de altitude 350 m) e com presença de chapadões, chapadas e cuevas. A pecuária intensiva e a cultura de soja, milho, feijão, arroz, mandioca e as pastagens de gramíneas são as atividades dominantes nessa região⁽¹²⁹⁾.

O Médio Itapecuru, limita-se aos trechos entre os municípios de Colinas e Caxias (MA). Caracteriza-se pela presença de chapadas baixas e com superfície menos ondulada que a do Alto Itapecuru (diferença de altitude de 60 m). Neste curso, predominam as culturas de subsistência, extrativismo de coco babaçu e pecuária extensiva⁽¹²⁹⁾.

Já o baixo curso, inicia seus limites no município de Caxias e segue até a foz do rio, na Baía do Arraial. Caracteriza-se pela superfície suavemente ondulada e com menor declividade⁽¹²⁹⁾. Neste curso, a influência marinha é observada da foz até o município de Itapecuru Mirim (MA)⁽¹²⁸⁾. O trecho referente ao município de Rosário é o mais influenciado pela mistura de água doce com água salgada, devido a proximidade com a foz do rio⁽¹²⁸⁾.

Neste estudo, o baixo curso do rio foi priorizado, pois o sistema de captação de água (Sistema Italuís) que abastece a capital do estado, São Luís (MA), situa-se nesse trecho, no município de Bacabeira (MA). Outros municípios como Santa Rita, Pirapemas, Itapecuru Mirim, Timbiras e Caxias também utilizam água do Rio Itapecuru para abastecimento público.

Além disso, nesse curso do rio ocorre a maior concentração de indústrias (de produtos de higiene, de bebidas, de cimento, de curtumes, entre outras) e as cargas de esgotos industriais não são mensuradas, não há informações⁽¹²⁸⁾. Os municípios de Bacabeira, Caxias e Codó, destacam-se pela concentração de indústrias.

Soma-se a isso, o fato do esgotamento sanitário ser crítico no estado. A maioria dos municípios maranhenses não possui sistema de coleta de esgoto, restringindo-se a fossas sépticas (quando há) e esgotamento de águas servidas para as ruas, que tem como destino final os corpos aquáticos⁽¹²⁸⁾. No baixo curso do rio, apenas os municípios de Caxias e Codó possuem sistema de coleta de esgoto, mas este é canalizado para o Rio Itapecuru sem tratamento prévio. Recentemente, em Caxias foi inaugurada a Estação de Tratamento de Esgoto da Volta Redonda, que trata esgoto sanitário proveniente de alguns bairros do município⁽¹³¹⁾. O adensamento populacional no baixo curso agrava essa questão.

Os resíduos sólidos, incluindo resíduos hospitalares, também são preocupantes, pois não há aterros sanitários e a disposição do lixo no solo ocorre de forma inadequada e muitas vezes às margens do Rio Itapecuru.

A área ao redor do Rio Itapecuru, no distrito industrial de Bacabeira (MA), passa por modificações que são resultado do desenvolvimento econômico do estado. O projeto de construção da Refinaria Premium 1 da Petrobras (o qual foi cancelado) foi responsável pelo desmatamento de uma extensa área da Bacia Hidrográfica do Rio Itapecuru⁽¹³²⁾. Estudo desenvolvido por Amorim et al.⁽¹³³⁾ mostrou que a rede hídrica situada na área de implantação da refinaria foi afetada pelo processo de desmatamento e terraplanagem, alterando alguns parâmetros físicos e químicos da água, como turbidez e sólidos insolúveis. A perspectiva da implantação de uma siderúrgica e de uma refinaria, com outros investidores, neste mesmo município, gera preocupação ambiental.

Todos esses fatores foram decisivos para a escolha do baixo curso do Rio Itapecuru como ponto de estudo.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Geral

Avaliar a ocorrência de naproxeno, diclofenaco, paracetamol, 17 β -estradiol, sulfametazina, sulfadimetoxina, sulfatiazol e metilparabeno em amostras de água superficial do Rio Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus tributários, utilizando a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-ESI-QqTOF/MS).

1.5.2 Específicos

- Adequar o método de extração em fase sólida (SPE) para isolar e concentrar os PPCPs presentes nas amostras de água superficial.
- Validar o método analítico para a determinação dos PPCPs em amostras de águas superficiais de rios.
- Caracterizar as amostras de água por meio de parâmetros físicos e químicos.
- Avaliar a ocorrência dos PPCPs em amostras de água do Rio Monjolinho e dos córregos Santa Maria Madalena, Tijuco Preto, Gregório e Água Quente, situados na cidade de São Carlos (SP).
- Avaliar a ocorrência dos PPCPs em amostras de água do Rio Mogi Guaçu (SP), mais especificamente da Sub-Bacia do Médio Mogi, na qual situam-se as cidades de Pirassununga, Porto Ferreira e Rincão.
- Avaliar a ocorrência dos PPCPs em amostras de água do Rio Itapecuru (MA), mais especificamente do Baixo Curso do Rio Itapecuru, o qual contempla as

idades de Rosário, Bacabeira, Santa Rita, Itapecuru Mirim, Cantanhede, Pirapemas, Coroatá, Timbiras, Codó e Caxias.

- Avaliar o perfil de distribuição das amostras de água superficial por meio das variáveis concentração de PPCPs e parâmetros físicos e químicos.
- Comparar as concentrações dos analitos encontrados nas análises com as concentrações que podem causar efeitos adversos em organismos aquáticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Solventes, reagentes e padrões analíticos

Os solventes de grau HPLC, acetonitrila (ACN) e metanol (MeOH), utilizados na análise cromatográfica e no preparo das soluções analíticas foram obtidos da Panreac®. A água foi purificada em um sistema Milli-Q® synthesis Millipore. Os ácidos acético e fórmico com pureza de 98% foram obtidos da Sigma-Aldrich. O hidróxido de amônio 29% foi obtido da LS Chemicals e o cloreto de potássio e o cloreto de sódio, ambos 99%, foram obtidos da Synth.

Na Tabela 2 são apresentadas informações relativas aos analitos estudados: metilparabeno (MeP), paracetamol (PAR), naproxeno (NPX), diclofenaco de sódio (DCF), 17β-estradiol (E2), sulfatiazol (STZ), sulfadimetoxina (SDX) e sulfametazina (SMT).

Tabela 2 - Padrões analíticos utilizados no desenvolvimento do método analítico

Padrões analíticos	Fórmula	Pureza (%)	Fabricante	Número CAS
Metilparabeno	C ₈ H ₈ O ₃	99,0	Sigma - Aldrich	99-76-3
Paracetamol	C ₈ H ₉ NO ₂	99,0	Sigma - Aldrich	103-90-2
Naproxeno	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	98,0	Sigma - Aldrich	22204-53-1
Diclofenaco	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂	99,0	Sigma - Aldrich	15307-79-6
17-β-estradiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	98,0	Sigma - Aldrich	50-28-2
Sulfatiazol	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	99,0	Sigma - Aldrich	72-14-0
Sulfadimetoxina	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	99,0	Sigma - Aldrich	122-11-2
Sulfametazina	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	99,0	Sigma - Aldrich	57-68-1

Fonte: Autoria própria.

2.2 Preparo das soluções padrão

As soluções estoques (SE) individuais foram preparadas pela solubilização dos analitos em metanol na concentração de 1000 µg mL⁻¹. Essas soluções foram

armazenadas em refrigerador a -18°C por um período de três meses. Objetivando reduzir o manuseio das soluções estoques individuais, soluções intermediárias (SI) individuais foram preparadas na concentração de $100\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ em metanol. As soluções de trabalho utilizadas na construção das curvas analíticas e fortificação das amostras foram preparadas como mistura contendo todos os compostos em estudo. No preparo dessas soluções, alíquotas das SI foram diluídas em ACN:H₂O (25:75 v/v).

2.3 Análise cromatográfica

Inicialmente, utilizou-se um cromatógrafo à líquido acoplado a um detector UV-Vis com arranjos de diodos para definição da fase móvel. Para melhorar a sensibilidade e a seletividade do método, as condições pré-estabelecidas foram ajustadas para uso em um cromatógrafo à líquido acoplado à espectrometria de massas, o qual é mais indicado para análises ambientais. As condições detalhadas são apresentadas nos tópicos seguintes.

2.3.1 Condições cromatográficas utilizadas em cromatógrafo à líquido acoplado a um detector UV-Vis com arranjos de diodos (LC-UV-DAD)

As condições cromatográficas para análise de resíduos de fármacos e de metilparabeno foram predefinidas utilizando um cromatógrafo à líquido Agilent série 1200, equipado com coluna Zorbax Eclipse Plus-C18 (4,6 x 100 mm; 3,5 μm). O sistema é composto por um injetor automático, bomba quaternária, sistema degaseificador, detector UV-Vis com arranjo de diodos e software ChemStation (ver. B.03.01) para aquisição e processamento dos dados. Como fase móvel, utilizou-se água purificada contendo 0,1% de ácido acético (A) e acetonitrila (B), utilizando a programação seguinte: 0-2 min, 10% de B; 2-3 min, 10%-20% de B; 3-3,6 min, 20% de B; 3,6-4 min, 20%-45% de B; 4-9 min, 45-95% de B; 9-12 min, 95% de B; 12-14 min, 95-10% de B; post time 3 minutos. A vazão utilizada no método foi de $0,8\text{ mL min}^{-1}$.

¹, volume de injeção de 20 µL e temperatura do forno de 25°C. A seleção dos comprimentos de onda foram feitas por meio da análise de amostras individuais, na concentração de 1 µg mL⁻¹, em um Espectrofotômetro UV-1800, Shimadzu. A varredura foi feita entre 200 e 400 nm e os comprimentos de onda monitorados variaram conforme a máxima absorbância dos analitos (Tabela 3).

Tabela 3 - Comprimentos de onda selecionados para análise dos compostos estudados

Padrões analíticos	Comprimentos de onda (nm)
Metilparabeno	257
Paracetamol	248
Naproxeno	230
Diclofenaco	280
17-β-estradiol	280
Sulfatiazol	280
Sulfadimetoxina	270
Sulfametazina	270

Fonte: Autoria própria.

2.3.2 Condições cromatográficas utilizadas em cromatógrafo à líquido acoplado à espectrômetro de massas (LC-ESI-QqTOF/MS)

A validação do método analítico e as análises das amostras ambientais para detecção de resíduos de fármacos e de metilparabeno foram feitas utilizando um cromatógrafo à líquido Shimadzu série 20A Prominence, equipado com coluna Accucore C18 (150 x 2,1 mm, 2,6 µm) da marca Thermo Fisher Scientific. Esse sistema foi acoplado a um espectrômetro de massas Bruker Daltonics modelo micrOTOF-Q II. Os compostos foram ionizados por *electrospray* (Electrospray Ionization, ESI) operando tanto no modo positivo como no negativo. No modo positivo, a fase móvel consistiu de água purificada (A) e acetonitrila (B), ambos contendo 0,1% de ácido fórmico. A vazão foi de 0,25 mL min⁻¹. O gradiente de eluição foi programado conforme descrição a seguir: 0-2 min, 10% de B; 2-3 min, 10-20% de B; 3-3,6 min, 20% de B; 3,6-4 min, 20-45% de B; 4-9 min, 45-95% de B; 9-14 min, 95% de B;

14 - 16 min, 95-10% de B; 16-21 min, 10% de B. A temperatura do forno foi mantida à 40°C e o volume de amostra injetado foi de 5 µL.

No modo negativo, a fase móvel utilizada foi água purificada (A) e acetonitrila (B) em uma vazão de 0,20 mL min⁻¹. Uma infusão pós-coluna de uma solução de 10% de hidróxido de amônio, em uma vazão de 2 µL min⁻¹, foi necessária para ionização dos analitos. O modo de eluição isocrático foi programado conforme descrição a seguir: 0-5 min, 50% de B.

Os parâmetros de operação do espectrômetro de massas, tanto no modo positivo quanto no modo negativo, são apresentados na Tabela 4. O intervalo m/z monitorado foi de 50 a 3000 daltons e taxa de aquisição de espectros de 1 Hz no modo *full MS*, para ambos os modos.

Tabela 4 - Parâmetros de operação do espectrômetro de massas para os analitos estudados nos modos positivo e negativo

Parâmetros	Modo positivo	Modo negativo
Fonte de ionização	ESI +	ESI -
Voltagem do capilar (kV)	- 4,5	+ 4,5
Pressão do gás nebulizador (bar)	4	4
Vazão do gás de secagem (L min ⁻¹)	8	8
Temperatura de dessolvatação (°C)	200	200

Fonte: Autoria própria.

2.4 Preparo das amostras para análise

Devido às baixas concentrações (µg L⁻¹ e ng L⁻¹) em que os contaminantes emergentes são encontrados no ambiente é imprescindível que sejam desenvolvidos métodos de preparo de amostras que possam isolar e concentrar os analitos. Neste estudo, a extração em fase sólida (SPE) foi utilizada como técnica de preparo das amostras de água. No Estado de São Paulo (SP), a extração das amostras de água foi feita em um sistema Manifold da Agilent Technologies, com capacidade para processamento simultâneo de 20 amostras. No Estado do Maranhão (MA), a extração

das amostras de água foi feita em um Buchi Syncore® Analyst, com capacidade para processamento simultâneo de 6 amostras.

O método de extração utilizado neste estudo foi baseado no método de extração desenvolvida por Gros et al.⁽¹⁹⁾ e algumas modificações foram feitas. As variáveis utilizadas na adequação do método de extração foram: solvente de condicionamento e eluição, pH, tipo de adsorvente (Chromabond C18, Strata X e Bond Elut C18) e força iônica. Um esquema detalhado das etapas de adequação do método de extração para a concentração dos analitos é apresentado na Figura 7.

Figura 7 - Esquema das etapas de adequação do processo de extração em fase sólida.

*O pH da água de condicionamento variou de acordo com o pH da amostra testado

Fonte: Autoria própria.

A etapa de clean-up das amostras não foi feita devido aos menores valores de recuperação apresentado nos testes preliminares.

Para adequar as variáveis do método, as amostras de águas superficiais coletadas na nascente foram fortificadas antes da extração, com um volume apropriado da solução de trabalho, para obtenção de um extrato final com todos os analitos na concentração de $1 \mu\text{g mL}^{-1}$. O método que apresentou maior eficiência de extração dos analitos estudados foi definido para a validação e aplicação em amostras de águas superficiais de rios. Os resultados foram avaliados por meio de cálculos de recuperação absoluta (RA) dos compostos em estudo, conforme Equação 1:

$$\text{RA (\%)} = \frac{A_1}{A_2} \times 100 \quad (1)$$

Onde: A_1 = área dos picos cromatográficos dos analitos nas amostras fortificadas antes da extração e A_2 = área dos picos cromatográficos dos analitos nas amostras fortificadas após extração.

2.5 Validação do método

Guias de validação de métodos para análise de PPCPs em matrizes aquosas são inexistentes. Portanto, as figuras de mérito exigidas para a validação foram adaptadas de diferentes guias para assegurar a confiabilidade dos resultados. As diretrizes utilizadas como base para validação do método foram: AOAC⁽¹³⁴⁾, ANVISA⁽¹³⁵⁾, MAPA⁽¹³⁶⁾ e INMETRO⁽¹³⁷⁾.

2.5.1 Seletividade

A seletividade foi avaliada pela análise de amostras não fortificadas (branco). A presença ou não de interferentes no mesmo tempo de retenção dos analitos indica o quão seletivo é o método.

2.5.2 Linearidade

As curvas analíticas utilizadas na quantificação dos analitos foram preparadas em amostras de água superficial de nascente, por meio da fortificação com os analitos antes da extração. A concentração dos analitos variaram de 0,2 – 1,6 $\mu\text{g L}^{-1}$, totalizando cinco níveis de concentração. Cada nível de concentração da curva foi preparado em triplicata.

2.5.3 Limite de detecção e quantificação do método

Os limites de detecção e de quantificação foram determinados por meio do método relação sinal-ruído. Para os limites de quantificação, considerou-se o ponto inferior da curva analítica, levando em consideração a relação sinal-ruído 10:1 e para os limites de detecção, considerou-se a relação sinal-ruído 3:1.

2.5.4 Precisão e Exatidão

A proximidade dos resultados em uma série de medidas de uma mesma amostra foi avaliada por meio de experimentos de precisão intradia e interdias. A precisão intradia do método foi determinada em três níveis de concentração: baixo (0,2 $\mu\text{g L}^{-1}$), médio (0,8 $\mu\text{g L}^{-1}$) e alto (1,6 $\mu\text{g L}^{-1}$). Cinco réplicas foram feitas para cada nível. A precisão interdias foi determinada nos mesmos níveis de concentração em dois dias diferentes. Os resultados foram avaliados por meio do desvio padrão relativo de uma série de medições (*Relative Standard Deviation*, RSD).

A exatidão do método também foi calculada em três níveis de concentração (0,2, 0,8 e 1,6 $\mu\text{g L}^{-1}$). Relacionou-se a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, conforme Equação 2:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{Conc. experimental}}{\text{Conc. teórica}} \times 100 \quad (2)$$

2.5.5 Efeito matriz, recuperação e eficiência do método

O efeito matriz (EM), a eficiência do processo de extração (EP) e a recuperação (RE) foram calculados conforme Equações 3, 4 e 5. Estas equações estão descritas no trabalho de Matuszewski et al.⁽¹³⁸⁾.

$$\text{EM (\%)} = \left(\frac{B}{A} \right) \times 100 \quad (3)$$

$$\text{RE (\%)} = \left(\frac{C}{B} \right) \times 100 \quad (4)$$

$$\text{EP (\%)} = \left(\frac{C}{A} \right) \times 100 \quad (5)$$

Onde: A= coeficientes angulares das curvas analíticas no solvente; B= coeficientes angulares das curvas analíticas no extrato pós-fortificado e C= coeficientes angulares das curvas analíticas no extrato do padrão fortificado antes da extração.

2.6 Análise de contaminantes emergentes em água de rio

Neste estudo, os rios selecionados para análise dos contaminantes emergentes foram de dois estados distintos: São Paulo (SP) e Maranhão (MA). No Estado de São Paulo foram estudados o Rio Monjolinho e seus tributários (Córrego Santa Maria Madalena, Córrego do Tijuco Preto, Córrego do Grégorio e Córrego Água Quente) e o Rio Mogi Guaçu, mais especificamente a Sub-bacia do Médio Mogi. No Estado do Maranhão (MA), o Rio Itapecuru foi selecionado e priorizou-se o estudo no baixo curso do rio. Os mapas das regiões estudadas são apresentados na Figura 8.

Figura 8 - Mapa do Brasil com ampliação nos rios estudados

Fonte: Elaborado por Tiago Silva

2.6.1 Campanhas amostrais

As amostras de águas superficiais foram coletadas no ano de 2017. No Estado de São Paulo (SP), as coletas foram divididas em três campanhas amostrais durante o período de maio a julho. No Estado do Maranhão (MA) foram realizadas duas campanhas amostrais nos meses de junho e julho. A distribuição espacial dos compostos foi avaliada nos rios estudados. Na cidade de São Carlos (SP) foram escolhidos seis pontos de coleta, sendo 1 no Rio Monjolinho e 5 nos seus tributários. No Rio Mogi Guaçu (SP) foram selecionados 7 pontos de amostragem e no Rio Itapecuru (MA) foram selecionados 11 pontos amostrais. No total foram analisadas 61 amostras de águas de rios nas campanhas amostrais.

2.6.2 Locais de amostragem

2.6.2.2 Rio Monjolinho e seus tributários, São Paulo (SP)

Seis pontos amostrais foram selecionados para as análises das amostras de água do Rio Monjolinho e dos córregos da cidade de São Carlos (SP), conforme Tabela 5 e Figura 9. A seleção desses pontos levou em consideração a localização em área urbana e o lançamento de esgoto sanitário nos corpos aquáticos estudados. As imagens dos pontos de amostragem são apresentadas na Figura 10.

Tabela 5 - Coordenadas geográficas e localização dos pontos de coleta na cidade de São Carlos (SP)

Pontos de amostragem	Coordenada Geográfica		Local de Amostragem
	Latitude (S)	Longitude (W)	
P1	22°0'00.44"	047°54'0.25"	Córrego Santa Maria Madalena 1
P2	22°00'2.56"	047°53'59.31"	Rio Monjolinho
P3	22°00'8.35"	047°54'0.41"	Córrego do Tijuco Preto
P4	22°01'0.56"	047°53'56.82"	Córrego do Gregório
P5	22°01'53.50"	047°55'49.38"	Córrego Água Quente
P6	21°59'30.97"	047°54'13.34"	Córrego Santa Maria Madalena 2 (Próximo à Nascente)

Fonte: Autoria própria

Figura 9 - Mapa com pontos de amostragem nos rios da cidade de São Carlos (SP).

Fonte: Elaborado por Tiago Silva.

Figura 10 - Fotos dos pontos de amostragem na cidade de São Carlos (SP).

(a) Córrego Santa Maria Madalena 1 – P1

(b) Rio Monjolinho – P2

(c) Córrego Tijuco Preto – P3

(d) Córrego do Gregório – P4

(e) Córrego Água Quente – P5

(f) Córrego Santa Maria Madalena 2 – P6

Fonte: Autoria própria.

2.6.2.3 Rio Mogi Guaçu, São Paulo (SP)

As amostragens na Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu foram feitas na Sub-bacia do Médio Mogi, na qual estão inseridas as cidades de Porto Ferreira, Pirassununga e Rincão. A cidade de Guataporã, que se situa na divisão entre as Sub-Bacias do Baixo e Médio Mogi foi incluída neste plano amostral, por também ser uma área importante para a recarga do Aquífero Guarani. A localização dos pontos de coleta no Rio Mogi Guaçu (SP) foi apresentada na Tabela 6 e na Figura 11.

Tabela 6 - Coordenadas geográficas dos pontos de coleta no Rio Mogi Guaçu (SP)

Pontos de amostragem	Coordenada Geográfica		Local de Amostragem
	Latitude (S)	Longitude (W)	
P7	21°00'27.3"	47°17'55.6"	Ponte entre Pirassununga e Aguai (Rodovia Deputado Ciro Albuquerque)
P8	21°55'37.9"	47°22'20.4"	Ponte em Cachoeira de Emas (SP-201, BR-369)
P9	21°55'38.0"	47°22'03.2"	Cachoeira de Emas
P10	21°50'52.3"	47°28'30.7"	Ponte em Porto Ferreira (Avenida Ângelo Ramos)
P11	21°50'37.8"	47°29'43.0"	Ponte em Porto Ferreira (Rodovia Anhanguera)
P12	21°35'38.6"	47°57'13.3"	Ponte entre São Carlos - Ribeirão Preto
P13	21°30'09.1"	48°02'25.7"	Ponte em Guataporã

Fonte: Autoria própria.

Figura 11 - Mapa com pontos amostrais no Rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Elaborado por Tiago Silva.

As imagens dos pontos de coleta ao longo do Rio Mogi Guaçu são apresentadas na Figura 12. O lançamento de esgoto sanitário está presente na maioria dos pontos amostrados no perímetro urbano.

Figura 12 - Fotos dos pontos de amostragem ao longo do Rio Mogi Guaçu (SP).

(a) Ponte entre Pirassununga e Aguai – P7

(b) Ponte em Cachoeira de Emas – P8

(c) Cachoeira de Emas – P9

(d) Ponte Porto Ferreira – P10

(e) Ponte Porto Ferreira (Rod.) – P11

(f) Ponte São Carlos/Ribeirão Preto – P12

(g) Ponte em Guatapar – P13

Fonte: Autoria prpria.

2.6.2.3 Rio Itapecuru, Maranhão (MA)

Na Bacia Hidrográfica do Rio Itapecuru, o adensamento populacional, o lançamento de esgoto sanitário no rio e a captação de água deste rio para abastecimento público foram utilizados como parâmetro para escolha dos pontos de coleta. Os pontos amostrais selecionados foram distribuídos entre as cidades que margeiam o Baixo Curso do Rio Itapecuru: Rosário, Bacabeira, Santa Rita, Itapecuru Mirim, Cantanhede, Pirapemas, Coroatá, Timbiras, Codó e Caxias. No total foram 11 pontos de amostragem e a localização dos mesmos foi apresentada na Tabela 7 e na Figura 13.

Tabela 7 - Coordenadas geográficas dos pontos de coleta no Rio Itapecuru (MA)

Pontos de amostragem	Coordenada Geográfica		Local de Amostragem
	Latitude (S)	Longitude (W)	
A	02°56'13.9"	044°14'40.9"	Rosário
B	03°03'43.9"	044°15'14.7"	Bacabeira
C	03°9'17.77"	044°17'11.38"	Santa Rita (Povoado Arreias)
D	03°23'34.0"	044°21'41.7"	Itapecuru Mirim
E	03°37'46.66"	044°22'41.08"	Cantanhede
F	03°42'51.41"	044°12'18.82"	Pirapemas
G	04°07'32.8"	044°07'48.0"	Coroatá
H	04°15'26.7"	043°56'41.7"	Timbiras
I	04°26'35.52"	043°53'9.65"	Codó (Matadouro público)
J	04°27'20.60"	043°53'9.65"	Ponte em Codó
K	04°52'1.43"	43°21'52.67"	Caxias

Fonte: Autoria própria.

Figura 13 - Mapa com pontos de amostragem no Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Elaborado por Tiago Silva.

As imagens dos pontos de coleta ao longo do Rio Itapecuru são apresentadas na Figura 14.

Figura 14 - Fotos dos pontos de amostragem ao longo do Rio Itapecuru (MA) (continua).

(1) Rosário – Ponto A

(2) Bacabeira – Ponto B

(3) Santa Rita/ Arreias – Ponto C

(4) Itapecuru Mirim – Ponto D

Figura 14: Fotos dos pontos de amostragem ao longo do Rio Itapecuru (MA) (conclusão).

(5) Cantanhede – Ponto E

(6) Pirapemas – Ponto F

(7) Coroatá – Ponto G

(8) Timbiras – Ponto H

(9) Codó/Matadouro – Ponto I

(10) Ponte em Codó – Ponto J

(11) Caxias – Ponto K

Fonte: Autoria própria.

2.6.3 Coleta e preservação das amostras

Para a determinação de fármacos e de metilparabeno em amostras de águas de rios foram adotados os procedimentos estabelecidos no Guia Nacional de Coleta e Preservação de amostras⁽¹³⁹⁾. Informações adicionais sobre armazenamento, preservação e validade das amostras foram obtidos no método EPA-1694⁽¹⁴⁰⁾. As coletas das amostras de água foram pontuais (simples ou instantânea) e a uma profundidade de 30 cm da lâmina d'água. As amostras de águas superficiais foram armazenadas em frascos de vidro âmbar de boca larga (aproximadamente 4 cm) com capacidade de 1000 mL. Os frascos utilizados foram previamente lavados para evitar contaminação das amostras. O procedimento de limpeza consistiu de molho em detergente Extran 5% por 24 h, enxágues sucessivos com água corrente, água purificada, álcool e acetona, seguindo de secagem em estufa. Após a coleta, as amostras foram refrigeradas até a chegada ao laboratório e foram processadas em até 48 h. Após a recepção no laboratório, as amostras foram filtradas sob vácuo com papel filtro qualitativo e com membranas de nylon de 0,45 µm de porosidade (Sartorius).

2.7 Determinação dos parâmetros físicos e químicos das amostras de água

Os parâmetros físicos e químicos das amostras de água foram utilizados para caracterizar os corpos aquáticos estudados. Os parâmetros pH, oxigênio dissolvido, condutividade elétrica e temperatura foram medidos *in situ* com auxílio de uma sonda multiparamétrica modelo U-10 da marca Horiba. No Maranhão, os mesmos parâmetros foram medidos utilizando-se uma sonda multiparâmetro Horiba modelo U- 50.

2.7.1 Determinação de carbono orgânico total

O teor de carbono orgânico total (TOC) nas amostras de águas superficiais foi determinado por meio de um analisador TOC Sievers InnovOx (GE Analytical Instruments, USA). Para o armazenamento das amostras de água foram utilizados frascos de vidro âmbar com capacidade de 100 mL. As amostras de água foram acidificadas com ácido sulfúrico ($\text{pH} \leq 2$) e armazenadas sob refrigeração. Esse procedimento foi utilizado para a preservação das amostras, conforme estabelecido pela Agência Nacional de Águas (ANA)⁽¹³⁹⁾. As análises foram feitas no Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb) do IQSC-USP.

2.8 Análise de componentes principais

A análise de componentes principais (PCA) foi utilizada para correlacionar as variáveis estudadas na avaliação dos corpos aquáticos. Os parâmetros físicos e químicos das águas (temperatura da água, pH, oxigênio dissolvido, condutividade elétrica, carbono orgânico total) e as concentrações dos analitos nas amostras foram utilizadas como variáveis. Os compostos não detectados nas amostras, não foram utilizados na PCA.

A análise de componentes principais foi realizada com o auxílio do software PAST 3.16. O conjunto de dados foi autoescalonado, de modo que cada variável apresentasse média zero e variância igual a um⁽¹⁴¹⁾.

2.9 Curva de distribuição da sensibilidade das espécies

Neste trabalho, as curvas de distribuição da sensibilidade das espécies (*Species Sensitivity Distribution*, SSD) foram utilizadas na avaliação da sensibilidade de espécies distintas aos compostos estudados. O banco de dados USEPA ECOTOX

(<http://cfpub.epa.gov/ecotox/>) e artigos obtidos da literatura foram utilizadas como fontes de dados ecotoxicológicos para a construção das curvas. Para isso, foi utilizado o software ETX, versão 2.0⁽¹⁴²⁾. O modelo assume uma distribuição log-normal dos dados de toxicidade, sendo assim a log-normalidade foi testada com o teste de Anderson-Darling incluído no pacote do software ETX e foi avaliada em nível de significância de 5%. Os resultados obtidos nas curvas SSD foram relacionados com as concentrações ambientais quantificadas nos rios estudados neste trabalho.

3 RESULTADOS

3.1 Determinação das condições cromatográficas

Diferentes classes de contaminantes emergentes são investigados neste estudo: hormônio, conservante utilizado em produtos de cuidados pessoais e fármacos (antiinflamatórios, analgésicos, antibióticos). Considerando que todos os compostos apresentam propriedades físicas e químicas distintas (como apresentado na Tabela 1), a escolha de uma fase móvel adequada torna-se essencial para um bom desempenho cromatográfico.

A escolha dos solventes e da proporção da fase móvel foram feitas, preliminarmente, em um LC-UV-DAD. Inicialmente, as sulfonamidas (antibióticos) ainda não haviam sido incluídas no trabalho. Então, os resultados apresentados neste experimento referem-se apenas ao naproxeno, diclofenaco, paracetamol, 17 β - estradiol e metilparabeno.

Diferentes gradientes de eluição foram testados para a obtenção de uma separação analítica adequada. Porém, os melhores resultados foram obtidos com as condições cromatográficas descritas no tópico 2.4.1. Na Figura 15 é apresentado o cromatograma obtido da injeção de uma solução analítica contendo todos os analitos na concentração de 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Figura 15 - Cromatograma dos analitos na concentração de 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ utilizando LC-UV-DAD. 1- paracetamol, 2- metilparabeno, 3- estradiol, 4- naproxeno e 5- diclofenaco.

Fonte: Autoria própria.

O uso da fase móvel ACN:H₂O com 0,1% de ácido acético proporcionou uma boa resolução cromatográfica e simetria dos picos cromatográficos referentes aos analitos estudados.

A diluição dos analitos na fase móvel que inicia a separação cromatográfica é recomendada para evitar deformação dos picos⁽¹⁴³⁾. No entanto, o uso da proporção inicial da fase móvel (90% H₂O) não permitiu a reconstituição da concentração total dos analitos extraídos (na etapa de SPE) fazendo com que não houvesse linearidade do método. Então, a diluição da solução intermediária em 75% de H₂O mostrou-se, adequada para o propósito do estudo. Trabalhos encontrados na literatura utilizaram a mesma proporção na diluição das soluções^(19,39). Sendo assim, esta foi utilizada nos testes seguintes de adequação do método.

As condições cromatográficas pré-estabelecidas no LC-UV-DAD foram utilizadas como base para a definição do método em LC-QqTOF/MS.

No caso de técnicas que utilizam o acoplamento da cromatografia líquida com espectrometria de massas deve-se considerar além da fase móvel, o uso de aditivos, a escolha da fonte de ionização e a vazão empregada⁽¹⁰¹⁾, visando favorecer o processo de ionização.

A análise multirresíduo dificultou a utilização de apenas um método cromatográfico, visto que a ionização dos analitos foi prejudicada. Nesse sentido, dois métodos cromatográficos foram utilizados para maximizar a eficiência da interface do tipo *electrospray* (ESI), a qual operou tanto no modo positivo como no negativo.

No modo positivo foi utilizado o gradiente estabelecido no LC-UV-DAD. No entanto, substituiu-se o ácido acético pelo ácido fórmico que é um ácido mais forte que o primeiro e mais usual nas análises empregando espectrômetro de massas. Os compostos analisados nesse modo foram: paracetamol, naproxeno, sulfadimetoxina, sulfametazina e sulfatiazol.

No modo negativo, a ionização do hormônio 17 β -estradiol só foi conseguida com o uso do aditivo hidróxido de amônio. Este aditivo foi injetado pós-coluna devido ao pH ser mais básico do que a faixa aceita para uso na coluna analítica. A descrição detalhada da fase móvel é feita no tópico 2.4.2. Além do 17 β -estradiol, também foram analisados no modo negativo o diclofenaco e o metilparabeno.

A vazão das fases móveis utilizada neste trabalho foi baixa (vazão máxima 0,25 mL min⁻¹) visando o uso de menores quantidades de solvente e também um processo de ionização eficiente (processo de dessolvatação e ionização na fonte de

íons). O uso de menor vazão facilita o processo de ionização dos analitos na interface ESI⁽¹⁰¹⁾.

A junção das condições cromatográficas mencionadas anteriormente e o uso de uma coluna com núcleo sólido, com tamanho de partícula reduzido (2,6 μm) permitiu a separação de todos os analitos. Essas partículas oferecem baixa resistência à transferência de massa, o que resulta em picos estreitos e simétricos. Na Figura 16 são apresentados os cromatogramas obtidos após adequação do método.

Figura 16 - Cromatogramas dos analitos na concentração de $50 \mu\text{g L}^{-1}$, após adequação do método (a) modo positivo (b) modo negativo.

Fonte: Autoria própria.

3.2 Extração em fase sólida

Algumas variáveis foram testadas na adequação do método de extração em fase sólida (SPE), como apresentado no tópico 2.5. Inicialmente, os valores de recuperação absoluta (RA) dos compostos estudados foram avaliados para diferentes tipos de fase estacionária, conforme Figura 17. Neste caso, todos os experimentos seguiram o método desenvolvido por Gros et al.⁽¹⁹⁾. As amostras de água foram fortificadas para obtenção do extrato final na concentração de $1000 \mu\text{g L}^{-1}$ os primeiros testes de extração foram feitos em LC-UV-DAD, sendo, portanto, necessário o uso de concentrações maiores (as sulfonamidas não foram incluídas neste experimento, como mencionado anteriormente).

Figura 17 - Comparação dos valores de RA (%) para as fases estacionárias testadas; extrato final com 1000 µg L⁻¹.

Fonte: Autoria própria.

Os valores de recuperação absoluta (%) para os cinco analitos estudados foram maiores com fase estacionária polimérica do que com fase quimicamente modificada com C18. Este resultado é justificável, visto que, os analitos são polares e não são retidos eficientemente em sorventes apolares como o Bond Elut C18 e o Chromabond C18.

Os testes com o cartucho Strata X resultaram em recuperações acima de 86,0% para todos os analitos em estudo, com exceção do paracetamol com RA de 26,2%. No entanto, trabalhos da literatura também relataram a obtenção de recuperações baixas para o paracetamol. Campanha et al.⁽⁴⁾ obtiveram recuperação de 31,6% para o paracetamol em água superficial utilizando cartuchos Oasis HLB (Waters) que possui assim como o Strata X, um sorvente polimérico. Trenholm et al.⁽¹⁴⁴⁾ e Kasprzyk-Hordern et al.⁽¹⁴⁵⁾ utilizando cartucho Oasis HLB também obtiveram recuperações baixas para o paracetamol em amostras de água superficial, tais como: 41,0% e 9,0%, respectivamente. Sendo assim, o cartucho Strata X foi escolhido para os testes seguintes.

Após a seleção do cartucho Strata X, os resultados de recuperação foram avaliados para as extrações que utilizaram na etapa de condicionamento e eluição os solventes MeOH e ACN separadamente, conforme Figura 18.

Figura 18 - Recuperação obtidas nas extrações com variação do solvente de condicionamento e de eluição (ACN e MeOH); extrato final com 1000 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

Os resultados indicaram que recuperações maiores foram obtidas com o metanol que é um solvente polar prótico capaz de formar ligações de hidrogênio com os analitos de interesse. O MeOH é utilizado como solvente de eluição na maioria dos trabalhos encontrados na literatura^(4,21,94,146). Portanto, em etapas posteriores o MeOH foi utilizado como solvente de ativação da fase estacionária do cartucho e como solvente de eluição dos analitos retidos nesta fase.

O efeito da variação do pH e da força iônica das amostras foram investigados devido a baixa retenção do paracetamol na fase estacionária do cartucho. Os resultados são mostrados nas Figuras 19 e 20.

Figura 19 - Recuperação obtida em diferentes pH das amostras; extrato final com 1000 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

Figura 20 - Recuperação obtida para alteração da força iônica das amostras; extrato final com $1000 \mu\text{g L}^{-1}$.

Fonte: Autoria própria.

Pequenas variações nos resultados de recuperação foram observadas com ajuste do pH das amostras. No entanto, bons resultados de recuperação foram obtidos para a maioria dos analitos em experimentos em que o pH da amostra não foi ajustado (pH médio nas amostras de água superficial utilizadas neste experimento é igual a 6,04). Esse resultado corrobora com os dados obtidos por Gros et al.⁽¹⁹⁾ e Ferrer et al.⁽⁹⁰⁾. Nestes trabalhos, os analitos foram extraídos das amostras de água superficial sem ajuste de pH.

Em pH 2 todos os analitos encontram-se como espécies neutras, o que segundo Wu et al.⁽²¹⁾ deveria aumentar a eficiência da extração. Porém, os valores de recuperação ou foram próximos ou menores do que os obtidos nas extrações sem ajuste de pH. O diclofenaco, por exemplo, apresentou recuperação de 69% em pH 2 e 99,3% em experimentos sem ajuste de pH. Já em pH 7, apenas o metilparabeno apresentou recuperação maior quando comparada a extração sem ajuste de pH. Esse resultado é compatível com trabalhos da literatura que utilizam pH da amostra ajustado para 7 e cartuchos Oasis HLB para extrair parabenos em águas superficiais^(52,55,147).

Apesar de no pH natural da água (pH médio nas amostras de água superficial utilizadas neste experimento é igual a 6,04) os analitos naproxeno e diclofenaco estarem ionizados, os resultados de recuperação não foram afetados. Sendo assim, optou-se pelo não ajuste do pH das amostras.

A adição de cloreto de sódio (NaCl) em concentrações variadas nas amostras de água visou induzir o efeito salting-out e, conseqüentemente, o aumento da

eficiência da extração. Porém, não foram observadas diferenças significativas nos resultados de recuperação que justificassem o uso de sal e o aumento dos custos da extração. Hilton e Thomas⁽¹⁴⁸⁾ também verificaram que a adição de NaCl nas amostras de água não resultava em aumentos significativos na recuperação dos compostos farmacêuticos estudados em seu trabalho. Pelo exposto, o NaCl não foi adicionado às amostras nas extrações seguintes.

Ao término desses experimentos o método de extração foi definido conforme descrição a seguir: solvente de condicionamento do sorvente 5 mL MeOH / 5 mL H₂O, percolação de 250 mL de amostra de água sem ajuste de pH e sem adição de sal, eluição com MeOH, secagem em fluxo tênue de nitrogênio e reconstituição com 1 mL de ACN:H₂O (25:75 v/v).

Após definido o método de extração, três antimicrobianos (sulfametazina, sulfadimetoxina e sulfatiazol) foram incluídos no trabalho devido à possibilidade de sua presença nas águas dos rios estudados, principalmente no Rio Itapecuru (MA). Este rio percorre uma região rural onde uma das atividades predominantes é a pecuária (bovinos, caprinos, equinos, ovinos e suínos)⁽¹⁴⁹⁾.

Os resultados de recuperação dos analitos após inclusão das sulfonamidas no estudo são apresentados na Tabela 8. Apesar de os valores de recuperação terem sido maiores que 88% para todos os analitos (com exceção do paracetamol), os resultados não tiveram repetibilidade adequada para as sulfonamidas havendo, portanto, a necessidade de ajuste do método.

Tabela 8 - Recuperação dos analitos estudados após inclusão das sulfonamidas no estudo, extrato final com 1000 µg L⁻¹ e análise em LC-UV-DAD

Analitos	RA (%)
Paracetamol	22,6
Metilparabeno	105,9
Estradiol	98,6
Naproxeno	97,9
Diclofenaco	97,3
Sulfatiazol	88,9
Sulfametazina	95,7
Sulfadimetoxina	94,7

Fonte: Autoria própria.

O método de extração proposto pelo fabricante do cartucho Strata X para compostos com características semelhantes à maioria dos analitos estudados sugere a acidificação da amostra e eluição usando MeOH com adição de 5% de NH_4OH ⁽¹⁵⁰⁾. Alguns trabalhos da literatura utilizaram metodologia de extração similar ao sugerido pelo fabricante do cartucho. Ferreira⁽¹⁵¹⁾, por exemplo, analisou diferentes solventes de eluição (ACN; ACN 5% H_3PO_4 ; ACN 5% NH_4OH ; MeOH; MeOH 5% H_3PO_4 e MeOH 5% NH_4OH) na extração de sulfametazina utilizando cartucho Strata X e verificou que com o uso de MeOH 5% NH_4OH obtinha-se recuperação maior (78,85%) em comparação com os demais solventes. Kasprzyk-Hordern et al.⁽¹⁵²⁾ analisaram 50 compostos, dentre eles, fármacos, produtos de cuidados pessoais e drogas ilícitas em água superficial e esgoto sanitário utilizando SPE, acidificação das amostras a pH 2 e eluição com 2 mL de MeOH e 2 mL de MeOH com 5% NH_4OH . A recuperação obtida no trabalho supracitado foi de 9, 94, 99 e 60% para o paracetamol, diclofenaco, naproxeno e metilparabeno, respectivamente.

Então, a próxima etapa para a adequação do método envolveu o ajuste do pH da amostra para pH 3,5 e eluição com 4 mL de MeOH / 4 mL de MeOH 5% NH_4OH , totalizando 8 mL de solvente de eluição. Na Tabela 9 é feita uma comparação dos resultados de recuperação dos experimentos em que foi utilizado na eluição apenas MeOH, com resultados em que foi utilizado MeOH 5% NH_4OH , ambos com amostra acidificada a pH 3,5.

Tabela 9 - Comparação dos resultados de recuperação com diferentes solventes de eluição e amostra acidificada a pH 3,5, analitos na concentração de $400 \mu\text{g L}^{-1}$ e análise em LC-QqTOF

Analitos	RA (%) Eluição: MeOH	RA (%) Eluição: MeOH 5% NH_4OH
Paracetamol	24,4	47,5
Metilparabeno	72,7	95,3
Estradiol	79,7	90,0
Naproxeno	95,6	76,2
Diclofenaco	27,4	54,7
Sulfatiazol	8,5	71,4
Sulfametazina	31,4	76,5
Sulfadimetoxina	42,5	68,9

Fonte: Autoria própria.

A escolha de um pH em que a maior parte das moléculas estão neutras é um dos requisitos para a eficiência do método de extração proposto pelo fabricante. Segundo o gráfico de distribuição das espécies versus pH, os analitos em estudo apresentam-se numa faixa de 75 – 100% como espécies não ionizadas em pH 3,5, o que justifica a escolha deste pH⁽¹⁵³⁾.

A comparação dos solventes de eluição indicou que o solvente MeOH com 5% de NH_4OH é o mais apropriado para a extração dos oito analitos em estudo quando comparado ao solvente MeOH. Para todos os analitos, com exceção do naproxeno, os valores de recuperação foram maiores usando MeOH 5% NH_4OH .

Nas análises em que são estudados compostos com propriedades físicas e químicas diferentes é comum a obtenção de menores resultados de recuperação devido às interações distintas dos analitos com o sorvente.

O método de extração desenvolvido apresentou valores de recuperação e precisão aceitáveis sendo, por fim, utilizado na etapa de validação do método. O método final empregado na extração dos analitos de interesse é apresentado na Figura 21.

Figura 21 - Método de extração para os PPCPs em estudo

Fonte: Autoria própria.

3.3 Validação do método

3.3.1 Seletividade

O método desenvolvido é seletivo visto que foi possível quantificar os analitos inequivocamente na presença de outros componentes presentes na matriz. Nenhum pico interferente sobrepõe-se ou coeluiu-se com os compostos de interesse, como apresentado no cromatograma de íons extraídos da Figura 22.

Figura 22 - Cromatograma de íons extraídos dos fármacos e do metilparabeno, obtido a partir da extração da matriz (branca) de água superficial (cromatogramas do lado esquerdo) e matriz fortificada com $50 \mu\text{g L}^{-1}$ de todos os analitos (cromatogramas do lado direito) (continua).

Figura 22 - Cromatograma de íons extraídos dos fármacos e do metilparabeno, obtido a partir da extração da matriz (branca) de água superficial (cromatogramas do lado esquerdo) e matriz fortificada com $50 \mu\text{g L}^{-1}$ de todos os analitos (cromatogramas do lado direito) (conclusão).

Fonte: Autoria própria.

3.3.2 Linearidade

As curvas analíticas foram construídas para verificar a linearidade do método desenvolvido. Os dados referentes ao intervalo linear, coeficiente de determinação e equação de regressão linear para os fármacos e o metilparabeno são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Parâmetros relativos às curvas analíticas obtidas para os compostos em estudo

Analitos	Intervalo Linear ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Equação da reta	r^2
Paracetamol	0,2 – 1,6	$y = 532,22x + 8410,7$	0,9985
Metilparabeno	0,2 – 1,6	$y = 774,52x - 591,25$	0,9994
17 β - Estradiol	0,2 – 1,6	$y = 557,81x - 10471$	0,9965
Naproxeno	0,2 – 1,6	$y = 198,8x + 754,82$	0,9984
Diclofenaco	0,2 – 1,6	$y = 204,92x + 29,606$	0,9997
Sulfatiazol	0,2 – 1,6	$y = 498,02x - 11188$	0,9962
Sulfametazina	0,2 – 1,6	$y = 508,3x - 5735,8$	0,9945
Sulfadimetoxina	0,2 – 1,6	$y = 214,66x - 548,5$	0,9912

Fonte: Autoria própria.

Os coeficientes de determinação (r^2) obtidos são maiores que 0,99, o que demonstra proporcionalidade entre o sinal medido e a concentração dos analitos estudados.

Apesar de os coeficientes de determinação estarem dentro dos valores estabelecidos pelas agências regulamentadoras^(134,135,136), testes foram feitos para verificar a homocedasticidade dos dados. Gráficos de resíduos foram plotados e o teste F foi aplicado para todos os analitos, conforme Tabela 11 e Figura 23.

Tabela 11 - Teste de homogeneidade das variâncias (s): Teste F e soma dos resíduos (%)

Analitos	F _{tab}	F _{exp}	Soma dos resíduos (%)
Paracetamol	99	17,50	-7,81
Metilparabeno	99	0,13	-5,54
17 β -Estradiol	99	54,62	-1,10
Naproxeno	99	12,97	-22,19
Diclofenaco	99	2,25	-9,28
Sulfatiazol	99	47,43	-12,19
Sulfametazina	99	49,47	-13,37
Sulfadimetoxina	99	12,20	4,13

Fonte: Autoria própria.

Figura 23 - Gráficos de resíduos versus concentração dos analitos estudados (continua).

Figura 23 - Gráficos de resíduos versus concentração dos analitos estudados (conclusão).

Fonte: Autoria própria.

A homocedasticidade dos dados foi confirmada na avaliação dos resultados. Os resultados de teste F indicaram que as variâncias são constantes em todo intervalo de calibração, visto que o F_{exp} foi menor que o F_{tab} (2;2;0,99) para todos os analitos. Além disso, é evidenciado na Figura 23 que os resíduos se distribuíram aleatoriamente ao redor do eixo x. Dessa forma, o modelo é linear no intervalo que varia de 0,2 – 1,6 µg L⁻¹ para todos os analitos, conforme comprovado pela avaliação do coeficiente de determinação, gráfico de resíduos e teste F. Na Figura 24 são apresentadas as curvas analíticas de cada composto.

Figura 24 - Curvas analíticas preparadas em matriz por meio da SPE.

Fonte: Autoria própria.

3.3.3 Limite de detecção e de quantificação do método

Com o método de SPE desenvolvido foi possível a quantificação e detecção de analitos presentes em amostras de água superficial em baixa concentração. Os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) do método foram 0,06 e 0,20 $\mu\text{g L}^{-1}$ para todos os analitos, respectivamente.

3.3.4 Precisão e Exatidão

Os resultados de precisão e de exatidão do método são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Precisão intra e interdia expressa pelo desvio padrão relativo (continua)

Analitos	Níveis	Precisão intradia RSD (%), n=5	Precisão interdias RSD (%), n=10	Exatidão (%), n=3
Paracetamol	Baixo	3,84	11,83	94,90
	Médio	3,44	5,12	97,99
	Alto	1,93	3,16	98,85
Metilparabeno	Baixo	6,02	5,93	95,09
	Médio	2,13	1,91	99,96
	Alto	0,26	1,99	100,57
17 β - Estradiol	Baixo	2,48	12,79	102,09
	Médio	0,25	2,22	97,86
	Alto	2,39	3,39	98,05
Naproxeno	Baixo	2,61	5,59	88,45
	Médio	1,25	4,41	103,07
	Alto	1,06	8,99	98,04
Diclofenaco	Baixo	6,99	11,30	94,18
	Médio	2,79	5,82	100,46
	Alto	1,24	1,79	99,49

Tabela 12 - Precisão intra e interdia expressa pelo desvio padrão relativo (conclusão)

Analitos	Níveis	Precisão intradia RSD (%), n=5	Precisão interdias RSD (%), n=10	Exatidão (%), n=3
Sulfatiazol	Baixo	2,05	6,04	84,96
	Médio	6,95	14,15	98,86
	Alto	1,47	2,41	101,83
Sulfametazina	Baixo	3,22	11,36	98,75
	Médio	5,10	8,65	102,98
	Alto	2,88	8,92	97,06
Sulfadimetoxina	Baixo	5,49	5,51	103,25
	Médio	1,89	5,42	93,02
	Alto	2,53	2,84	97,70

Fonte: Autoria própria.

O desvio padrão relativo dos ensaios de precisão intra e interdias foram menores que 15% para todos os analitos, em todos os níveis estudados. No referente à exatidão, todos os resultados estão no intervalo de 80 – 120%. Portanto, os valores de precisão e de exatidão atenderam aos requisitos recomendados pelas agências regulamentadoras para validação do método^(134,135,136).

3.3.5 Efeito matriz, recuperação e eficiência do método

As interfaces do tipo ESI são susceptíveis a efeitos de matriz, provavelmente, devido a competição entre os analitos e os componentes da matriz não detectados que coeluem com o analito. Portanto, ensaios para definição do efeito matriz (EM), recuperação (RE) e eficiência do processo de extração (EP) foram feitos conforme experimentos descrito por Matuszewski et al.⁽¹³⁸⁾. Os resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Resultados dos experimentos de recuperação, efeito matriz e eficiência total do método SPE desenvolvido

Analitos	RE* (%)	EM** (%)	EP*** (%)
Paracetamol	49,9	94,8	47,3
Metilparabeno	98,9	86,5	85,5
17 β - Estradiol	95,0	107,5	102,1
Naproxeno	77,7	80,8	62,7
Diclofenaco	53,5	58,1	31,1
Sulfatiazol	69,2	110,0	76,1
Sulfametazina	79,0	112,9	89,2
Sulfadimetoxina	75,9	115,6	87,8

*RE= recuperação; **EM= efeito matriz; ***EP= eficiência do processo de extração.

Fonte: Autoria própria.

Os valores de recuperação dos analitos obtidos por meio do método desenvolvido variaram de 49 a 98%. Recuperações próximas a 100% são desejáveis, mas admitem-se valores menores desde que o método seja preciso e exato⁽¹³⁵⁾. Conforme mencionado no item 3.3.4, as recuperações obtidas neste estudo foram precisas e exatas para todos analitos. Neste sentido, os valores de recuperação são aceitáveis, não havendo, portanto, comprometimento do método.

Baixa eficiência do processo (EP) foi verificada para alguns analitos. As menores eficiências foram observadas para o diclofenaco e para o paracetamol com EP igual a 31,10% e 47,27%, respectivamente. No caso do diclofenaco, a baixa eficiência do processo é resultado do efeito sinérgico, sendo influenciada pela supressão iônica (EM) e pela baixa recuperação (RE). Com relação ao paracetamol foi verificado um efeito puro, onde RE é baixa e praticamente não há efeito matriz (EM).

No que se refere a efeito matriz, verificou-se alterações na eficiência da ionização ocasionadas tanto por supressão, como por intensificação do sinal analítico. O efeito matriz mais acentuado foi observado para o diclofenaco com EM de 58,14%. Uma intensificação sutil no sinal analítico foi verificada para os analitos estradiol, sulfadimetoxina, sulfatiazol e sulfametazina com EM de 107,45, 115,60, 110,00 e 112,90%, respectivamente. A verificação de supressão e de aumento do sinal analítico nas análises de efeito matriz indicou a necessidade de se compensar o efeito matriz. Neste sentido, as curvas analíticas foram preparadas por meio de extrato da matriz

(branco) fortificada com o analito antes da extração, conforme recomendações do MAPA⁽¹³⁶⁾. Ressalta-se que essas curvas incorporam uma correção nos resultados, fazendo com que os valores de concentração experimental estejam mais próximas dos valores nominais, conforme apresentado no tópico 3.3.4 no item exatidão.

O método desenvolvido foi utilizado na análise das amostras de água de rios dos estados de São Paulo (SP) e Maranhão (MA), quanto a presença de fármacos e metilparabeno.

3.4 Parâmetros físicos e químicos das amostras de água superficial

Neste tópico será feita uma abordagem sobre a caracterização das águas dos rios selecionados para este estudo, por meio da avaliação dos parâmetros físicos e químicos. Essas informações são importantes para o entendimento da situação atual dos rios estudados e podem ser correlacionadas com a presença de PPCPs no ambiente aquático.

Os parâmetros físicos e químicos utilizados na caracterização dos rios foram: pH, condutividade elétrica, oxigênio dissolvido, temperatura e carbono orgânico total. Os resultados dessas análises foram separados em relação aos estados de São Paulo e Maranhão e em relação ao rio estudado, visando uma melhor compreensão dos dados.

3.4.1 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Monjolinho e seus tributários (SP)

Os parâmetros indicativos da qualidade da água do Rio Monjolinho e de seus tributários estão apresentados em gráficos, conforme as Figuras 25 - 29. No Apêndice C é apresentada uma tabela com todos os valores dos parâmetros avaliados.

Figura 25 - Variação de temperatura (T) nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.

Fonte: Autoria própria.

Segundo o Decreto Nº 10.755 de 1977, o Rio Monjolinho e seus tributários ou são da classe 2 ou da classe 4. O Rio Monjolinho (até a confluência com o córrego do Gregório) e o córrego Santa Maria Madalena pertencem à classe 2. Já os córregos do Gregório, Tijuco Preto e Água Quente pertencem à classe 4. O enquadramento dos rios em relação ao uso preponderante das suas águas traz informações importantes e pertinentes para discussão da situação atual dos rios estudados.

A temperatura das amostras de água em todos os pontos coletados variou de 18,8 a 25°C, conforme Figura 25. As médias das temperaturas mensais das águas analisadas foram concordantes com a sazonalidade e com a variação da temperatura média do ar prevista para os meses de maio, junho e julho: 20,6, 19,6, 17,7°C, respectivamente (dados obtidos na Estação Climatológica do Centro de Recursos Hídricos e Ecologia Aplicada, CRHEA, EESC-USP). Porém, no mês de julho, mais especificamente no ponto de coleta 5, observou-se maior temperatura da água que o previsto para o referido mês. Esta variação, provavelmente, ocorreu, devido ao horário da coleta ter se estendido pelo período da tarde.

Em relação ao pH, houve variações que contemplaram a faixa de 5,59 a 7,70, conforme Figura 26. O pH das amostras de água pertencentes a rios de classe 2 e 4, devem estar no intervalo de 6 a 9, com base na Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 357 de 2005. Assim sendo, com exceção do ponto de coleta 6 no mês de junho, todas as amostras estudadas apresentaram valores de pH condizentes com os valores padrões estabelecidos pela Resolução CONAMA. De um modo geral, o Rio Monjolinho e seus tributários apresentam tendência para águas

ácidas e neutras devido ao tipo de solo presente nesta região, cujo pH é consideravelmente ácido, conforme descrito por Ferreira e Cunha-Santino⁽¹⁵⁴⁾.

Figura 26 - Variação de pH nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.

Fonte: Autoria própria.

Nos pontos de coleta 1 e 6, situados no córrego Santa Maria Madalena, observou-se uma tendência ao aumento do pH de montante à jusante, indicando uma variação espacial. Estudos feitos por Campagna⁽¹¹⁸⁾ e Oliveira⁽¹⁵⁵⁾ em água dos rios da cidade de São Carlos, também apontaram a acidez das águas em pontos mais próximos à nascente e a neutralidade das mesmas em pontos próximos à foz. Fracásio⁽¹⁵⁶⁾ também relatou valores de pH de 5,06 e 5,69 no córrego Santa Maria Madalena, corroborando, portanto, com os resultados deste estudo. O ponto amostral 6, caracteriza-se pela presença de mata ciliar mais preservada e com menos interferência humana.

A concentração de oxigênio dissolvido é um parâmetro importante para a manutenção da vida aquática. Os valores de oxigênio dissolvido variaram de 4,48 a 9,17 mg L⁻¹ para todos os pontos amostrais, conforme Figura 27. Segundo a Resolução CONAMA 357/2005, todos esses valores estão dentro dos padrões para rios das classes 2 (OD não inferior a 5 mg L⁻¹) e 4 (OD superior a 2 mg L⁻¹), conforme classificação mencionada anteriormente. Apesar de estar de acordo com o preconizado pela resolução, observa-se uma diminuição dos valores de OD nas amostras de água nos meses de junho e julho, especialmente para os pontos amostrais 4 e 5. Apesar de não ser considerado um mês chuvoso, o mês de maio de 2017 apresentou precipitação pluviométrica de 173,3 mm e o mês de janeiro (mês chuvoso) apresentou precipitação de 266,8 mm (dados obtidos na Estação

Climatológica do Centro de Recursos Hídricos e Ecologia Aplicada, CRHEA, EESC-USP). Então, os valores de OD mais altos nas amostras de água no mês de maio podem ter sido resultado da maior vazão e reaeração ocasionadas pelas chuvas. Já a diminuição dos valores de OD nos pontos amostrais 4 e 5 (4,76 e 4,48, respectivamente) são resultado das altas concentrações de matéria orgânica, como será mostrado a seguir. Altas concentrações de matéria orgânica favorecem a atividade microbiana e a depleção do oxigênio disponível. Campagna⁽¹¹⁸⁾ relatou em seu trabalho que as concentrações de oxigênio dissolvido nas amostras de água dos córregos Gregório e Água Quente foram 3,70 e 5,27 no mês de julho de 2003, respectivamente. Estes resultados são próximos aos obtidos neste estudo no mês de julho.

Figura 27 - Variação de oxigênio dissolvido (OD) nas águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.

Fonte: Autoria própria.

A condutividade elétrica das águas dos rios amostrados variou de 0,024 a 0,305 mS cm⁻¹, levando em consideração todos os pontos. Os pontos amostrais 3, 4 e 5 apresentaram valores elevados de condutividade elétrica em todos os meses de estudo, conforme Figura 28. Esses dados podem ser correlacionados com a localização em trecho urbano, pelo lançamento de esgoto sanitário e pela falta de mata ciliar nesses pontos. O Córrego da Água Quente, ponto de amostragem 5, recebe diretamente esgoto não tratado do bairro Cidade Aracy, justificando assim os altos valores de CE. Campagna⁽¹¹⁸⁾ mostrou em seu trabalho que a condutividade apresentada nos córregos Água Quente e Gregório estão relacionadas à concentração de íons dissolvidos na água, mais especificamente íons cloreto. Estes

íons foram atribuídos ao processo de tratamento da água para abastecimento, seguido do uso e descarte desta água e também ao lançamento de esgotos sanitários nos rios.

Figura 28 - Variação de condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.

Fonte: Autoria própria.

Já os pontos de coleta 1, 2 e 6 apresentaram condutividade baixa em relação aos outros pontos, visto que estes são menos impactados pela ação humana. Os valores de CE aumentam quando se compara os pontos de amostragem 6 e 1. O ponto 6, situa-se em área mais próxima à nascente, com mata ciliar preservada, a qual funciona como filtro e sistema regulador, diminuindo, assim, os íons que poderiam ser carregados para as águas dos rios. Essa observação também foi feita por Tundisi e Matsumura-Tundisi⁽¹⁵⁷⁾ e Viana⁽¹⁵⁸⁾.

Na Figura 29 é apresentada a concentração de carbono orgânico total das amostras de água dos rios estudados. Os pontos de coleta 4 e 5 apresentaram valores elevados de TOC em relação aos outros pontos amostrais. Conforme mencionado anteriormente, esses pontos recebem grande quantidade de esgoto sanitário, o que contribuiu para o aumento da concentração de carbono orgânico total. Outros trabalhos, também relatam valores altos de carbono orgânico total nas amostras de água dos córregos do Gregório e Água Quente, tais como: 61,9 e 17,2 mg L⁻¹, respectivamente⁽¹⁵⁹⁾. No córrego da Água Quente também foi encontrada concentração de TOC de 28,47 mg L⁻¹ nas amostras de água coletada no mês de junho de 2014, por outro pesquisador⁽¹⁶⁰⁾.

As amostras de água dos pontos 1, 2, 3 e 6 apresentaram baixa concentração de carbono orgânico total, podendo indicar que as fontes de carbono orgânico podem ser advindas da degradação de matéria orgânica autóctones presentes nos rios⁽¹⁶⁰⁾.

Figura 29 - Variação de carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do Rio Monjolinho e seus tributários.

Fonte: Autoria própria.

3.4.2 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Mogi Guaçu (SP)

As amostras de água do Rio Mogi Guaçu (SP) também foram caracterizadas por meio das análises dos parâmetros físicos e químicos. Os resultados são apresentados nas Figuras 30 - 34. No Apêndice D é apresentada uma tabela com todos os valores dos parâmetros estudados.

As temperaturas médias das águas do Rio Mogi Guaçu variaram de 18,6 a 23,43°C, conforme Figura 30. Os meses de junho e julho foram os que apresentaram menores valores de temperatura, o que pode ser atribuído a variações sazonais comuns para o período amostrado. Não foram verificadas diferenças significativas de temperatura entre os pontos em uma mesma campanha amostral.

Figura 30 - Variação espaço-temporal da temperatura (T) das águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Autoria própria.

Os valores de pH de todos os pontos amostrais do Rio Mogi Guaçu variaram de 6,07 a 7,61, estando, portanto, dentro dos valores preconizados para rios de classe 2 (pH de 6 a 9), conforme apresentada na Figura 31. Observou-se pouca variação espacial e temporal em relação ao pH das amostras de água do Rio Mogi Guaçu.

Figura 31 - Variação espaço-temporal do pH nas águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Autoria própria.

Em relação ao oxigênio dissolvido, todas as amostras apresentaram valores maiores ou iguais a 7,75 mg L⁻¹, estando assim, em conformidade com a Resolução CONAMA, que estabelece que a concentração de oxigênio dissolvido não deve ser inferior a 5 mg L⁻¹ (rios de classe 2). Pouca variação espacial e temporal foi observada em relação ao OD, conforme Figura 32. No entanto, na campanha amostral do mês de maio, em todos os pontos, verificou-se valores de OD maiores que nos meses de junho e julho, o que pode ter sido resultado da chuva que aumenta a aeração da água

pela maior turbulência e, conseqüentemente, aumenta a concentração de oxigênio dissolvido na água.

Figura 32 - Variação espaço-temporal do oxigênio dissolvido (OD) das águas superficiais do Rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Autoria própria.

A condutividade elétrica (CE) foi baixa para todos os pontos amostrados no Rio Mogi Guaçu, conforme verificado na Figura 33. Porém, observa-se uma tendência ao aumento de CE nos meses de junho e julho. No mês de julho, as amostras de água do rio apresentaram valores de CE ligeiramente maiores para a maioria dos pontos amostrados e isso correlaciona-se ao período de estiagem e, conseqüentemente, ao menor nível de água no Rio Mogi Guaçu. Esses fatores concentram os íons presentes na água que, até então, estavam diluídos devido ao volume maior de água. O ponto 11, na terceira campanha amostral foi o que apresentou maior CE, com valor igual a 0,101 mS cm⁻¹. Segundo o Ministério da Saúde⁽¹⁶¹⁾, para águas naturais os teores de condutividade variam de 10 a 100 µS cm⁻¹ e para ambientes poluídos com esgoto sanitário ou industrial, varia de 100 a 1000 µS cm⁻¹. Então, todas as amostras se enquadram na classificação de águas naturais. Porém, alguns valores estão no limite do estabelecido para esta classificação podendo, assim, haver indícios de contaminação por esgotos, visto que este rio apresenta elevada capacidade de diluição.

Figura 33 - Variação espaço temporal da condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Autoria própria.

Nas análises de carbono orgânico total das amostras de água do Rio Mogi Guaçu, verificou-se uma diminuição dos valores de TOC no sentido do mês de maio a julho, para todos os pontos, com exceção do ponto 10, o qual apresentou ligeiro aumento de TOC nas amostras coletadas no mês de julho, conforme apresentado na Figura 34. Como mencionado anteriormente, o mês de maio foi caracterizado por chuvas o que pode ter ocasionado um aumento de matéria orgânica no rio referido.

Figura 34 - Variação espaço temporal do carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do rio Mogi Guaçu (SP).

Fonte: Autoria própria.

A diminuição de TOC nas amostras de água do Rio Mogi Guaçu no mês de julho pode ser resultado do processo de autodepuração do rio. No mês de maio, houve um aumento de TOC nas amostras, seguido de diminuição de OD e TOC no mês de

junho (o que indica a depuração da matéria orgânica) e no mês de julho a concentração de TOC foi menor que no mês de maio e a de OD aumentou.

No ponto de coleta 10, o valor de TOC das amostras de água ou se manteve ou aumentou entre os meses de maio a julho, o que denota, que continua havendo contribuições antrópicas de inserção de matéria orgânica no rio. Segundo o Comitê da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu⁽³⁵⁾, a redução da carga orgânica na UGRHI 09 no ano de 2016 foi 44,8%. No entanto, a cidade de Porto Ferreira (Ponto 10), possui um ICTEM (Indicador de Coleta e Tratabilidade de Esgoto da População Urbana de Município) com valor 3,49⁽³⁵⁾, sendo, portanto, a coleta e tratamento de esgotos, considerados ruins, visto que a faixa de classificação varia de 1 - 10. Isso significa que ainda há uma carga orgânica remanescente sendo lançada ao Rio Mogi Guaçu, na cidade de Porto Ferreira, o que corrobora com os resultados obtidos.

3.4.3 Parâmetros físicos e químicos das águas do Rio Itapecuru (MA)

Os resultados dos parâmetros físicos e químicos das amostras de água do Rio Itapecuru (MA) são apresentados nas Figuras 35 - 39. No Apêndice E é apresentada uma tabela com todos os valores dos parâmetros estudados.

Figura 35 - Variação espaço temporal da temperatura (°C) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Autoria própria.

A temperatura das amostras de água foi proporcional à temperatura média do ar (25 a 33,5°C, Clima tempo, 2017) nos meses de junho e julho, conforme Figura 35 sendo, portanto, verificada uma influência sazonal neste parâmetro.

O pH das amostras de água variou de 6,31 a 7,97 estando, portanto, dentro do preconizado para rios de Classe 2 (CONAMA, 2005). Não foram observadas variações gradativas em relação ao pH, conforme Figura 36. No entanto, percebe-se um aumento do pH quando se compara o valor do pH das amostras do ponto K e do ponto A que são os extremos da zona delimitada para a coleta. No ponto K, o pH foi de 6,31 e no ponto A o pH foi de 7,97. Esse resultado pode ser explicado, pelo fato de o ponto amostral A se situar próximo a foz do Rio Itapecuru sendo, portanto, influenciado pelo contato com as águas do mar. No Rio Amazonas, também foi verificado o mesmo comportamento, o pH variou de 4,0 para 7,8 devido ao encontro com da água do rio com a água do mar⁽¹⁶²⁾.

Figura 36 - Gráfico de variação espaço temporal do pH das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Autoria própria.

A condutividade elétrica (CE) foi menor que 0,100 mS cm⁻¹ para todas as amostras, com exceção do ponto amostral A, conforme Figura 37. A CE das águas do ponto de coleta A foi maior em relação ao ponto de coleta K, o que também pode ser justificado pelo fato de as amostras deste ponto estarem em contato com águas salinas. No entanto, os dados são heterogêneos nos pontos intermediários, não havendo, então, uma variação contínua no sentido dos pontos amostrais K – A. Soares⁽¹⁶³⁾ relatou valores de CE variando de 0,015 a 0,129 mS cm⁻¹ em pontos amostrais situados ao longo do Rio Itapecuru, entre as cidades de São Luís e Rosário. Os maiores valores também foram observados em pontos mais próximos à foz do rio.

Figura 37 - Variação espaço temporal da condutividade elétrica (CE) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Autoria própria.

Os pontos amostrais B, C, E e K apresentaram valores de oxigênio dissolvido abaixo do estipulado pela Resolução CONAMA (2005) para águas de classe 2 ($OD \geq 5$), conforme Figura 38. Para os demais pontos amostrais os valores estiveram muito próximo à 5 mg L^{-1} , com exceção do ponto de coleta I com OD maior que 8,00. Os baixos valores podem estar relacionados com a grande quantidade de esgoto sanitário lançado diretamente no rio em todo seu percurso. Este é um fator preocupante, visto que a maioria das cidades do baixo curso do Rio Itapecuru, utilizam a água deste rio para abastecimento público, incluindo a capital do estado, São Luís (MA).

Figura 38 - Variação espaço temporal do oxigênio dissolvido (OD) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Autoria própria.

O decréscimo na concentração de oxigênio dissolvido nas amostras de água é resultado da decomposição da matéria orgânica por microrganismos aeróbios.

No ponto I, apesar de se verificar vários impactos causados por atividades antrópicas (desmatamento das margens para plantação de feijão, lançamento de resíduos provenientes de matadouro público, lixo descartado nas margens, dentre outros), os valores de oxigênio dissolvido foram altos em relação aos demais pontos amostrais. No entanto, conforme relatado por Vieira⁽¹⁶⁴⁾, em ambientes com água corrente, a concentração de OD em um ponto não implica que a fonte de poluição esteja próxima, em geral ela ocorreu em um ponto à montante do local da coleta. Então, a carga orgânica lançada neste ponto do rio pode ter influenciado os menores valores de OD dos pontos a jusante do lançamento, como por exemplo, no ponto amostral H. Além disso, as fortes correntezas e a formação de redemoinhos no ponto amostral I podem contribuir com a aeração natural do rio, o que aumenta a concentração de OD.

A concentração de carbono orgânico total das amostras de água variou de 1,14 a 5,69 mg L⁻¹, conforme Figura 39. Os resultados indicaram que há um aumento do TOC em direção à foz do rio, porém, não é observado um gradiente longitudinal (de K para A), visto que no ponto amostral D ocorre a diminuição do TOC e nos pontos seguintes a concentração aumenta. Os valores relativamente baixos do TOC e do OD são indicativos do processo de autodepuração ao longo do Rio Itapecuru. Nesse processo, ao mesmo tempo que a matéria orgânica é decomposta, ocorre a diminuição do OD para conseguinte restauração da situação anterior ao lançamento do esgoto.

Figura 39 - Variação espaço temporal do carbono orgânico total (TOC) das águas superficiais do Rio Itapecuru (MA).

Fonte: Autoria própria.

3.5 Ocorrência de fármacos e metilparabeno em amostras de água superficial

3.5.1 Rio Monjolinho e seus tributários

Nas análises das amostras de água dos rios da cidade de São Carlos apenas três dos oito compostos estudados foram detectados: o paracetamol, o naproxeno e o metilparabeno. O metilparabeno foi detectado com uma frequência de 55,6% nas amostras de água superficial e foi seguido do paracetamol e do naproxeno, com frequência de detecção de 50,0 e 33,3%, respectivamente. O MeP e o PAR, além de serem os compostos detectados com maior frequência também foram os compostos quantificados em maiores concentrações. Na Tabela 14 são apresentadas as concentrações mínimas, máximas e médias dos compostos, considerando todos os meses em que foram coletadas amostras de água.

Todos os analitos quantificados por mês foram somados para verificação da sazonalidade no aumento da concentração dos compostos em estudo. A classificação seguiu a ordem decrescente: julho > maio > junho ($2,03 > 1,23 > 0,40 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente). Essa sequência, indica que as maiores concentrações foram encontradas no mês de julho, o que era esperado, visto que o fator de diluição (menor volume de água nos rios) é menor neste período, concentrando, assim, os analitos. No entanto, como observado na Figura 40, não se verifica uma tendência linear no aumento da concentração dos analitos nas campanhas amostrais. O mesmo comportamento foi verificado por outros pesquisadores^(4,165).

Esses resultados indicam que vários fatores devem ser levados em consideração no entendimento das flutuações da concentração de contaminantes ambientais, dentre eles: variações sazonais (chuvas, intensidade da luz, temperatura da água), uso/consumo desses compostos pela população, processos de degradação, sorção nos sedimentos, dentre outros^(166,167).

Tabela 14 - Concentrações mínima, média e máxima quantificadas dos compostos estudados durante o período de monitoramento (maio a julho de 2017) no Rio Monjolinho e seus tributários

Pontos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)							
	PAR min-max (média)	NPX min-max (média)	MeP min-max (média)	DCF min-max (média)	E2 min-max (média)	SDX min-max (média)	SMT min-max (média)	STZ min-max (média)
Ponto 1	<LQ	<LD – 0,21 (0,21)*	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Ponto 2	<LQ	<LD – 0,22 (0,22)*	<LQ	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Ponto 3	<LD – 0,21 (0,21)*	<LQ	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Ponto 4	<LD – 0,48 (0,35)	<LQ	<LD – 0,30 (0,30)*	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Ponto 5	0,20 - 0,58 (0,35)	<LD – 0,21 (0,21)*	0,2 – 0,30 (0,25)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD
Ponto 6	<LD	<LD	<LQ	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD

*Analitos quantificados em apenas uma das coletas

Fonte: Autoria própria.

Figura 40 - Concentrações do analitos nas amostras de água superficial coletadas nos meses de maio, junho e julho, na cidade de São Carlos (SP).

Fonte: Autoria própria.

A concentração média do metilparabeno quantificada nas amostras coletadas foi de $0,25 \mu\text{g L}^{-1}$, sendo a concentração máxima de $0,30 \mu\text{g L}^{-1}$ considerando todos os pontos. Esses valores são altos quando comparados às concentrações de MeP em amostras de água superficial de outros países. Na Bélgica, a concentração máxima de MeP quantificada em amostras de água superficial de rio foi $0,085 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽¹⁶⁸⁾. Em Aveiro, Portugal, os Rios Águeda e Caster apresentaram como máxima concentração de MeP $0,045$ e $0,016 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Nos Rios Sarela e Sar (Espanha) foram encontrados MeP nas concentrações de $0,0068$ e $0,0034 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente⁽⁵²⁾. Altas concentrações de MeP podem estar relacionadas ao uso de produtos de cuidados pessoais, nos quais o MeP é adicionado como bactericida ou conservante.

As concentrações média e máxima de paracetamol considerando todos os pontos amostrais da cidade de São Carlos foram $0,33$ e $0,58 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente. Essas concentrações elevadas são justificadas pelo fato deste fármaco ser adquirido sem prescrição médica e ser muito utilizado na diminuição da febre, no alívio de dores e também no tratamento da dengue e dos sintomas iniciais de febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika. Essas doenças têm sua maior incidência até o fim de maio⁽¹⁶⁹⁾, o que pode justificar as altas concentrações de paracetamol nas amostras de águas coletas neste mês. Outro trabalho desenvolvido na cidade de São Carlos, mais especificamente no Rio Monjolinho, também encontrou paracetamol nas águas

superficiais tendo como concentração média $3,58 \mu\text{g L}^{-1}$ e máxima $32,92 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽⁴⁾. No entanto, em outros países concentrações menores foram relatadas. Gros et al.⁽¹⁹⁾, por exemplo, relataram a presença de PAR em dez amostras de água de rios da Bacia do Rio Ebro, Espanha, na concentração de $0,25 \mu\text{g L}^{-1}$. Em águas do Rio Warta, Polônia, foi de $0,058 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽¹⁴⁵⁾. Nas águas do Rio Lis, Portugal, a concentração máxima de PAR quantificada foi de $0,527 \mu\text{g L}^{-1}$ e a média foi de $0,0344 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽¹⁷⁰⁾.

O naproxeno foi detectado apenas nas amostras de água coletadas nos meses de junho e julho. No entanto, sua quantificação só foi possível no mês de julho. A concentração média e máxima foram, respectivamente, $0,21$ e $0,22 \mu\text{g L}^{-1}$. Assim como para MeP e PAR, as concentrações obtidas de NPX são maiores que as relatadas em rios de outros países. Em amostras de água do Rio Taff, no Reino Unido, a máxima concentração de NPX encontrada foi $0,050 \mu\text{g L}^{-1}$. Em amostras de água de rios de Portugal não foi relatada a presença de NPX nas 72 amostras analisadas⁽¹¹¹⁾.

Essas diferenças de concentração entre as águas dos rios brasileiros e dos rios de outros países podem estar relacionadas a vários fatores, entre eles: a diversidade do padrão de consumo, a introdução de esgoto sanitário nos rios, as propriedades físicas e químicas da matriz estudada e do ambiente ao qual está inserida, a vazão do rio, dentre outros.

3.5.2 Rio Mogi Guaçu (SP)

Não foi detectado paracetamol, diclofenaco, estradiol, sufatiazol, sulfadimetoxina e sulfametazina nas amostras de água do Rio Mogi Guaçu (SP). O metilparabeno e o naproxeno apesar de detectados não foram quantificados, pois as concentrações estavam abaixo do limite de quantificação do método ($0,2 \mu\text{g L}^{-1}$).

As concentrações baixas são justificáveis, visto que o Rio Mogi Guaçu possui um fator de diluição elevado devido à alta vazão deste rio⁽³⁵⁾. Assim sendo, os compostos em estudo encontram-se em concentrações muito baixas, o que não favoreceu a quantificação por meio do método desenvolvido.

No estudo desenvolvido por Galinaro et al.⁽²⁵⁾ no Rio Mogi Guaçu, foi encontrado MeP em concentrações que variaram de $2,5$ a $27,5 \mu\text{g L}^{-1}$. Ressalta-se

que no ano de 2014, o Estado de São Paulo passou por uma crise hídrica devido ao período de estiagem. Então, a baixa vazão do Rio Mogi concentrou o MeP e, assim, foi possível a quantificação deste analito por Galinaro et al.⁽²⁵⁾.

Não foram encontrados estudos de avaliação de fármacos nas águas do Rio Mogi para comparação com dados obtidos neste trabalho. O NPX foi detectado apenas no mês de julho. Neste mês, em todos os pontos foi verificada a ocorrência de NPX, com exceção apenas do Ponto 12.

3.5.3 Rio Itapecuru (MA)

Só foi possível a detecção do metilparabeno nas amostras de água coletadas no mês de junho no Rio Itapecuru, nos pontos amostrais H, I, J e K em concentrações menores que $0,2 \mu\text{g L}^{-1}$. Os três últimos pontos são os mais impactados pelo lançamento de esgoto, assoreamento e desmatamento das margens para atividades agrícolas, como mostrada na Figura 41.

A maioria das cidades pelas quais o rio percorre não possuem estações de tratamento de esgoto, com exceção apenas da cidade de Caxias⁽¹²⁸⁾. Além disso, o lixo é disposto de forma inadequada no solo (muitas vezes às margens do rio) sem nenhum tratamento prévio e no período de chuvas ocorre o escoamento desses resíduos para o rio. Então, apesar de não terem sido detectados a maioria dos PPCPs no Rio Itapecuru há possibilidade de contaminação por esses compostos, porém em baixas concentrações as quais o método desenvolvido não foi capaz de quantificar. Isso pode ser confirmado em estudo desenvolvido por Verbinnen⁽³³⁾, em que foi encontrado, ocasionalmente, em apenas uma coleta o 17β -estradiol no Rio Itapecuru (no ponto de captação do Sistema Italuís na cidade de Bacabeira), na concentração de $0,0134 \mu\text{g L}^{-1}$. Esse resultado é coerente com este trabalho, visto que o LQ do método em questão é maior que a concentração de E2 encontrada por Verbinnen⁽³³⁾ no Rio Itapecuru.

Além do trabalho citado, não foram encontrados outros estudos sobre a ocorrência de fármacos e produtos de cuidados pessoais no Rio Itapecuru.

Figura 41 - Fotos do lançamento de esgoto sanitário e desmatamento das margens do Rio Itapecuru nas cidades de Caxias (a) e Codó – MA (b, c e d).

Fonte: Autoria própria.

3.6 Análise de Componentes Principais

As análises das amostras de água dos três rios estudados geraram um número elevado de dados necessitando, assim, de uma ferramenta quimiométrica para auxiliar na interpretação dos resultados. Neste sentido, a análise de componentes principais (PCA) foi utilizada na avaliação e interpretação das relações entre as variáveis estudadas. No Apêndice F são mostradas as matrizes dos *scores* e dos *loadings* obtidas neste trabalho.

O gráfico *Scree* apresentado na Figura 42 mostrou que somente as duas primeiras componentes principais deveriam ser consideradas (apenas elas ficaram acima da linha vermelha tracejada), pois estas explicam aproximadamente 70% da variância total dos dados. Na Figura 43 é apresentado o gráfico de *scores*. É

importante ressaltar que na PCA só foram utilizados os dados referentes as coletas feitas nos meses de junho e julho, devido às análises das águas do Rio Itapecuru terem sido realizadas apenas nesses meses. Além disso, os pontos amostrais referentes ao Rio Monjolinho e seus tributários, ao Rio Mogi Guaçu e ainda Itapecuru foram renomeados com as siglas SC, MG e ITA_, respectivamente, para que, graficamente, facilitasse a diferenciação entre os resultados de cada rio.

Figura 42 - Gráfico de Scree.

Linha azul: Autovalores; Linha vermelha: delimita os autovalores que devem ser considerados na análise da PCA

Fonte: Autoria própria.

Por meio da avaliação da PC1 foi possível verificar que houve separação dos pontos amostrais SC4 (mês de julho) e SC5 (meses de junho e julho) dos demais pontos, conforme apresentado na Figura 43. Essa separação é resultado do aumento nos valores das variáveis: carbono orgânico total, condutividade elétrica e concentração de PPCPs (PAR, NPX e MeP), conforme Figura 44a. O ponto SC5, referente ao mês de julho, apresentou uma concentração elevada de paracetamol em relação aos pontos SC4 e SC5 (mês de julho e junho, respectivamente), o que ocasionou uma separação maior entre esses pontos. A separação desses pontos é coerente, visto que os Córregos Água Quente (SC5) e Gregório (SC4), são os mais impactados pelo processo de urbanização e lançamento de esgoto sem tratamento prévio (proveniente do Bairro Cidade Aracy), como mencionado anteriormente. O grupo G3 (pontos SC2, SC3 e SC4), caracteriza-se pela presença de naproxeno em todos os pontos. O ponto amostral SC2 apresentou a maior concentração de naproxeno ($0,22 \mu\text{g L}^{-1}$) em relação aos demais pontos.

Figura 44 - Gráfico de loadings para PC1 (a) e PC2 (b)

Fonte: Autoria própria.

A PC2 separou os grupos G1 e G2 como resultado das variações nos parâmetros: pH, temperatura, oxigênio dissolvido e concentração de naproxeno, conforme Figura 44b.

As amostras do grupo G1 apresentaram maiores temperaturas e menores valores de oxigênio dissolvido. A Região Nordeste do país, caracteriza-se por temperaturas maiores que as da Região Sudeste, o que justifica os resultados obtidos. Menores concentrações de oxigênio dissolvido também eram esperadas no Rio Itapecuru (MA), visto que o OD é inversamente proporcional à temperatura. Porém, como mencionado anteriormente, poucas cidades do baixo curso deste rio possuem coleta de esgoto e apenas uma possui ETE. Portanto, o esgoto sanitário lançado no Rio Itapecuru contribui significativamente para a redução da concentração de oxigênio dissolvido.

O ponto ITA_A (mês de junho) apresentou maior condutividade elétrica em relação aos demais pontos do grupo G1. Neste local, o rio é influenciado pela maré:

baixa-mar e preamar. A coleta do mês de junho ocorreu na preamar fazendo com que houvesse uma mistura da água de rio com a água do mar, aumentando, assim, a concentração de sais e, conseqüentemente, a condutividade elétrica. No mês de julho a coleta ocorreu na baixa-mar diminuindo a concentração de sal na água do rio.

As amostras do grupo G2 apresentaram maiores concentrações de oxigênio dissolvido e ocorrência, eventual, de naproxeno em baixa concentração em alguns pontos (Rio Mogi) indicando que os impactos nos rios deste grupo ainda são baixos, apesar da influência antrópica.

O ponto SC6 (mês de junho) apresentou a maior concentração de OD e ausência dos PPCPs estudados. A concentração de OD nos rios pode ser utilizada como indicativo da qualidade das águas. Assim sendo, a amostra SC6 apresentou maior qualidade que as amostras dos demais grupos.

3.7 Efeitos tóxicos dos contaminantes emergentes sobre os organismos aquáticos

A presença de fármacos no ambiente aquático é preocupante, pois mesmo após excreção as moléculas desses compostos e de seus metabólitos continuam biologicamente ativas, podendo causar efeitos adversos em organismos não-alvo, mesmo em baixas concentrações^(8,37,171,172).

De acordo com os valores de toxicidade, os possíveis riscos ecológicos dos fármacos no ambiente aquático estão relacionados tanto aos efeitos agudos quanto aos efeitos crônicos. Alguns dos compostos investigados neste estudo apresentaram efeito tóxico agudo em baixas concentrações. Porém, para o paracetamol, naproxeno, sulfatiazol e sulfametazina, as concentrações efetivas medianas (*Median Effective Concentration*, EC50) necessárias para causar efeito agudo foram altas, geralmente na faixa de mg L⁻¹, sendo, assim, mais improváveis de ocorrer no ambiente aquático. Apesar da toxicidade aguda apresentar baixo risco para os organismos nesses casos, deve-se considerar a toxicidade crônica e o fato desses compostos serem encontrados em misturas no ambiente aquático.

A avaliação multi-espécie é de fundamental importância na determinação da sensibilidade das espécies em relação aos contaminantes. Neste sentido, curvas de

distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) frente aos analitos em estudo foram construídas e são apresentadas nas Figuras 45 – 52.

Figura 45 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto naproxeno a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Quinn et al.⁽¹⁷⁴⁾; (2) Li⁽¹⁷⁵⁾; (3) Cleuvers⁽¹⁷⁶⁾; (4) El-Bassat et al.⁽¹⁷⁷⁾; (5) Melvin et al.⁽¹⁷⁸⁾; (6) Cleuvers⁽¹⁷⁹⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 46 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto diclofenaco a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) DeLorenzo e Fleming⁽¹⁸⁰⁾; (2) Schmitt-Jansen et al.⁽¹⁸¹⁾; (3) Chen et al.⁽¹⁸²⁾; (4) Li⁽¹⁷⁵⁾; (5) Schmidt et al.⁽¹⁸³⁾; (6) Cleuvers⁽¹⁷⁶⁾; (7) Ferrari et al.⁽¹⁸⁴⁾; (8) Machado et al.⁽¹⁸⁵⁾; (9) Lang e Kohidai⁽¹⁸⁶⁾; (10) Castro et al.⁽¹⁸⁷⁾; (11) Lee et al.⁽¹⁸⁸⁾; (12) Praskova et al.⁽¹⁸⁹⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 47 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto paracetamol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Touliah et al.⁽¹⁹⁰⁾; (2) Antunes et al.⁽¹⁹¹⁾; (3) Calleja et al.⁽¹⁹²⁾; (4) Kim et al.⁽¹⁹³⁾; (5) Oliveira⁽¹⁹⁴⁾; (6) Fort et al.⁽¹⁹⁵⁾; (7) Nalecz-Jawecki e Persoone⁽¹⁹⁶⁾; (8) Nunes et al.⁽¹⁹⁷⁾; (9) Henschel et al.⁽¹⁹⁸⁾; (10) Martínez-Gómez⁽¹⁹⁹⁾; (11) Li⁽¹⁷⁵⁾; (12) Rhee et al.⁽²⁰⁰⁾; (13) Kim et al.⁽²⁰¹⁾; (14) Broderius et al.⁽²⁰²⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 48 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto metilparabeno a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Terasaki et al.⁽²⁰³⁾; (2) Terasaki et al.⁽²⁰⁴⁾; (3) Di Poi et al.⁽²⁰⁵⁾; (4) Madsen et al.⁽²⁰⁶⁾; (5) Bazin⁽²⁰⁷⁾; (6) Comeche et al.⁽²⁰⁸⁾; (7) Yamamoto et al.⁽²⁰⁹⁾; (8) Silva⁽²¹⁰⁾; (9) Li⁽²¹¹⁾; (10) Schultz et al.⁽²¹²⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 49 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto estradiol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Roepke et al.⁽²¹³⁾; (2) Forget-Leray et al.⁽²¹⁴⁾; (3) Salomao et al.⁽²¹⁵⁾; (4) Kashiwada et al.⁽²¹⁶⁾; (5) Rhee et al.⁽²¹⁷⁾; (6) Andersen et al.⁽²¹⁸⁾; (7) Meijide et al.⁽²¹⁹⁾; (8) Hirano et al.⁽²²⁰⁾; (9) Li⁽¹⁷⁵⁾; (10) Breitholtz e Bengtsson⁽²²¹⁾; (11) Marcial et al.⁽²²²⁾; (12) Pascoe et al.⁽²²³⁾; (13) Woo et al.⁽²²⁴⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 50 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfadimetoxina a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (2) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (3) Eguchi et al.⁽²²⁷⁾; (4) Migliore et al.⁽²²⁸⁾; (5) Huang et al.⁽²²⁹⁾; (6) Park e Choi⁽²³⁰⁾; (7) Bona et al.⁽²³¹⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 51 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfatiazol a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (2) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (3) Jung et al.⁽²³²⁾; (4) Ji et al.⁽²³³⁾; (5) Migliore et al.⁽²²⁸⁾.

Fonte: Autoria própria.

Figura 52 - Curva de distribuição da sensibilidade das espécies (SSD) para o composto sulfametazina a partir de dados de organismos de diferentes grupos taxonômicos publicados na literatura. (1) Brain et al.⁽²²⁶⁾; (2) Bialk-Bielinska et al.⁽²²⁵⁾; (3) YANG et al.⁽²³⁴⁾; (4) Park e Choi⁽²³⁰⁾; (5) Kim et al.⁽²⁰¹⁾.

Fonte: Autoria própria.

A curva SSD para o fármaco naproxeno indicou que a espécie mais sensível a este composto foi o cnidário *Hydra vulgaris* e a mais resistente foi a alga *Desmodesmus subspicatus*. Porém, nota-se que dentro de um mesmo grupo há

espécies mais e menos sensíveis fazendo com que ocorram variações na distribuição da curva SSD em relação aos grupos. Por exemplo, o cladóceros *Daphnia longispina* é mais sensível que o cladóceros *Daphnia magna*. De forma geral, a ordem decrescente de sensibilidade das espécies por grupo foi: cnidário > platelminto > macrófita > protozoário > anfíbio > rotífero > cladóceros > anostraca > peixe > cladóceros > alga.

Como mencionado anteriormente, os efeitos agudos (por exemplo, mortalidade e imobilidade) causados pelo naproxeno não são tão relevantes, mas os efeitos crônicos devem ser considerados. De acordo com a curva SSD, a *Daphnia magna* é a segunda espécie mais resistente ao naproxeno. Porém, estudos têm relatado que a exposição de *Daphnia magna* ao fármaco naproxeno em concentrações subletais, tais como $18 \mu\text{g L}^{-1}$, ocasionam alterações em marcadores bioquímicos e danos ao DNA⁽²³⁵⁾. No estudo da ocorrência de fármacos desenvolvido neste estudo foi quantificado naproxeno em concentração de até $0,22 \mu\text{g L}^{-1}$ em rios da cidade de São Carlos. Essas concentrações são preocupantes, visto que este composto pode causar efeitos tóxicos crônicos às espécies presentes nos ambientes aquáticos e podem levar à morte celular ou até mesmo a morte do organismo, devido aos danos no DNA.

A curva SSD para o diclofenaco indicou que a alga *Dunaliella tertiolecta* é a mais sensível a esse composto, enquanto que os peixes *Danio rerio* na fase juvenil são mais tolerantes. As espécies de um mesmo grupo expostas à diclofenaco possuem sensibilidades distintas, assim como observado para o naproxeno. Por exemplo, as algas *Dunaliella tertiolecta* e *Chlorella fusca* var. *vacuolata* são mais sensíveis ao diclofenaco que a alga *Skeletonema costatum* e esta é mais sensível que as algas *Pseudokirchneriella subcapitata* e *Cyclotella meneghiniana*. A exposição ao diclofenaco em baixas concentrações pode causar tanto efeitos tóxicos agudos quanto crônicos. O diclofenaco em termos de efeito agudo é capaz de afetar a densidade celular (crescimento) da alga *Dunaliella tertiolecta* na concentração (EC50) de $186 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽¹⁸⁰⁾. Em termos de toxicidade crônica, testes realizados por Lee et al.⁽¹⁸⁸⁾ mostraram que a exposição do peixe *Oryzias latipes* por três meses ao diclofenaco (concentração variando de $0,001 - 10 \text{ mg L}^{-1}$) resultou em diminuição significativa no sucesso de eclosão dos ovos. Segundo o estudo supracitado, a exposição de peixes *Oryzias latipes* ao diclofenaco influenciou a fertilidade da segunda geração de peixes *Oryzias latipes*, havendo uma redução na fertilidade da prole de 97,9% para 55%.

Apesar da concentração de maior efeito (10 mg L^{-1}) não ser encontrada no ambiente, a bioacumulação do diclofenaco nos peixes pode afetar a reprodução e os efeitos devem ser estudados.

Zanuri et al.⁽²³⁶⁾ também indicaram que o diclofenaco afeta a reprodução de invertebrados marinhos como *Asterias rubens*, através da redução da motilidade (expostos por 20 min ou mais em concentrações $\geq 1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$) e da diminuição na velocidade de natação (a partir da concentração de $0,1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$). Essas concentrações podem ser encontradas no ambiente aquático, ressaltando-se, assim, a necessidade de legislação que controle a entrada desse composto no ambiente aquático.

Segundo a curva SSD, a espécie mais sensível ao paracetamol foi o protozoário *Vorticella convallaria* e a espécie mais resistente foi o peixe *Pimephales promelas*. Assim como para o naproxeno e para o diclofenaco, o paracetamol também causa efeitos distintos em espécies de um mesmo grupo. Existem muitos estudos sobre os efeitos do paracetamol em organismos aquáticos, sendo, assim, possível a obtenção de uma curva SSD com grande variedade de grupos e de espécies. Todos os estudos indicam que a probabilidade de o paracetamol apresentar toxicidade aguda em espécies aquáticas é baixa. De Oliveira et al.⁽²³⁷⁾, por exemplo, determinaram que a toxicidade aguda do paracetamol em *Daphnia Magna* é de $2831 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Porém, os efeitos crônicos devem ser considerados. David e Pancharatna⁽²³⁸⁾ relataram que na concentração de $10 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ foi observada má formação da cauda de *Danio rerio* e nas concentrações de 10, 50 e $100 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ houve diminuição dos movimentos e da resposta a estímulos externos em relação ao controle. Além disso, o paracetamol interferiu no desenvolvimento embrionário normal, no crescimento e na sobrevivência das larvas de *Danio rerio*. As concentrações nominais utilizadas nos testes pelos autores supracitados são ambientalmente relevantes. O resultado da avaliação da ocorrência de contaminantes emergentes nas águas do Rio Monjolinho e seus tributários indicou a presença de paracetamol em concentrações máxima igual a $0,58 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Apesar dessa concentração ser menor que a concentração capaz de ocasionar efeitos crônicos, ela ainda é preocupante devido a entrada contínua desses compostos no ambiente aquático.

Para o metilparabeno, a curva SSD indicou como espécie mais sensível a bactéria *Vibrio fischeri* e a mais tolerante o protozoário *Tetrahymena pyriformis*. Não foi verificada uma separação nítida por grupos em relação a sensibilidade das espécies. Os efeitos tóxicos relacionados à exposição ao metilparabeno podem ser

agudos ou crônicos e as concentrações que podem ocasionar toxicidade aos organismos aquáticos são ambientalmente relevantes. Em relação à toxicidade aguda, Dambal et al.⁽²³⁹⁾ relataram que a concentração de $65 \mu\text{g L}^{-1}$ é letal (*Lethal Concentration*, LC50) para os embriões de *Danio rerio*. Em relação aos efeitos crônicos, Yamamoto et al.⁽²⁰⁹⁾ relataram indução de vitelogenina em *Oryzias latipes* machos expostos a $630 \mu\text{g L}^{-1}$ de metilparabeno e NOEC de $21 \mu\text{g L}^{-1}$ em alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Ressalta-se que no estudo desenvolvido no Rio Monjolinho e seus tributários foi quantificado metilparabeno na concentração de $0,30 \mu\text{g L}^{-1}$, o que é alarmante visto que o metilparabeno tem sido apontado como um potencial desregulador endócrino.

A curva SSD para o estradiol mostrou que a espécie mais sensível a este composto foi o invertebrado *Strongylocentrotus purpuratus* e a espécie mais resistente foi o peixe *Oryzias javanicus*. Dentro de um mesmo grupo foi possível verificar sensibilidades diferentes dependendo da espécie. O crustáceo *Tigriopus japonicus*, por exemplo, é 76 vezes mais resistente ao metilparabeno do que o crustáceo *Eurytemora affinis*. Então, assim como para os demais compostos não houve separação por grupos na curva de sensibilidade. Para o estradiol, deve-se considerar a toxicidade aguda e crônica, visto que nos dois casos as concentrações que causaram efeitos foram baixas. Em relação aos efeitos agudos, o hormônio 17β - estradiol afetou o desenvolvimento embrionário de ouriços do mar *Strongylocentrotus purpuratus* e *Lytechinus anamesus*, na concentração de $14,2 \mu\text{g L}^{-1}$, sendo o estágio blástula o mais sensível para essas espécies⁽²¹³⁾. Em relação aos efeitos crônicos, a exposição de peixes machos *Pimephales promelas* a 17β -estradiol resultaram em níveis elevados de vitelogenina no plasma e inibição do crescimento testicular, em concentrações ambientalmente relevantes, tais como $0,1$ e $1 \mu\text{g L}^{-1}$ ⁽²⁴⁰⁾. Assim como o metilparabeno, o 17β -estradiol também é um desregulador endócrino e altera as funções do sistema endócrino. Esses compostos são responsáveis, por exemplo, pela feminização de peixes machos e por problemas no sistema reprodutivo de vários organismos⁽²⁴¹⁾.

Na análise das curvas SSD para as sulfonamidas em estudo, verificou-se um comportamento similar, onde as espécies mais sensíveis foram as macrófitas *Lemna gibba* ou *Lemna minor* e uma das espécies mais resistentes foram os cladóceros, como a *Daphnia magna*. De forma resumida, o padrão de sensibilidade das sulfonamidas seguiu a ordem decrescente a seguir: macrófitas > algas > cladóceros.

Poucos estudos sobre os efeitos agudos e crônicos são encontrados na literatura sobre as sulfonamidas. Então, pode ser que esses compostos apresentem toxicidade aguda e crônica em espécies que ainda não foram estudadas e que são mais sensíveis a esses compostos em concentração ambientalmente relevante. Com relação a toxicidade da sulfadimetoxina, este composto pode causar efeitos aos organismos em baixa concentração. A sulfadimetoxina na concentração de $20 \mu\text{g L}^{-1}$ foi altamente fitotóxica para a macrófita *Lenma minnor*⁽²²⁵⁾. Alguns trabalhos também relataram efeitos crônicos ocasionados pelas sulfonamidas. Park e Kwak⁽²⁴²⁾ mostraram em seu estudo que a estabilidade da proteína ribossomal S3 (RpS3) foi perturbada após exposição prolongada de *Chironomus riparius* na concentração de $100 \mu\text{g L}^{-1}$ de sulfatiazol. Essa proteína possui várias funções, tais como: maturação dos processos de tradução, reparo do DNA, apoptose e resposta imune inata à infecção bacteriana. Esses resultados indicam que a presença de sulfatiazol no ambiente aquático pode afetar o desenvolvimento celular dos organismos. Brain et al.⁽²²⁶⁾ estudaram o efeito de antibióticos (7 dias de exposição) em *Lenma gibba* e verificaram que o crescimento dessa macrófita aquática foi afetado pela presença de sulfadimetoxina e sulfametazina, sendo esta última menos fitotóxica que a primeira. Os valores de EC25 em relação ao peso seco foram de $120 \mu\text{g L}^{-1}$ e $697 \mu\text{g L}^{-1}$ para sulfadimetoxina e sulfametazina, respectivamente. As sulfonamidas atuam inibindo a síntese de folato em algas verdes. A alta sensibilidade das algas às sulfonamidas é preocupante, visto que as algas constituem a base dos ecossistemas aquáticos, podendo, assim, afetar todo o ecossistema, impactando as cadeias alimentares⁽²²⁵⁾.

A explanação de todos esses efeitos e os resultados de sensibilidade das espécies revelam a importância do desenvolvimento de estudos sobre esses compostos no ambiente, principalmente daqueles que envolvem experimentos de toxicidade utilizando misturas de substâncias, visto que neste caso os efeitos em organismos são pouco conhecidos.

4 CONCLUSÃO

O método de extração em fase sólida mostrou-se adequado para a análise de fármacos e metilparabeno, além de preciso e exato em todos os níveis de concentrações analisadas.

O método cromatográfico (LC-ESI-QqTOF/MS) validado neste trabalho apresentou baixos limites de detecção e de quantificação, o que foi resultado da combinação do método cromatográfico com a SPE. O analisador QqTOF possibilitou a obtenção de massas com elevada exatidão e permitiu a identificação inequívoca dos analitos estudados, o que em análises ambientais é promissor.

A análise dos parâmetros físicos e químicos possibilitou a verificação da qualidade da água superficial e a caracterização dos corpos aquáticos estudados. Algumas variáveis do Rio Itapecuru (MA) e do Rio Monjolinho e seus tributários (SP) não estavam em conformidade com os valores referentes ao enquadramento estabelecido pela Resolução CONAMA. Estes rios são os mais impactados pela ação antrópica.

A ocorrência de fármacos e metilparabeno foi investigada nas amostras de água dos rios estudados. Altas concentrações de metilparabeno, paracetamol e naproxeno foram encontradas nas amostras coletas na cidade de São Carlos. Os córregos da Água Quente e do Gregório destacam-se por apresentarem as concentrações máximas desses compostos. Em contrapartida, no Rio Itapecuru só foi possível a detecção de metilparabeno e no Rio Mogi Guaçu só foi detectado metilparabeno e naproxeno. Esse resultado pode estar relacionado à vazão e a população contribuinte, visto que o rio Monjolinho e seus tributários possuem uma vazão menor que os rios Itapecuru e Mogi Guaçu e, por isso, os analitos estão mais concentrados que nos outros rios. Os processos de atenuação natural dos compostos presentes nos rios e o padrão de consumo em cada região, também podem ter influenciado os resultados. A compreensão da dinâmica desses contaminantes no ambiente aquático torna-se complexa devido as variáveis que devem ser consideradas.

A análise de componentes principais separou e distribuiu as amostras de água superficial de acordo com as variáveis: concentração de PPCPs e parâmetros físicos e químicos. As amostras mais impactadas pela ação antrópica foram separadas das

demais amostras, assim como as amostras dos estados de São Paulo e Maranhão. As amostras do Rio Itapecuru (MA) separaram-se das demais por apresentarem maiores valores de temperatura e pH, enquanto que as do Rio Mogi Guaçu separaram-se devido aos altos valores de OD. Já algumas amostras de córregos da cidade de São Carlos apresentaram altas concentrações de PPCPs, o que também ocasionou a distanciamento dessas amostras. A concentração de oxigênio dissolvido (OD) e de carbono orgânico total (TOC) foi altamente correlacionada com a concentração de PPCPs encontradas nas amostras: quanto menor o OD e maior o TOC, maior a concentração de PPCPs nas amostras de água superficial. A distribuição das amostras em grupos distintos foi, portanto, resultado dos níveis de contaminação dos rios e das variações espaço-temporal.

As concentrações de fármacos e metilparabeno quantificadas nos rios estudados são preocupantes devido à possibilidade de bioacumulação de alguns desses compostos em organismos aquáticos e devido à entrada constante dos mesmos no ambiente aquático.

Os resultados deste trabalho podem contribuir com as discussões a respeito da criação de legislações que possam garantir a manutenção da qualidade das águas de rios e a preservação das espécies aquáticas.

REFERÊNCIAS

- 1 NÖDLER, K.; LICHA, T.; FISCHER, S.; WAGNER, B.; SAUTER, M. A case study on the correlation of micro-contaminants and potassium in the Leine River (Germany). **Applied Geochemistry**, v. 26, n. 12, p. 2172-2180, 2011.
- 2 DEBLONDE, T.; COSSU-LEGUILLE, C.; HARTEMANN, P. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 214, n. 6, p. 442-8, 2011.
- 3 VALSECCHI, S.; POLESELLO, S.; MAZZONI, M.; RUSCONI, M.; PETROVIC, M. On-line sample extraction and purification for the LC–MS determination of emerging contaminants in environmental samples. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 8, p. 27-37, 2015.
- 4 CAMPANHA, M. B.; AWAN, A. T.; DE SOUSA, D. N.; GROSSELI, G. M.; MOZETO, A. A.; FADINI, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of Sao Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936-47, 2015.
- 5 GLOBAL WATER RESEARCH COALITION (GWRC). **Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle**. United Kingdom, 2008. 23 p.
- 6 GLOBAL WATER RESEARCH COALITION (GWRC). **Pharmaceuticals and personal care products in the water cycle: an international review**. United Kingdom, 2004. 36 p.
- 7 CALIMAN, F. A.; GAVRILESCU, M. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment - a review. **CLEAN - Soil, Air, Water**, v. 37, n. 4-5, p. 277-303, 2009.
- 8 POMATI, F.; ORLANDI, C.; CLERICI, M.; LUCIANI, F.; ZUCCATO, E. Effects and interactions in an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals. **Toxicological Sciences**, v. 102, n. 1, p. 129-37, 2008.
- 9 ARPIN-PONT, L.; BUENO, M. J.; GOMEZ, E.; FENET, H. Occurrence of PPCPs in the marine environment: a review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 6, p. 4978-91, 2016.
- 10 FERNANDEZ, C.; GONZALEZ-DONCEL, M.; PRO, J.; CARBONELL, G.; TARAZONA, J. V. Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo River system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization. **Science of the Total Environment**, v. 408, n. 3, p. 543-51, 2010.

- 11 CAMACHO-MUNOZ, D.; MARTIN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. An affordable method for the simultaneous determination of the most studied pharmaceutical compounds as wastewater and surface water pollutants. **Journal of Separation Science**, v. 32, n. 18, p. 3064-73, 2009.
- 12 GINEBREDÀ, A.; MUNOZ, I.; DE ALDA, M. L.; BRIX, R.; LOPEZ-DOVAL, J.; BARCELO, D. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). **Environment International**, v. 36, n. 2, p. 153-62, 2010.
- 13 DARBRE, P. D.; ALJARRAH, A.; MILLER, W. R.; COLDHAM, N. G.; SAUER, M. J.; POPE, G. S. Concentrations of parabens in human breast tumours. **Journal of Applied Toxicology**, v. 24, n. 1, p. 5-13, 2004.
- 14 JAKIMSKA, A.; KOT-WASIK, A.; NAMIESNIK, J. The current state-of-the-art in the determination of pharmaceutical residues in environmental matrices using hyphenated techniques. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 277-98, 2014.
- 15 SUI, Q.; CAO, X.; LU, S.; ZHAO, W.; QIU, Z.; YU, G. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. **Emerging Contaminants**, v. 1, n. 1, p. 14-24, 2015.
- 16 BUENO, M. J. M.; AGÜERA, A.; GÓMEZ, M. J.; HERNANDO, M. D.; GARCÍA-REYES, J. F.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 24, p. 9372-9384, 2007.
- 17 ALBERO, B.; PEREZ, R. A.; SANCHEZ-BRUNETE, C.; TADEO, J. L. Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain). **Journal of Hazardous Materials**, v. 239-240, n. 1, p. 48-55, 2012.
- 18 MOLINS-DELGADO, D.; DIAZ-CRUZ, M. S.; BARCELO, D. Ecological risk assessment associated to the removal of endocrine-disrupting parabens and benzophenone-4 in wastewater treatment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 310, n. 0, p. 143-51, 2016.
- 19 GROS, M.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. **Talanta**, v. 70, n. 4, p. 678-90, 2006.
- 20 AFONSO-OLIVARES, C.; TORRES-PADRON, M. E.; SOSA-FERRERA, Z.; SANTANA-RODRIGUEZ, J. J. Assessment of the presence of pharmaceutical compounds in seawater samples from coastal area of Gran Canaria Island (Spain). **Antibiotics (Basel)**, v. 2, n. 2, p. 274-87, 2013.

- 21 WU, J.; QIAN, X.; YANG, Z.; ZHANG, L. Study on the matrix effect in the determination of selected pharmaceutical residues in seawater by solid-phase extraction and ultra-high-performance liquid chromatography-electrospray ionization low-energy collision-induced dissociation tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 9, p. 1471-5, 2010.
- 22 OLIVEIRA, R. V.; DA SILVA, B. F. Analisadores de massas de alta resolução. In: CASS, Q. B.; CASSIANO, N (Ed.). **Cromatografia líquida: novas tendências e aplicações**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 94-125.
- 23 MACHADO, K. C.; GRASSI, M. T.; VIDAL, C.; PESCARA, I. C.; JARDIM, W. F.; FERNANDES, A. N.; SODRE, F. F.; ALMEIDA, F. V.; SANTANA, J. S.; CANELA, M. C.; NUNES, C. R. O.; BICHINHO, K. M.; SEVERO, F. J. R. 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.
- 24 LOPES, V. S. A.; RIENTE, R. R.; DA SILVA, A. A.; TORQUILHO, D. F.; CARREIRA, R. D. S.; MARQUES, M. R. D. C. Development of a solid-phase extraction system modified for preconcentration of emerging contaminants in large sample volumes from rivers of the lagoon system in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Marine Pollution Bulletin**, v. 110, p. 572-577, 2016.
- 25 GALINARO, C. A.; PEREIRA, F. M.; VIEIRA, E. M. Determination of parabens in surface water from Mogi Guaçu River (São Paulo, Brazil) using dispersive liquid-liquid microextraction based on low density solvent and LC-DAD. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 11, p. 2205-2213, 2015.
- 26 THOMAS, K. V.; DA SILVA, F. M. A.; LANGFORD, K. H.; DE SOUZA, A. D. L.; NIZZETO, L.; WAICHMAN, A. V. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **JAWRA Journal of the American Water Resources Association**, v. 50, n. 2, p. 302-308, 2014.
- 27 DE SOUSA, D. N.; MOZETO, A. A.; CARNEIRO, R. L.; FADINI, P. S. Electrical conductivity and emerging contaminant as markers of surface freshwater contamination by wastewater. **Science of the Total Environment**, v. 484, p. 19-26, 2014.
- 28 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**, v. 22, n. 8, p. 1452-1462, 2011.
- 29 SODRÉ, F. F.; PESCARA, I. C.; MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Assessing selected estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Microchemical Journal**, v. 96, n. 1, p. 92-98, 2010.
- 30 SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Occurrence of emerging contaminants in brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 206, n. 1-4, p. 57-67, 2009.

- 31 KUSTER, M.; AZEVEDO, D. A.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; AQUINO NETO, F. R.; BARCELO, D. Analysis of phytoestrogens, progestogens and estrogens in environmental waters from Rio de Janeiro (Brazil). **Environment International** v. 35, n. 7, p. 997-1003, 2009.
- 32 MOREIRA, D. S.; AQUINO, S. F.; AFONSO, R. J.; SANTOS, E. P.; DE PADUA, V. L. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. **Environmental Technology**, v. 30, n. 10, p. 1041-9, 2009.
- 33 VERBINNEN, R. T. **Avaliação da atividade estrogênica das águas do rio Itapecuru no município de Bacabeira-MA** 2014. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo São Carlos, 2014.
- 34 SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO (SNIS). **Diagnósticos de serviço de água e esgoto**. 2015. Disponível em: < <http://www.snis.gov.br/diagnostico-agua-e-esgotos> >. Acesso em: 24 set. 2017.
- 35 COMITÊ DA BACIA HIDROGRÁFICA DO RIO MOGI GUAÇU (CBH-MOGI). **Relatório de situação dos recursos hídricos**. 2017 (ano base 2016). São Paulo, 2017.125 p.
- 36 MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; MOREIRA, J. C. M. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, n. 8, p. 845-850, 1999.
- 37 EBELE, A. J.; ABDALLAH, M. A.-E.; HARRAD, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants**, v. 3, n. 1, p. 1-16, 2017.
- 38 GUMBI, B. P.; MOODLEY, B.; BIRUNGI, G.; NDUNGU, P. G. Detection and quantification of acidic drug residues in South African surface water using gas chromatography-mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 168, p. 1042-1050, 2017.
- 39 DA SILVA, B. F.; JELIC, A.; LOPEZ-SERNA, R.; MOZETO, A. A.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. **Chemosphere**, v. 85, n. 8, p. 1331-9, 2011.
- 40 YANG, Y.; OK, Y. S.; KIM, K. H.; KWON, E. E.; TSANG, Y. F. 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.
- 41 PINTO, E. A. **Impacte ambiental dos medicamentos**. 2011. 79 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

- 42 RIVERA-UTRILLA, J.; SANCHEZ-POLO, M.; FERRO-GARCIA, M. A.; PRADOS-JOYA, G.; OCAMPO-PEREZ, R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. **Chemosphere**, v. 93, n. 7, p. 1268-87, 2013.
- 43 HAMAN, C.; DAUCHY, X.; ROSIN, C.; MUNOZ, J. F. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. **Water Research**, v. 68, p. 1-11, 2015.
- 44 DAHANE, S.; GIL GARCIA, M. D.; MARTINEZ BUENO, M. J.; UCLES MORENO, A.; MARTINEZ GALERA, M.; DERDOUR, A. Determination of drugs in river and wastewaters using solid-phase extraction by packed multi-walled carbon nanotubes and liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1297, p. 17-28, 2013.
- 45 PETROVIC, M.; GROS, M.; BARCELO, D. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1124, n. 1-2, p. 68-81, 2006.
- 46 SUBEDI, B.; BALAKRISHNA, K.; JOSHUA, D. I.; KANNAN, K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products including psychoactives, antihypertensives, and antibiotics in two sewage treatment plants in southern India. **Chemosphere**, v. 167, p. 429-437, 2017.
- 47 TERNES, T. A.; ANDERSEN, H.; GILBERG, D.; BONERZ, M. Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS. **Analytical Chemistry**, v. 74, n. 14, p. 3498–3504, 2002.
- 48 MARTIN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Multi-residue method for the analysis of pharmaceutical compounds in sewage sludge, compost and sediments by sonication-assisted extraction and LC determination. **Journal of Separation Science**, v. 33, n. 12, p. 1760-6, 2010.
- 49 CARDOSO, O.; PORCHER, J. M.; SANCHEZ, W. Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge. **Chemosphere**, v. 115, p. 20-30, 2014.
- 50 LINDSEY, M. E.; MEYER, M.; THURMAN, E. M. Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. **Analytical Chemistry** v. 73, n. 19, p. 4640–4646, 2001.
- 51 GARCIA-GALAN, M. J.; DIAZ-CRUZ, S.; BARCELO, D. Multiresidue trace analysis of sulfonamide antibiotics and their metabolites in soils and sewage sludge by pressurized liquid extraction followed by liquid chromatography-electrospray-quadrupole linear ion trap mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1275, p. 32-40, 2013.

- 52 GONZÁLEZ-MARIÑO, I.; QUINTANA, J. B.; RODRIGUEZ, I.; CELA, R. Simultaneous determination of parabens, triclosan and triclocarban in water by liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 23, n. 12, p. 1756-66, 2009.
- 53 BLEDZKA, D.; GROMADZINSKA, J.; WASOWICZ, W. Parabens. From environmental studies to human health. **Environment International**, v. 67, p. 27-42, 2014.
- 54 BUCHBERGER, W. W. Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 4, p. 603-18, 2011.
- 55 GONZÁLEZ-MARIÑO, I.; QUINTANA, J. B.; RODRIGUEZ, I.; CELA, R. Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). **Water Research**, v. 45, n. 20, p. 6770-80, 2011.
- 56 JONKERS, N.; SOUSA, A.; GALANTE-OLIVEIRA, S.; BARROSO, C. M.; KOHLER, H. P.; GIGER, W. Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 17, n. 4, p. 834-43, 2010.
- 57 NUNEZ, L.; TADEO, J. L.; GARCIA-VALCARCEL, A. I.; TURIEL, E. Determination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1214, n. 1-2, p. 178-82, 2008.
- 58 DURAN-ALVAREZ, J. C.; PRADO, B.; GONZALEZ, D.; SANCHEZ, Y.; JIMENEZ-CISNEROS, B. Environmental fate of naproxen, carbamazepine and triclosan in wastewater, surface water and wastewater irrigated soil - Results of laboratory scale experiments. **Science of the Total Environment**, v. 538, p. 350-62, 2015.
- 59 YAMAMOTO, H.; NAKAMURA, Y.; MORIGUCHI, S.; NAKAMURA, Y.; HONDA, Y.; TAMURA, I.; HIRATA, Y.; HAYASHI, A.; SEKIZAWA, J. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. **Water Research**, v. 43, n. 2, p. 351-62, 2009.
- 60 ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). **Endocrine disruptor screening program, universe of chemicals for potential endocrine disruptor screening and testing**. Washington, 2012. 176 p.
- 61 BUENO, M. J.; GOMEZ, M. J.; HERRERA, S.; HERNANDO, M. D.; AGUERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R. Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: two years pilot survey monitoring. **Environmental Pollution**, v. 164, p. 267-73, 2012.

- 62 LOPEZ-SERNA, R.; JURADO, A.; VAZQUEZ-SUNE, E.; CARRERA, J.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. **Environmental Pollution**, v. 174, p. 305-15, 2013.
- 63 ROGERS, H. R. Sources, behaviour and fate of organic contaminants during sewage treatment and in sewage sludges **The Science of the Total Environment** v. 185, n. 1, p. 3-26 1996.
- 64 MARTINEZ-HERNANDEZ, V.; MEFFE, R.; HERRERA, S.; ARRANZ, E.; DE BUSTAMANTE, I. Sorption/desorption of non-hydrophobic and ionisable pharmaceutical and personal care products from reclaimed water onto/from a natural sediment. **Science of The Total Environment**, v. 472, p. 273-81, 2014.
- 65 MAROTTA, R.; SPASIANO, D.; DI SOMMA, I.; ANDREOZZI, R. Photodegradation of naproxen and its photoproducts in aqueous solution at 254 nm: a kinetic investigation. **Water Research**, v. 47, n. 1, p. 373-83, 2013.
- 66 GRENNI, P.; PATROLECCO, L.; ADEMOLLO, N.; TOLOMEI, A.; CARACCILOLO, A. B. Degradation of gemfibrozil and naproxen in a river water ecosystem. **Microchemical Journal**, v. 107, p. 158-164, 2013.
- 67 SCHEYTT, T.; MERSMANN, P.; LINDSTADT, R.; HEBERER, T. Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. **Chemosphere**, v. 60, n. 2, p. 245-53, 2005.
- 68 PERON, K. A. **Validação da metodologia analítica para a determinação do diclofenaco sódico em amostras de esgoto da estação de tratamento da cidade de Araraquara-SP**. 2007. 77 f. Dissertação (Mestre em Ciências) - Instituto de Química de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.
- 69 ANDREOZZI, R.; RAFFAELE, M.; NICKLAS, P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. **Chemosphere**, v. 50, p. 1319–1330, 2003.
- 70 BUSER, H.-R.; POIGER, T.; MÜLLER, A. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake. **Environmental Science & Technology**, v. 32, n. 22, p. 3449-3456, 1998.
- 71 LIN, A. Y.; LIN, C. A.; TUNG, H. H.; CHARY, N. S. Potential for biodegradation and sorption of acetaminophen, caffeine, propranolol and acebutolol in lab-scale aqueous environments. **Journal of Hazardous Materials**, v. 183, n. 1-3, p. 242-50, 2010.
- 72 YING, G.-G.; KOOKANA, R. S.; RU, Y.-J. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. **Environment International**, v. 28, n. 6, p. 545–551, 2002.

73 HAMID, H.; ESKICIOGLU, C. Fate of estrogenic hormones in wastewater and sludge treatment: A review of properties and analytical detection techniques in sludge matrix. **Water Research**, v. 46, n. 18, p. 5813-33, 2012.

74 LAI, H. T.; WANG, T. S.; CHOU, C. C. Implication of light sources and microbial activities on degradation of sulfonamides in water and sediment from a marine shrimp pond. **Bioresource Technology**, v. 102, n. 8, p. 5017-23, 2011.

75 CUNHA, B. B. **Interações entre interferentes endócrinos e amostras de sedimento, turfa e espécies de plantas** 2012. 89 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

76 JÜRGENS, M. D.; HOLTHAUS, K. I. E.; JOHNSON, A. C.; SMITH, J. J. L.; HETHERIGE, M.; WILLIAMS, R. J. The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in english rivers. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 480–488, 2002.

77 ZHANG, Y.; ZHOU, J. L.; NING, B. Photodegradation of estrone and 17beta-estradiol in water. **Water Research**, v. 41, n. 1, p. 19-26, 2007.

78 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA): . **Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico: sulfonamidas** – conceito e classificação. Brasília, 2017. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas.htm >. Acesso em: 11 out. 2017.

79 ERRAYESS, S. A.; LAHCEN, A. A.; IDRISSE, L.; MARCOALDI, C.; CHIAVARINI, S.; AMINE, A. A sensitive method for the determination of Sulfonamides in seawater samples by Solid Phase Extraction and UV-Visible spectrophotometry. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 181, p. 276-285, 2017.

80 LEAL, R. M.; ALLEONI, L. R.; TORNISIELO, V. L.; REGITANO, J. B. Sorption of fluoroquinolones and sulfonamides in 13 Brazilian soils. **Chemosphere**, v. 92, n. 8, p. 979-85, 2013.

81 THIELE-BRUHN, S.; AUST, M. Effects of pig slurry on the sorption of sulfonamide antibiotics in soil. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 47, p. 31-39, 2004.

82 ZHONG, Z.; XU, J.; ZHANG, Y.; LI, L.; GUO, C.; HE, Y.; FAN, W.; ZHANG, B. Adsorption of sulfonamides on lake sediments. **Frontiers of Environmental Science & Engineering**, v. 7, n. 4, p. 518-525, 2013.

83 BIALK-BIELINSKA, A.; MASZKOWSKA, J.; MROZIK, W.; BIELAWSKA, A.; KOŁODZIEJSKA, M.; PALAVINSKAS, R.; STEPNOWSKI, P.; KUMIRSKA, J. Sulfadimethoxine and sulfaguanidine: their sorption potential on natural soils. **Chemosphere**, v. 86, n. 10, p. 1059-65, 2012.

- 84 ZHANG, Y.; XU, J.; ZHONG, Z.; GUO, C.; LI, L.; HE, Y.; FAN, W.; CHEN, Y. Degradation of sulfonamides antibiotics in lake water and sediment. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 4, p. 2372-80, 2013.
- 85 BOREEN, A. L.; ARNOLD, W. A.; MCNEILL, K. Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. **Environmental Science & Technology**, v. 38, n. 14, p. 3933–3940, 2004.
- 86 SONI, M. G.; CARABIN, I. G.; BURDOCK, G. A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 7, p. 985-1015, 2005.
- 87 SÁNCHEZ-MARTÍN, J.; BELTRÁN-HEREDIA, J.; DOMÍNGUEZ, J. R. Advanced photochemical degradation of emerging pollutants: methylparaben. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 224, n. 5, p. 12, 2013.
- 88 BELDEAN-GALEA, M. S.; COMAN, V.; THIEBAUT, D.; VIAL, J. Determination of four acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs in wastewater samples by dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet and high-performance liquid chromatography. **Journal of Separation Science**, v. 38, n. 4, p. 641-8, 2015.
- 89 FATTA, D.; ACHILLEOS, A.; NIKOLAOU, A.; MERIÇ, S. Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 515-533, 2007.
- 90 FERRER, I.; ZWEIGENBAUM, J. A.; THURMAN, E. M. Analysis of 70 Environmental Protection Agency priority pharmaceuticals in water by EPA Method 1694. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 36, p. 5674-86, 2010.
- 91 CHEN, J.; PYCKE, B. F. G.; BROWNAWELL, B. J.; KINNEY, C. A.; FURLONG, E. T.; KOLPIN, D. W.; HALDEN, R. U. Occurrence, temporal variation, and estrogenic burden of five parabens in sewage sludge collected across the United States. **Science of the Total Environment**, v. 593-594, p. 368-374, 2017.
- 92 KARTHIKRAJ, R.; VASU, A. K.; BALAKRISHNA, K.; SINHA, R. K.; KANNAN, K. Occurrence and fate of parabens and their metabolites in five sewage treatment plants in India. **Science of The Total Environment**, v. 593-594, p. 592-598, 2017.
- 93 LI, W.; GAO, L.; SHI, Y.; WANG, Y.; LIU, J.; CAI, Y. Spatial distribution, temporal variation and risks of parabens and their chlorinated derivatives in urban surface water in Beijing, China. **Science of The Total Environment**, v. 539, p. 262-270, 2016.
- 94 BUENO, M. J.; AGUERA, A.; HERNANDO, M. D.; GOMEZ, M. J.; FERNANDEZ-ALBA, A. R. Evaluation of various liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry operation modes applied to the analysis of organic pollutants in wastewaters. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 32, p. 5995-6002, 2009.

95 LOOS, R.; TAVAZZI, S.; PARACCHINI, B.; CANUTI, E.; WEISSTEINER, C. Analysis of polar organic contaminants in surface water of the northern Adriatic Sea by solid-phase extraction followed by ultrahigh-pressure liquid chromatography-QTRAP(R) MS using a hybrid triple-quadrupole linear ion trap instrument. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 18, p. 5875-85, 2013.

96 IBANEZ, M.; GUERRERO, C.; SANCHO, J. V.; HERNANDEZ, F. Screening of antibiotics in surface and wastewater samples by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 12, p. 2529-39, 2009.

97 PETROVIĆ, M.; HERNANDO, M. D.; DÍAZ-CRUZ, M. S.; BARCELÓ, D. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. **Journal of Chromatography A**, v. 1067, n. 1-2, p. 1-14, 2005.

98 SISMOTTO, M.; PASCHOAL, J. A. R.; REYES, F. G. R. Aspectos analíticos e regulatórios na determinação de resíduos de macrolídeos em alimentos de origem animal por cromatografia líquida associada à espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 36, n. 3, p. 449-461, 2013.

99 MAGNER, J.; FILIPOVIC, M.; ALSBERG, T. Application of a novel solid-phase-extraction sampler and ultra-performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for determination of pharmaceutical residues in surface sea water. **Chemosphere**, v. 80, n. 11, p. 1255-60, 2010.

100 FARRE, M.; GROS, M.; HERNANDEZ, B.; PETROVIC, M.; HANCOCK, P.; BARCELO, D. Analysis of biologically active compounds in water by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 22, n. 1, p. 41-51, 2008.

101 CARDOSO, J. D. O.; OLIVEIRA, R. V. LC-MS/MS: fundamentos, vantagens e problemas do acoplamento. In: CASS, Q. B.; CASSIANO, N (Ed.). **Cromatografia líquida: novas tendências e aplicações**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 58-88.

102 CONLEY, J. M.; SYMES, S. J.; KINDELBERGER, S. A.; RICHARDS, S. M. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of a broad mixture of pharmaceuticals in surface water. **Journal of Chromatography A**, v. 1185, n. 2, p. 206-15, 2008.

103 TAYLOR, P. J. Matrix effects: the Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 4, p. 328-34, 2005.

104 MARCHI, I.; RUDAZ, S.; SELMAN, M.; VEUTHEY, J. L. Evaluation of the influence of protein precipitation prior to on-line SPE-LC-API/MS procedures using multivariate data analysis. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 845, n. 2, p. 244-52, 2007.

105 RODRIGUES, K. L. T. **Desenvolvimento de metodologia analítica para determinação simultânea de microcontaminantes emergentes em águas superficiais por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas.** 2012. 158 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental – Área de Concentração: Meio Ambiente) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2012.

106 STOLKER, A. L.; NIESING, W.; FUCHS, R.; VREEKEN, R. J.; NIESSEN, W. M.; BRINKMAN, U. A. Liquid chromatography with triple-quadrupole and quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for the determination of micro-constituents - a comparison. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 378, n. 7, p. 1754-61, 2004.

107 CASTIGLIONI, S.; BAGNATI, R.; CALAMARI, D.; FANELLI, R.; ZUCCATO, E. A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters. **Journal of Chromatography A**, v. 1092, n. 2, p. 206-15, 2005.

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

109 BUSZEWSKI, B.; SZULTKA, M. Past, present, and future of solid phase extraction: a review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 42, n. 3, p. 198-213, 2012.

110 ARCHER, E.; PETRIE, B.; KASPRZYK-HORDERN, B.; WOLFAARDT, G. M. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. **Chemosphere**, v. 174, p. 437-446, 2017.

111 PEREIRA, A.; SILVA, L. J. G.; LARANJEIRO, C. S. M.; MEISEL, L. M.; LINO, C. M.; PENA, A. Human pharmaceuticals in Portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. **Science of The Total Environment**, v. 609, p. 1182-1191, 2017.

112 WATERS. **Oasis HLB cartridges and 96-well plates.** 2017. Disponível em: < <https://www.waters.com/webassets/cms/support/docs/715000109.pdf> >. Acesso em: 01 out. 2017.

113 INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Panorama: cidade de São Carlos (SP).** 2017. Disponível em: < <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-carlos/panorama> >. Acesso em: 02 out. 2017.

114 COOPERATIVA DE PESQUISAS TECNOLÓGICAS E INDUSTRIAIS (CPTI). **Relatório Técnico – nº 402/08.** 2017. Disponível em: < http://www.sigrh.sp.gov.br/public/uploads/documents/7354/c_revisao-do-plano-de-bacia-ugrhi-13.pdf >. Acesso em: 02 out. 2017.

- 115 COMITÊ DA BACIA HIDROGRÁFICA DO TIETÊ/JACARÉ (CBH-TJ). **Diagnóstico da situação atual dos recursos hídricos e estabelecimento de diretrizes técnicas para a elaboração do Plano da Bacia Hidrográfica do Tietê/Jacaré – Relatório Final**. 2017. Disponível em: < <http://www.sigrh.sp.gov.br/public/uploads/documents/6980/cap1a4pg1a17.pdf> >. Acesso em: 02 out. 2017.
- 116 NOVELLI, A. **Estudo limnológico e ecotoxicológico da água e sedimento do Rio Monjolinho - São Carlos (SP), com ênfase nas substâncias de referência cádmio e cobre**. 2005. 212 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Engenharia Ambiental) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2005.
- 117 COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (CETESB). **Qualidade das águas superficiais no estado de São Paulo**. 2015. São Paulo, 2016. 406 p. (Séries Relatórios).
- 118 CAMPAGNA, A. F. **Toxicidade dos sedimentos da Bacia Hidrográfica do Rio Monjolinho (São Carlos – SP): ênfase nas substâncias cobre, aldrin e heptacloro**. 2005. 268 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2005.
- 119 FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). **PIB dos municípios paulistas**. 2017. Disponível em: < http://www.seade.gov.br/produtos/midia/2017/07/PIB_2002_2014_FINAL_reduzido.pdf >. Acesso em: 02 out. 2017.
- 120 COMITÊ DA BACIA HIDROGRÁFICA DO TIETÊ/JACARÉ (CBH-TJ). **Relatório de situação dos recursos hídricos 2015**. 2014. Disponível em: < <http://pdea.teia.org.br/wp-content/uploads/2016/01/relatorio-de-situacao-2015-cbh-tj-final.pdf> >. Acesso em: 02 out. 2017.
- 121 PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO CARLOS (PMSC). **A cidade de São Carlos**. 2017. Disponível em: < <http://www.saocarlos.sp.gov.br/index.php/conheca-saocarlos/115268-a-cidade-de-sao-carlos.html> >. Acesso em: 10 out. 2017.
- 122 MESCHIATTI, A. J.; ARCIFA, M. S. A review on the fishfauna of Mogi-Guaçu River basin: a century of studies. **Acta Limnologica Brasiliensis** v. 21, n. 1, p. 135-159, 2009.
- 123 COMITÊ DA BACIA HIDROGRÁFICA DO RIO MOGI GUAÇU (CBH-MOGI). **Plano da Bacia Hidrográfica do Rio Mogi Guaçu 2016 - 2019**. São Paulo, 2015. 117 p.
- 124 MELETTI, P. C.; ROCHA, O.; MARTINEZ, C. B. D. R. Avaliação da degradação ambiental na Bacia do Rio Mogi-Guaçu por meio de testes de toxicidade com sedimentos e de análises histopatológicas em peixes. In: ESPINDOLA, E.L.G; BRIGANTE, J. **Limnologia Fluvial** - um estudo no Rio Mogi-Guaçu. São Carlos: RIMA, 2003. p. 148-180.

125 INSTITUTO DE PESQUISAS TECNOLÓGICAS DO ESTADO DE SÃO PAULO (IPT). **Subsídios ao plano de desenvolvimento e proteção ambiental da área de afloramento do sistema aquífero guarani no estado de São Paulo**. São Paulo, 2011. 102 p.

126 CLEARY, R. W. **Águas subterrâneas**. Tampa, 1989. Disponível em: < http://www.clean.com.br/Menu_Artigos/cleary.pdf >. Acesso em: 11 out. 2017.

127 INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Subsídios ao zoneamento ecológico-econômico da Bacia do Rio Itapecuru-MA**. Rio de Janeiro, 1998. 187 p.

128 MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Caderno da região hidrográfica atlântico nordeste ocidental**. Brasília, 2006. 128 p.

129 ALCÂNTARA, E. H. Caracterização da bacia hidrográfica do rio itapecuru, Maranhão - Brasil. **Caminhos de Geografia** v. 7, n. 11, p. 97-113, 2004.

130 FREITAS, C. **Rio Itapecuru, o rio da integração maranhense**. Disponível em: < <http://historiadecoroata.blogspot.com.br/2006/08/meio-ambiente.html> >. Acesso em: 16 out. 2017.

131 SERVIÇO AUTÔNOMO DE ÁGUA E ESGOTO (SAAE). **Caxias ganha moderno laboratório da estação de tratamento de esgoto da volta redonda**. 2017. Disponível em: < <http://saae.caxias.ma.gov.br/noticia/caxias-ganha-moderno-laboratorio-da-estacao-de-tratamento-de-esgoto-da-volta-redonda/> >. Acesso em: 03 out. 2017.

132 GOVERNO DO ESTADO DO MARANHÃO. **Maranhão obtém nova vitória contra Petrobras no caso da Refinaria Premium 1**. 2017. Disponível em: < <http://www.ma.gov.br/agenciadenoticias/desenvolvimento/meio-ambiente/maranhao-obtem-nova-vitoria-contra-petrobras-no-caso-da-refinaria-premium-1> >. Acesso em: 03 out. 2017.

133 AMORIM, D. G.; CAVALCANTE, P. R. S.; SOARES, L. S.; AMORIM, P. E. C. Enquadramento e avaliação do índice de qualidade da água dos igarapés Rabo de Porco e Precuá, localizados na área da Refinaria Premium I, município de Bacabeira (MA). **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 22, n. 2, p. 251-259, 2017.

134 ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS (AOAC) INTERNATIONAL. **AOAC requirements for single laboratory validation of chemical methods**. Gaithersburg, 2002. Disponível em: < https://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC_Docs/StandardsDevelopment/SLV_Guidelines_Dietary_Supplements.pdf >. Acesso em: 11 out. 2017.

135 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para validação de métodos analíticos. Resolução - RDC nº 166, de 25 de julho de 2017. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2017. 22 p.

- 136 BRASIL. Ministério da agricultura pecuária e abastecimento (MAPA). Secretaria de Defesa Agropecuária. **Manual de garantia da qualidade Analítica**. Brasília, 2011. 227 p.
- 137 INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA QUALIDADE E TECNOLOGIA (INMETRO). **Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos DOQ-CGCRE-008, revisão 04**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: < http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_04.pdf >. Acesso em: 11 out. 2017.
- 138 MATUSZEWSKI, B. K.; CONSTANZER, M. L.; CHAVEZ-ENG, C. M. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. **Analytical Chemistry**, v. 75, n. 13, p. 3019-3030, 2003.
- 139 COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL (CETESB). **Guia nacional de coleta e preservação de amostras: água, sedimento, comunidades aquáticas e efluentes líquidos**. Brasília, 2011. 327 p.
- 140 ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). **Method 1694: pharmaceuticals and personal care products in water, soil, sediment, and biosolids by HPLC/MS/MS**. Washington, 2007. 76 p.
- 141 MOITA NETO, J. M.; MOITA, G. C. Uma introdução à análise exploratória de dados multivariados. **Química Nova**, v. 21, n. 4, p. 467-469, 1998.
- 142 VAN VLAARDINGEN, P.; TRAAS, T.P.; WINTERSEN, A.M.; ALDENBERG, T. **A program to calculate hazardous concentrations and fraction affected, based on normally distributed toxicity data**. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2004. p.68. (RIVM Report No. 601501028/2004).
- 143 SANTOS-NETO, Á. J. Problemas com o formato dos picos em cromatografia líquida: Parte 2. **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 4, p. 55-61, 2009.
- 144 TRENHOLM, R. A.; VANDERFORD, B. J.; HOLADY, J. C.; REXING, D. J.; SNYDER, S. A. Broad range analysis of endocrine disruptors and pharmaceuticals using gas chromatography and liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 65, n. 11, p. 1990-8, 2006.
- 145 KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1161, n. 1-2, p. 132-45, 2007.
- 146 K'OREJE K, O.; DEMEESTERE, K.; DE WISPELAERE, P.; VERGEYNST, L.; DEWULF, J.; VAN LANGENHOVE, H. From multi-residue screening to target analysis of pharmaceuticals in water: development of a new approach based on magnetic sector mass spectrometry and application in the Nairobi River basin, Kenya. **Science of The Total Environment**, v. 437, p. 153-64, 2012.

147 PENG, X.; YU, Y.; TANG, C.; TAN, J.; HUANG, Q.; WANG, Z. Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. **Science of The Total Environment**, v. 397, n. 1-3, p. 158-66, 2008.

148 HILTON, M. J.; THOMAS, K. V. Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1015, n. 1-2, p. 129-141, 2003.

149 FEITOSA, A. C.; ALMEIDA, E. P. A degradação ambiental do Rio Itapecuru na sede do município de Codó. **Cadernos de Pesquisas** v. 13, n. 1, p. 31-45, 2002.

150 PHENOMENEX. **TN-0023 strata™-x general method for the extraction of neutral compounds**. 2010. Disponível em: < http://phx.phenomenex.com/lib/tn75040410_l.pdf >. Acesso em: 03 set. 2017.

151 FERREIRA, T. C. R. **Identificação e pré-concentração dos produtos da fotodegradação de antimicrobianos**. 2014. 147 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.

152 KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 391, n. 4, p. 1293-308, 2008.

153 CHEMICALIZE. **Calculation: microspecies distribution vs pH**. 2017. Disponível em: < <https://chemicalize.com/> >. Acesso em: 17 out. 2017.

154 FERREIRA, C. S.; CUNHA-SANTINO, M. B. Monitoramento da qualidade da água do Rio Monjolinho: a limnologia como uma ferramenta para a gestão ambiental. **Revista de Estudos Ambientais**, v. 16, n. 1, p. 27-37, 2014.

155 OLIVEIRA, S. R. **Avaliação da qualidade da água e da carga de nutrientes do Córrego do Cancã, município de São Carlos - SP**. 2003. 162 f. Dissertação (Mestrado em Hidráulica e Saneamento) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.

156 FRACÁSIO, R. **Estudos limnológicos e ecotoxicológicos (laboratoriais e in situ), com ênfase na avaliação da toxicidade de metais e de pesticidas organoclorados em peixes (Danio rerio e Poecilia reticulata) – Sub-bacia do rio Monjolinho**. 2006. 184 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

157 TUNDISI, J. G.; MATSUMURA-TUNDISI, T. M. Impactos potenciais das alterações do Código Florestal nos recursos hídricos. **Biota Neotropica** v. 10, n. 4, p. 67-76, 2010.

- 158 VIANA, S. M. **Riqueza e distribuição de macrófitas aquáticas no Rio Monjolinho e tributários (São Carlos, SP) e análise de sua relação com as variáveis físicas e químicas**. 2005. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Engenharia Ambiental) - Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, 2005.
- 159 BAIO, J. A. F. **Avaliação da contaminação nos principais corpos d'água do município de São Carlos/SP**. 2009. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.
- 160 BARRENHA, P. I. S. **Estudo de longa duração da distribuição espaço-temporal de nutrientes no rio do monjolinho, São Carlos – São Paulo**. 2015. 107 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- 161 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância e controle da qualidade da água para consumo humano**. Brasília, 2006. 212 p.
- 162 ESTEVES, F. D. A. **Fundamentos de limnologia**. Rio de Janeiro: Interciência, 2011. 826 p.
- 163 SOARES, L. S. **Planejamento ambiental integrado: subsídios para o desenvolvimento sustentável das sub-bacias hidrográficas do baixo curso do Rio Itapecuru, Maranhão**. 2016. 204 f. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.
- 164 VIEIRA, M. R. **Os principais parâmetros monitorados pelas sondas multiparâmetros são: pH, condutividade, temperatura, turbidez, clorofila ou cianobactérias e oxigênio dissolvido**. 2017. Disponível em: <
https://www.agsolve.com.br/news_upload/file/Parametros%20da%20Qualidade%20da%20Agua.pdf>. Acesso em: 20 set. 2017.
- 165 PESCARA, I. C. **Ocorrência e remoção de contaminantes emergentes por tratamentos convencionais de água e esgoto**. 2014. 167 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.
- 166 OSORIO, V.; MARCE, R.; PEREZ, S.; GINEBRED, A.; CORTINA, J. L.; BARCELO, D. Occurrence and modeling of pharmaceuticals on a sewage-impacted Mediterranean river and their dynamics under different hydrological conditions. **Science of The Total Environment**, v. 440, p. 3-13, 2012.
- 167 OSORIO, V.; PROIA, L.; RICART, M.; PEREZ, S.; GINEBRED, A.; CORTINA, J. L.; SABATER, S.; BARCELO, D. Hydrological variation modulates pharmaceutical levels and biofilm responses in a Mediterranean river. **Science of The Total Environment**, v. 472, p. 1052-61, 2014.
- 168 BENIJTS, T.; LAMBERT, W.; DE LEENHEER, A. Analysis of multiple endocrine disruptors in environmental waters via wide-spectrum solid-phase extraction and dual-polarity ionization LC-ION TRAP-MS/MS. **Analytical Chemistry**, v. 76, n. 3, p. 704–711, 2004.

169 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Casos de dengue no Brasil caem 90% em 2017.** 2017. Disponível em: < <http://combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/908-casos-de-dengue-no-brasil-caem-90-em-2017> >. Acesso em: 11 out. 2017.

170 PAIGA, P.; SANTOS, L. H.; RAMOS, S.; JORGE, S.; SILVA, J. G.; DELERUE-MATOS, C. Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. **Science of The Total Environment**, v. 573, p. 164-177, 2016.

171 DIETRICH, S.; PLOESSL, F.; BRACHER, F.; LAFORSCH, C. Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna*--a multigenerational study. **Chemosphere**, v. 79, n. 1, p. 60-6, 2010.

172 STANCOVA, V.; PLHALOVA, L.; BARTOSKOVA, M.; ZIVNA, D.; PROKES, M.; MARSALEK, P.; BLAHOVA, J.; SKORIC, M.; SVOBODOVA, Z. Effects of mixture of pharmaceuticals on early life stages of tench (*Tinca tinca*). **Biomed Research International**, v. 2014, p. 1-10, 2014.

173 ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; NARDELLI, A.; PARRELLA, A.; PREVITERA, L.; RUBINO, M. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. **Science of the Total Environment**, v. 348, n. 1-3, p. 93-101, 2005.

174 QUINN, B.; GAGNE, F.; BLAISE, C. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. **Science of the Total Environment**, v. 389, n. 2-3, p. 306-14, 2008.

175 LI, M.-H. Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 95, n. 7, p. 1157-1170, 2013.

176 CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. **Toxicology Letters**, v. 142, n. 3, p. 185-194, 2003.

177 EL-BASSAT, R. A.; TOULIABAH, H. E.; HARISA, G. I.; SAYEGH, F. A. Q. Aquatic toxicity of various pharmaceuticals on some isolated plankton species **International Journal of Medicine and Medical Sciences** v. 3, n. 6, p. 170-180, 2011.

178 MELVIN, S. D.; CAMERON, M. C.; LANCTOT, C. M. Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 77, n. 6, p. 337-45, 2014.

179 CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 59, n. 3, p. 309-315, 2004.

180 DELORENZO, M. E.; FLEMING, J. Individual and Mixture Effects of Selected Pharmaceuticals and Personal Care Products on the Marine Phytoplankton Species *Dunaliella tertiolecta*. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 54, n. 2, p. 203-210, 2007.

181 SCHMITT-JANSEN, M.; BARTELS, P.; ADLER, N.; ALTENBURGER, R. Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, n. 4, p. 1389-96, 2007.

182 CHEN, Y. H.; CHANG, C. Y.; WANG, Y. H.; WEN, C. C.; CHEN, Y. C.; HU, S. C.; YU, D. S.; CHEN, Y. H. Embryonic exposure to diclofenac disturbs actin organization and leads to myofibril misalignment. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 92, n. 2, p. 139-47, 2011.

183 SCHMIDT, W.; O'ROURKE, K.; HERNAN, R.; QUINN, B. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on the marine mussel (*Mytilus* spp.) and their comparison with standardized toxicity tests. **Marine Pollution Bulletin**, v. 62, n. 7, p. 1389-95, 2011.

184 FERRARI, B.; MONS, R.; VOLLAT, B.; FRAYSSE, B.; PAXÉUS, N.; GIUDICE, R. L.; POLLIO, A.; GARRIC, J. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 23, n. 5, p. 1344-1354, 2004.

185 MACHADO, K. D. S.; CASALI, M. P.; OLIVEIRA, D. M.; ISIQUE, W. D.; LEITE, M. A.; MINILLO, A. **Bioensaios de toxicidade aguda com fármacos: diclofenaco de sódio e paracetamol**. 2009. Disponível em: < <http://www.ambiente-augm.ufscar.br/uploads/A2-148.pdf> >. Acesso em: 13 out. 2017.

186 LANG, J.; KOHIDAI, L. Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. **Chemosphere**, v. 89, n. 5, p. 592-601, 2012.

187 CASTRO, F. J. D.; SANTOS, D. R. A. D.; BUONGERMINO, C. R. P.; CORTEZ, F. S.; PEREIRA, C. D. S.; CHOERI, R. B.; CESAR, A. Ecotoxicological assessment of four pharmaceuticals compounds through acute toxicity tests. **O Mundo da Saúde**, p. 51-55, 2014.

188 LEE, J.; JI, K.; LIM KHO, Y.; KIM, P.; CHOI, K. Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 74, n. 5, p. 1216-25, 2011.

189 PRASKOVA, E.; VOŠLÁROVA, E.; SIROKA, Z.; PLHALOVA, L.; MACOVA, S.; MARSALEK, P.; PISTEKOVA, V.; SVOBODOVA, Z. Assessment of diclofenac LC50 reference values in juvenile and embryonic stages of the zebrafish (*Danio rerio*). **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 14, n. 4, p., 2011.

- 190 TOULIABAH, H. E.; EL-BASSAT, R. A.; EL-SHIMY, A.; HARISA, G. I. Oxidative stress of plankton community and some isolated species during paracetamol toxicity test. **Journal of Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 13-23, 2008.
- 191 ANTUNES, S. C.; FREITAS, R.; FIGUEIRA, E.; GONCALVES, F.; NUNES, B. Biochemical effects of acetaminophen in aquatic species: edible clams *Venerupis decussata* and *Venerupis philippinarum*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 9, p. 6658-66, 2013.
- 192 CALLEJA, M. C.; PERSOONE, G.; GELADI, P. Comparative acute toxicity of the first 50 multicentre evaluation of in vitro cytotoxicity chemicals to aquatic non-vertebrates. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 26, p. 69-78, 1994.
- 193 KIM, P.; PARK, Y.; JI, K.; SEO, J.; LEE, S.; CHOI, K.; KHO, Y.; PARK, J.; CHOI, K. Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and potential mechanisms of endocrine disruption. **Chemosphere**, v. 89, n. 1, p. 10-8, 2012.
- 194 OLIVEIRA, L. L. D. **Biomarcadores enzimáticos e testes ecotoxicológicos na avaliação da toxicidade de fármacos em invertebrados aquáticos**. 2014. 279 f. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia Ambiental) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.
- 195 FORT, D. J.; RAYBURN, J. R.; BANTLE, J. A. Evaluation of acetaminophen-induced developmental toxicity using fetax. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 15, n. 4, p. 329-350 1992.
- 196 NALECZ-JAWECKI, G.; PERSOONE, G. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus* - comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h rapidtoxkit and the 24h thamnotoxkit microbiotests. **Environmental Science and Pollution Research - International**, v. 13, n. 1, p. 22-27, 2005.
- 197 NUNES, B.; ANTUNES, S. C.; SANTOS, J.; MARTINS, L.; CASTRO, B. B. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 107, p. 178-85, 2014.
- 198 HENSCHER, K.-P.; WENZEL, A.; DIEDRICH, M.; FLIEDNER, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. **Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals**, v. 25, p. 220-225, 1997.
- 199 MARTÍNEZ-GÓMEZ, D. A. **A survey of selected pharmaceuticals and personal care products in a binational river and their effects on a member of its zooplankton community, *Platyonus patulus* (rotifera)**. 2012. 113 f. Dissertation (Master of Science) - Graduate School, University of Texas at El Paso, Ann Arbor, 2012.

200 RHEE, J. S.; JEONG, C. B.; KIM, B. M.; LEE, J. S. P-glycoprotein (P-gp) in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*: molecular characterization and expression in response to pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 114-115, p. 104-18, 2012.

201 KIM, Y.; CHOI, K.; JUNG, J.; PARK, S.; KIM, P. G.; PARK, J. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. **Environment International**, v. 33, n. 3, p. 370-5, 2007.

202 BRODERIUS, S. J.; KAHL, M. D.; HOGLUND, M. D. Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 14, n. 9, p. 1591-1605, 1995.

203 TERASAKI, M.; MAKINO, M.; TATARAZAKO, N. Acute toxicity of parabens and their chlorinated by-products with *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* bioassays. **Journal of Applied Toxicology**, v. 29, n. 3, p. 242-7, 2009.

204 TERASAKI, M.; ABE, R.; MAKINO, M.; TATARAZAKO, N. Chronic toxicity of parabens and their chlorinated by-products in *Ceriodaphnia dubia*. **Environmental Toxicology**, v. 30, n. 6, p. 664-73, 2015.

205 DI POI, C.; COSTIL, K.; BOUCHART, V.; HALM-LEMEILLE, M. P. Toxicity assessment of five emerging pollutants, alone and in binary or ternary mixtures, towards three aquatic organisms. **Environmental Science and Pollution Research International**, p. 1-13, 2017.

206 CENTRE FOR INTEGRATED ENVIRONMENT AND TOXICOLOGY (CETOX). **Environmental and health assessment of substances in household detergents and cosmetic detergent products**. Hørsholm, 2001. (Environmental Project No. 615).

207 BAZIN, I.; GADAL, A.; TOURAUD, E.; ROIG, B. Hydroxy benzoate preservatives (parabens) in the environment: data for environmental toxicity assessment. In: FATTA-KASSINOS, D.; BESTER, K.; KUMMERER, K. (Ed.). **Xenobiotics in the urban water cycle: mass flows, environmental processes, mitigation and treatment strategies**. Dordrecht: Springer, 2010. v. 16, p. 245-257.

208 COMECHE, A.; MARTÍN-VILLAMIL, M.; PICÓ, Y.; VARÓ, I. Effect of methylparaben in *Artemia franciscana*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 199, p. 98-105, 2017.

209 YAMAMOTO, H.; TAMURA, I.; HIRATA, Y.; KATO, J.; KAGOTA, K.; KATSUKI, S.; YAMAMOTO, A.; KAGAMI, Y.; TATARAZAKO, N. Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. **Science of The Total Environment**, v. 410-411, p. 102-11, 2011.

210 SILVA, D. C. D. **Análise de parabenos em amostras de água de cultivo de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) e efeitos em biomarcadores bioquímicos**. 2015. 90 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

- 211 LI, M.-H. Acute toxicity of benzophenone-type UV filters and paraben preservatives to freshwater planarian, *Dugesia japonica*. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 94, n. 3, p. 566-573, 2012.
- 212 SCHULTZ, T. W.; BRYANT, S. E.; KISSEL, T. S. Toxicological assessment in tetrahymena of intermediates in aerobic microbial transformation of toluene and p-xylene. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 56, p. 129-134, 1996.
- 213 ROEPKE, T. A.; SNYDER, M. J.; CHERR, G. N. Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations. **Aquatic Toxicology**, v. 71, n. 2, p. 155-73, 2005.
- 214 FORGET-LERAY, J.; LANDRIAU, I.; MINIER, C.; LEBOULENGER, F. Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 60, n. 3, p. 288-94, 2005.
- 215 SALOMAO, A. L.; SOROLDONI, S.; MARQUES, M.; HOGLAND, W.; BILA, D. M. Effects of single and mixed estrogens on single and combined cultures of *D. subspicatus* and *P. subcapitata*. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 93, n. 2, p. 215-21, 2014.
- 216 KASHIWADA, S.; ISHIKAWA, H.; MIYAMOTO, N.; OHNISHI, Y.; MAGARA, Y. Fish test for endocrine-disruption and estimation of water quality of Japanese rivers. **Water Research**, v. 36, n. 8, p. 2161-2166, 2002.
- 217 RHEE, J. S.; KIM, B. M.; LEE, C. J.; YOON, Y. D.; LEE, Y. M.; LEE, J. S. Bisphenol A modulates expression of sex differentiation genes in the self-fertilizing fish, *Kryptolebias marmoratus*. **Aquatic Toxicology**, v. 104, n. 3-4, p. 218-29, 2011.
- 218 ANDERSEN, H. R.; WOLLENBERGER, L.; HALLING-SØRENSEN, B.; KUSK, K. O. Development of copepod nauplii to copepodites—a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 20, n. 12, p. 2821–2829, 2001.
- 219 MEIJIDE, F. J.; REY VAZQUEZ, G.; PIAZZA, Y. G.; BABAY, P. A.; ITRIA, R. F.; LO NOSTRO, F. L. Effects of waterborne exposure to 17beta-estradiol and 4-tert-octylphenol on early life stages of the South American cichlid fish *Cichlasoma dimerus*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 124, p. 82-90, 2016.
- 220 HIRANO, M.; ISHIBASHI, H.; MATSUMURA, N.; NAGAO, Y.; WATANABE, N.; WATANABE, A.; ONIKURA, N.; KISHI, K.; ARIZONO, K. Acute toxicity responses of two crustaceans, *Americamysis bahia* and *Daphnia magna*, to endocrine disrupters. **Journal of Health Science**, v. 50, n. 1, p. 97–100 2004.
- 221 BREITHOLTZ, M.; BENGTSSON, B. E. Oestrogens have no hormonal effect on the development and reproduction of the harpacticoid copepod *Nitocra spinipes*. **Marine Pollution Bulletin**, v. 42, n. 10, p. 879-86, 2001.

- 222 MARCIAL, H. S.; HAGIWARA, A.; SNELL, T. W. Estrogenic compounds affect development of harpacticoid copepod *Tigriopus japonicus*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 22, n. 12, p. 3025–3030, 2003.
- 223 PASCOE, D.; CARROLL, K.; KARNTANUT, W.; WATTS, M. M. Toxicity of 17 α -ethinylestradiol and bisphenol A to the freshwater Cnidarian *Hydra vulgaris*. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 43, n. 1, p. 56-63, 2002.
- 224 WOO, S.; JEON, H.-Y.; LEE, T.-K.; KIM, S.-R.; LEE, S.-H.; YUM, S. Expression profiling of liver in Java medaka fish exposed to 17 β -estradiol. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 271-281, 2011.
- 225 BIALK-BIELINSKA, A.; STOLTE, S.; ARNING, J.; UEBERS, U.; BOSCHEN, A.; STEPNOWSKI, P.; MATZKE, M. Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. **Chemosphere**, v. 85, n. 6, p. 928-33, 2011.
- 226 BRAIN, R. A.; JOHSON, D. J.; RICHARDS, S. M.; SANDERSON, H.; SIBLEY, P. K.; SOLOMON, K. R. Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 23, n. 2, p. 371–382, 2004.
- 227 EGUCHI, K.; NAGASE, H.; OZAWA, M.; ENDOH, Y. S.; GOTO, K.; HIRATA, K.; MIYAMOTO, K.; YOSHIMURA, H. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. **Chemosphere**, v. 57, n. 11, p. 1733-8, 2004.
- 228 MIGLIORE, L.; BRAMBILLA, G.; GRASSITELLIS, A.; DI DELUPIS, G. D. Toxicity and bioaccumulation of sulphadimethoxine in *Artemia* (Crustacea, Anostraca) **International Journal of Salt Lake Research**, v. 2, n. 2, p. 141-152 1993.
- 229 HUANG, D.-J.; HOUB, J.-H.; LAI, H.-T. Toxicities of sulfadimethoxine to five aquatic organisms. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences** v. 6, n. 1, p. 336-345, 2015.
- 230 PARK, S.; CHOI, K. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. **Ecotoxicology**, v. 17, n. 6, p. 526-38, 2008.
- 231 BONA, M. D.; DI LEVA, V.; DE LIGUORO, M. The sensitivity of *Daphnia magna* and *Daphnia curvirostris* to 10 veterinary antibacterials and to some of their binary mixtures. **Chemosphere**, v. 115, p. 67-74, 2014.
- 232 JUNG, J.; KIM, Y.; KIM, J.; JEONG, D. H.; CHOI, K. Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. **Ecotoxicology**, v. 17, n. 1, p. 37-45, 2008.

- 233 JI, K.; KIM, S.; HAN, S.; SEO, J.; LEE, S.; PARK, Y.; CHOI, K.; KHO, Y. L.; KIM, P. G.; PARK, J.; CHOI, K. Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? **Ecotoxicology**, v. 21, n. 7, p. 2031-50, 2012.
- 234 YANG, L.-H.; YING, G.-G.; SU, H.-C.; STAUBER, J. L.; ADAMS, M. S.; BINET, M. T. Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 27, n. 5, p. 1201–1208, 2008.
- 235 GOMEZ-OLIVAN, L. M.; GALAR-MARTINEZ, M.; GARCIA-MEDINA, S.; VALDES-ALANIS, A.; ISLAS-FLORES, H.; NERI-CRUZ, N. Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 37, n. 4, p. 391-9, 2014.
- 236 ZANURI, M. B. N.; BENTLEY, M. G.; CALDWELL, G. S. Assessing the impact of diclofenac, ibuprofen and sildenafil citrate (Viagra(R)) on the fertilisation biology of broadcast spawning marine invertebrates. **Marine Environmental Research**, v. 127, p. 126-136, 2017.
- 237 DE OLIVEIRA, L. L.; ANTUNES, S. C.; GONCALVES, F.; ROCHA, O.; NUNES, B. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 1, p. 13-21, 2016.
- 238 DAVID, A.; PANCHARATNA, K. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. **Journal of Applied Toxicology**, v. 29, n. 7, p. 597-602, 2009.
- 239 DAMBAL, V. Y.; SELVAN, K. P.; LITE, C.; BARATHI, S.; SANTOSH, W. Developmental toxicity and induction of vitellogenin in embryo-larval stages of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to methyl Paraben. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 141, p. 113-118, 2017.
- 240 PANTER, G. H.; THOMPSON, R. S.; SUMPTER, J. P. Adverse reproductive effects in male fathead minnows. **Aquatic Toxicology**, v. 42, n. 1, p. 243–253, 1998.
- 241 BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.
- 242 PARK, K.; KWAK, I. S. Gene expression of ribosomal protein mRNA in *Chironomus riparius*: effects of endocrine disruptor chemicals and antibiotics. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 156, n. 2, p. 113-20, 2012.

APÊNDICE A – Estrutura química dos analitos estudados

Paracetamol

Metilparabeno

Naproxeno

17β-Estradiol

Sulfametazina

Diclofenaco

Sulfatiazol

Sulfadimetoxina

APÊNDICE B – Mapa da vulnerabilidade do Aquífero Guarani

APÊNDICE C – Parâmetros físicos e químicos das amostras de água de rio e córregos da cidade de São Carlos (SP)

Parâmetros	Maio					Junho					Julho				
	T	pH	CE	OD	TOC	T	pH	CE	OD	TOC	T	pH	CE	OD	TOC
Ponto 1	19,83	7,70	0,040	8,32	4,32	20,30	6,53	0,032	8,38	2,47	20,00	6,93	0,032	7,41	2,04
Ponto 2	20,90	7,09	0,063	8,48	3,80	21,10	6,61	0,050	8,12	1,65	19,77	7,12	0,070	6,92	5,28
Ponto 3	21,97	7,47	0,212	8,92	1,79	21,33	6,92	0,174	7,68	3,37	21,23	7,28	0,173	7,74	1,77
Ponto 4	21,60	6,75	0,159	7,57	7,34	21,60	6,93	0,149	6,94	16,30	21,87	6,83	0,201	4,76	15,80
Ponto 5	22,37	6,78	0,305	7,38	30,30	21,60	6,72	0,277	5,20	46,00	25,00	6,72	0,331	4,48	41,20
Ponto 6	21,07	7,09	0,026	9,17	5,43	20,07	5,59	0,026	8,49	2,50	18,80	6,92	0,024	7,86	1,38

T= temperatura (°C); CE= condutividade elétrica (mS cm⁻¹); TOC= carbono orgânico total (mg L⁻¹); OD= oxigênio dissolvido (mg L⁻¹)

APÊNDICE D - Parâmetros físicos e químicos das amostras de água do Rio Mogi Guaçu (SP)

Parâmetros	Maio					Junho					Julho				
	T	pH	CE	OD	TOC	T	pH	CE	OD	TOC	T	pH	CE	OD	TOC
Ponto 7	20,73	6,74	0,072	9,40	6,81	19,13	6,76	0,087	7,97	3,22	19,57	6,89	0,097	7,84	2,66
Ponto 8	21,20	6,75	0,072	8,82	6,41	19,90	6,71	0,088	8,28	2,59	20,30	7,03	0,093	8,60	2,23
Ponto 9	21,30	7,19	0,067	8,60	6,27	20,00	6,65	0,085	8,17	2,46	20,73	7,25	0,091	8,50	1,56
Ponto 10	22,60	7,45	0,073	8,41	6,79	19,20	6,60	0,093	7,75	6,03	19,47	6,54	0,062	7,90	7,08
Ponto 11	21,97	7,13	0,065	8,65	5,82	19,00	6,69	0,088	8,39	3,34	18,73	7,03	0,101	8,45	2,40
Ponto 12	22,97	6,77	0,059	7,99	5,38	18,60	6,07	0,075	7,96	2,19	18,80	6,93	0,090	8,26	1,62
Ponto 13	23,43	7,61	0,056	7,69	5,41	19,43	6,50	0,071	7,75	1,84	19,37	6,90	0,080	7,86	1,75

T= temperatura (°C); CE= condutividade elétrica (mS cm⁻¹); TOC= carbono orgânico total (mg L⁻¹); OD= oxigênio dissolvido (mg L⁻¹)

APÊNDICE E - Parâmetros físicos e químicos das amostras de água do Rio Itapecuru (MA)

Parâmetros	Junho					Julho				
	T	pH	CE	OD	TOC	T	pH	CE	OD	TOC
Ponto A	30,04	7,97	0,229	5,67	4,38	29,05	7,77	0,153	6,64	2,81
Ponto B	30,07	6,82	0,084	4,95	2,49	29,70	6,96	0,088	4,85	2,61
Ponto C	30,04	6,81	0,078	5,00	2,29	29,95	6,92	0,084	4,95	2,48
Ponto D	29,98	7,48	0,065	5,85	2,35	30,29	7,11	0,094	5,80	3,40
Ponto E	30,51	7,81	0,053	4,82	3,53	30,27	6,82	0,085	4,61	5,69
Ponto F	30,75	6,62	0,065	5,80	2,99	30,09	7,17	0,082	5,65	3,76
Ponto G	29,81	7,42	0,042	5,85	1,75	30,22	7,30	0,087	5,73	3,65
Ponto H	29,56	6,86	0,063	5,50	1,89	29,87	7,08	0,084	5,43	2,53
Ponto I	29,18	6,66	0,045	8,10	1,73	28,70	7,16	0,061	8,25	2,32
Ponto J	28,78	6,4	0,054	6,70	1,68	28,38	7,17	0,060	6,68	1,85
Ponto K	28,21	6,31	0,053	4,00	1,35	26,42	7,37	0,045	4,26	1,14

T= temperatura (°C); CE= condutividade elétrica (mS cm⁻¹); TOC= carbono orgânico total (mg L⁻¹); OD= oxigênio dissolvido (mg L⁻¹)

APÊNDICE F – Matrizes de scores e loadings

Matriz de scores utilizadas na análise de PCA (continua)

Pontos	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6	PC 7	PC 8
SC1	-0,80906	-1,4198	-0,88507	0,18717	0,26595	0,78182	-0,69982	-0,23284
SC2	-0,54416	-1,1472	-0,86431	0,075065	1,0356	-0,17071	0,034884	0,041676
SC3	-0,04031	-0,51474	0,2395	1,4482	-0,30325	-0,0452	0,64565	-0,39642
SC4	1,4052	-0,70618	0,49573	0,28456	-0,25495	-0,79273	0,14836	0,70449
SC5	5,7306	0,11566	-1,1631	1,9049	-0,67855	-1,0881	-0,60091	1,2056
SC6	-1,2462	-2,344	-2,4997	-0,29898	-0,53374	0,37363	0,19786	0,16087
SC1	-0,5003	-1,6407	1,4561	-1,6504	-0,38436	-0,10089	-0,36353	0,12203
SC2	0,72296	-1,443	1,7725	-1,7437	0,30091	-0,80479	-2,94E-05	0,20024
SC3	0,12631	-0,65335	1,6575	0,75409	-0,2608	-0,03497	0,66601	-0,3509
SC4	4,6485	-0,0939	-0,46688	-0,74679	1,5198	-1,0974	0,60449	-0,70303
SC5	9,4961	-0,28408	-0,02639	-0,67235	-0,16787	1,6125	-0,29225	-0,51124
SC6	-0,89328	-1,0677	-0,30444	0,15292	1,0632	-0,36248	-0,72589	-0,21272
MG7	-0,71094	-1,136	-0,25772	0,80317	0,022513	-0,08555	-0,22049	-0,25026
MG8	-0,78488	-1,1986	-0,32056	0,80619	0,070508	0,099123	-0,0503	-0,14347
MG9	-0,79835	-1,2002	-0,4478	0,71388	0,012747	0,086693	-0,03496	-0,1625
MG10	-0,47238	-1,191	-0,57733	0,77363	-0,27574	-0,17689	-0,20282	-0,10529
MG11	-0,75156	-1,3808	-0,33917	0,88003	0,052439	0,039702	-0,12616	-0,13848
MG12	-0,83616	-1,8485	-1,5083	0,31303	-0,47486	-0,01583	0,17762	-0,31463
MG13	-0,87235	-1,2611	-0,78323	0,42589	-0,13015	-0,05638	-0,12352	-0,32664
MG7	-0,09691	-1,7678	1,489	-0,83215	-0,5738	-0,05309	0,25671	0,012319
MG8	-0,2956	-1,7872	1,7008	-0,54768	-0,20663	0,23697	0,25149	0,24204
MG9	-0,36628	-1,4514	2,0157	-0,42759	0,013284	0,22562	0,10557	0,18731
MG10	-0,13462	-2,112	0,61721	-1,0889	-0,78845	-0,0549	-0,07933	0,45466
MG11	-0,50723	-1,4511	0,91181	0,51197	0,067524	0,012498	-0,0465	-0,14058
MG12	-0,82259	-1,129	0,10591	0,9699	0,26618	-0,02403	-0,22709	-0,33742
MG13	-0,65982	-1,208	0,44283	0,20866	-0,01175	-0,07315	-0,18015	-0,24658
ITA_A	0,62131	2,4341	1,943	1,6428	-0,13294	-0,05803	0,7786	-0,28735
ITA_B	-0,42373	1,5418	-0,61943	-0,42292	-0,54441	-0,00291	0,19692	-0,12435
ITA_C	-0,48562	1,5048	-0,64898	-0,46981	-0,50779	0,018011	0,15822	-0,10923
ITA_D	-0,71031	1,7764	0,58584	0,004549	0,30908	0,18737	-0,37145	0,13755
ITA_E	-0,60158	2,5402	1,0178	-0,1491	0,36812	-0,14295	-0,87102	0,017554
ITA_F	-0,64918	1,1	-0,97412	-0,51202	-0,44043	0,35318	0,27874	0,27579
ITA_G	-0,911	1,6813	0,41491	-0,22621	0,38145	0,20329	-0,53833	0,15137
ITA_H	-0,26235	1,2449	-0,71512	-0,62143	0,39801	-0,15489	0,22258	0,04972
ITA_I	-0,39721	-0,0465	-1,0168	-0,41141	1,4789	0,41204	0,64493	0,82205
ITA_J	-0,36098	0,23125	-1,487	-0,69667	0,53584	0,13034	0,625	0,35267
ITA_K	-0,21458	1,1396	-1,812	-1,2861	-0,47231	-0,60077	0,24481	-0,48164
ITA_A	-0,14823	1,6837	1,4689	1,1378	0,3154	0,24836	0,28865	0,016005
ITA_B	-0,37541	1,6642	-0,36128	-0,31464	-0,47369	-0,09213	0,089174	-0,19456
ITA_C	-0,4262	1,6186	-0,43879	-0,36131	-0,4607	-0,02793	0,11522	-0,13996

Matriz de scores utilizadas na análise de PCA (conclusão)

Pontos	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6	PC 7	PC 8
ITA_D	-0,42283	1,515	-0,00377	0,035229	-0,17632	0,21837	0,15271	0,15453
ITA_E	-0,18795	1,694	-0,68715	-0,429	-0,72472	-0,14596	0,024	0,038486
ITA_F	-0,47027	1,592	0,050322	-0,04823	-0,11778	0,14535	-0,06015	0,15757
ITA_G	-0,4548	1,7027	0,3049	0,076741	-0,00905	0,16297	-0,08172	0,16238
ITA_H	-0,49247	1,5694	-0,10726	-0,153	-0,21691	0,089876	0,044943	-0,0182
ITA_I	-1,0538	0,37448	0,24921	0,41624	0,61114	0,85996	0,008467	0,70067
ITA_J	-0,87229	0,9519	0,12691	0,046594	0,27271	0,35156	-0,19052	0,20861
ITA_K	-0,68718	1,8078	0,24943	-0,46284	-0,03934	-0,58656	-0,87467	-0,6479

Matriz de loadings utilizadas na análise de PCA

Parâmetros	PC 1	PC 2	PC 3	PC 4	PC 5	PC 6	PC 7	PC 8
pH	-0,01072	0,39038	0,75263	0,2374	0,35382	-0,05942	-0,30935	-0,01633
CE	0,45271	0,049158	0,19669	0,51149	-0,28198	-0,03415	0,61168	-0,19365
OD	-0,19853	-0,56551	0,13674	0,34352	0,33763	0,45047	0,16814	0,3986
T°C	-0,02647	0,64377	-0,08153	-0,22423	0,021141	0,4495	0,35723	0,44477
TOC	0,49624	-0,01971	-0,09648	0,20359	-0,26474	-0,15099	-0,42878	0,65258
PAR	0,49574	-0,02972	-0,08401	-0,0681	0,075756	0,68099	-0,33439	-0,40046
NPX	0,21171	-0,32861	0,56495	-0,65225	-0,2449	0,017417	0,16177	0,12707
MeP	0,4669	-0,04115	-0,18434	-0,20546	0,73828	-0,32169	0,22897	0,056087