UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e
Análises Toxicológicas

Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio *jar-test* e caracterização do risco humano

Mariana Castello Novo Pais

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof[a]. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo
2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e
Análises Toxicológicas

Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio *jar-test* e caracterização do risco humano

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890.
O original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP.

Mariana Castello Novo Pais

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof[a]. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo
2013

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Pais, Mariana Castello Novo
P142a Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio jar-test e caracterização do risco humano / Mariana Castello Novo Pais. -- São Paulo, 2013.
134p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Orientador: Nascimento, Elizabeth de Souza

1. Toxicologia 2. Avaliação de risco 3. Cromatografia líquida : Química analítica 4. Espectrometria de massa : Química analítica I. T. II. Nascimento, Elizabeth de Souza, orientador.

615.9 CDD

MARIANA CASTELLO NOVO PAIS

Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio *jar-test* e caracterização do risco humano

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Professora Dra. Elizabeth de Souza Nascimento –
Orientadora/Presidente

_____

1.° examinador

_____

2. examinador

São Paulo, Junho de 2013.

“Todos têm o direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao poder público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações”

(Artigo 225 da Constituição Federal do Brasil)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força concedida nos momentos de fracasso e também às pessoas fantásticas que Ele colocou em meu caminho, ao longo dessa jornada; como minha orientadora, professora Dra. Elizabeth de Souza Nascimento, pelo conhecimento transmitido e pelas palavras de apoio e incentivo; e a Dra. Maria de Fátima Menezes Pedrozo, pela confiança e amizade.

Aos funcionários e colegas da empresa Chromanalysis®: Dra. Myrian Salvadori, Maristela Andraus, Cristina Azevedo e Luciana Sbrana por todo auxílio e atenção fornecida.

Agradeço também a minha família, pelo apoio e compreensão, em especial a minha irmã Clarissa Castello Novo Pais pelo zelo e dedicação.

RESUMO

PAIS, M.C.N. **Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais pré e pós-tratamento convencional por ensaio *jar-test* e caracterização do risco humano.** 2013. 134f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O aumento crescente da população brasileira em combinação com o uso abusivo de medicamentos no mercado nacional, aliados à falta de saneamento básico e de políticas públicas para o correto gerenciamento de alguns tipos de resíduos têm resultado na presença de compostos farmacêuticos em ambientes aquáticos. Estudos indicam que várias dessas substâncias parecem ser persistentes no ambiente e algumas vezes, resistem até mesmo às estações de tratamento de água, fazendo-se presentes na água tratada, que chega à população. O presente trabalho visou analisar quantitativamente a presença dos anti-inflamatórios e do analgésico mais comumente consumido no Brasil: diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, ibuprofeno e o paracetamol em águas superficiais, por LC-MS/MS com extração em fase sólida, antes e depois do tratamento convencional, em escala laboratorial pelo ensaio de *Jar-Test*, bem como caracterizar o risco humano pela presença destes compostos na água após o tratamento. Os métodos utilizados na quantificação destes fármacos apresentaram bons resultados: a análise cromatográfica obteve coeficientes de correlação entre 0,9952-0,9991, com limites de quantificação de 0,5ng/mL- 50ng/mL e desvios padrões entre (0,08-2,08); na recuperação do método de extração em fase sólida o diclofenaco, o cetoprofeno, o naproxeno e a indometacina apresentaram cerca de 100% de recuperação, o ibuprofeno apresentou apenas 48%(±9,37) de recuperação e o paracetamol aproximadamente 19,84% (±2,52); no ensaio de jar-test, observou-se que apenas o cetoprofeno e o ibuprofeno não foram removidos completamente no tratamento utilizado (remoção de 0-15% do cetoprofeno e de 0-35% do ibuprofeno). Amostras ambientais foram coletadas e tratadas pelo ensaio de *Jar-Test*, e os valores obtidos para o cetoprofeno e ibuprofeno após o tratamento foram de 18,67-19,65ng/L e 147ng/L, respectivamente. Através de cálculos, com a dose de referência de cada um dos compostos e considerando as características desta exposição, foi possível concluir que nestas concentrações o cetoprofeno e o ibuprofeno não causam risco à saúde humana.

PALAVRAS-CHAVE – Contaminantes Emergentes. Fármacos no Ambiente Aquático. Avaliação do Risco Humano. LC-MS/MS.

ABSTRACT

PAIS, M.C.N. **Evaluation of the presence of drugs by LC-MS/MS in surface water before and after conventional treatment by jar-test test and the characterization of human risk.** 2013. 134f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The increasing population growth in combination with the misuse of drugs in the domestic market, coupled with the lack of sanitation and public policies for proper management of some types of waste have resulted in the presence of pharmaceutical compounds in aquatic environments. Studies indicate that several of these substances appear to be persistent in the environment and sometimes even resistant to water treatment plants, being present in the treated water which reaches the population. This study aimed to analyze quantitatively the presence of anti-inflammatory and analgesic most commonly consumed in Brazil: diclofenac, ketoprofen, naproxen, indomethacin, ibuprofen and paracetamol in surface waters by LC-MS/MS with solid phase extraction prior and after conventional treatment in a laboratory scale by using Jar-test assay, and to determine the human risk posed by the presence of these compounds in the water after treatment. The methods used to quantify these drugs showed good results: a chromatographic analysis obtained correlation coefficients between 0.9952 to 0.9991, with limits of quantification of 0.5 ng/mL- 50ng/mL and standard deviations between (0.08 - 2.08); recovery method of solid phase extraction to diclofenac, ketoprofen, naproxen and indomethacin showed about 100% recovery, ibuprofen showed only 48% (± 9.37) and paracetamol approximately 19 84% (± 2.52) recovery; in the jar-test, it was observed that only ketoprofen and ibuprofen were not completely removed (removal: 0-15% of ketoprofen and 0-35% of ibuprofen). Environmental samples were collected and handled by jar-test test, and the values obtained for ketoprofen and ibuprofen after treatment were 18.67 to 19.65 ng / L and 147ng / L, respectively. By calculation with a reference dose of each compound and considering the characteristics of this display, it was concluded that these concentrations of ketoprofen and ibuprofen do not cause risk to human health.

KEY WORDS - Emerging Contaminants. Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. Human Risk Assessment. LC-MS/MS.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15

2.1 Contaminantes Emergentes 15

2.2 Fármacos no Ambiente Aquático 18

2.2.1 Diclofenaco 24

2.2.1.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 25

2.2.1.2 Toxicidade 27

2.2.2 Paracetamol 31

2.2.2.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 32

2.2.2.2 Toxicidade 34

2.2.3 Cetoprofeno 36

2.2.3.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 37

2.2.3.2 Toxicidade 37

2.2.4 Naproxeno 39

2.2.4.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 40

2.2.4.2 Toxicidade 41

2.2.5 Indometacina 44

2.2.5.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 45

2.2.5.2 Toxicidade 46

2.2.6 Ibuprofeno 48

2.2.6.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água 48

2.2.6.2 Toxicidade 50

2.3 Saneamento Básico 54

2.3.1 Coleta e Tratamento de esgoto convencional 56

2.3.2 Tratamento da água na RMSP 58

2.4 Avaliação do risco à Saúde humana decorrente da presença de contaminantes emergentes na água potável 62

2.5 Método Analítico 63

3 OBJETIVOS 65

3.1 Geral 65

3.2 Específicos 65

4 MATERIAIS E MÉTODOS 66

4.1 Materiais 66

4.2 Método 67

4.2.1. Método Cromatográfico 67

4.2.2 Jar test 71

4.2.3 Extração em fase Sólida 73

4.2.4 Coleta e análise da amostra real (ambiental) 74

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES 75

5.1 Validação do método cromatográfico 75

5.2 Padronização do Jar Teste 93

5.3 Extração em fase sólida 95

5.4 Avaliação da Remoção dos compostos 97

5.4.1 Avaliação das amostras após ensaio Jar test 97

5.4.2. Avaliação da amostra real após SPE e jar test 108

5.5. Análise de um produto de desinfecção do paracetamol 110

5.6. Avaliação de risco humano 111

6 CONCLUSÕES 115

7 RECOMENDAÇÕES 117

8 REFERÊNCIAS 118

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ciclo do fármaco no ambiente 19
Figura 2. Reação proposta para biodegradação microbiológica do diclofenaco em rios. 26
Figura 3. Compostos formados pela cloração de água contendo diclofenaco. 26
Figura 4 - Reação de oxidação do paracetamol pelo processo de cloração. 33
Figura 5. Compostos formados pela cloração do naproxeno. 41
Figura 6. Compostos formados pela oxidação da indometacina. 45
Figura 7. Sistema de Coleta e tratamento de esgoto 57
Figura 8. Ciclo do Tratamento da Água. 59
Figura 9. Etapas de tratamento da Água 60
Figura 10. Ilustração do ensaio de Jar Teste 72
Figura 11. Processo de extração em fase sólida dos fármacos ácidos (paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, indometacina e cetoprofeno) 73
Figura 12. Espectro de massa representativo da ionização do paracetamol 75
Figura 13. Espectro de massa representativo da ionização do Diclofenaco 78
Figura 14. Espectro de massas apresentado na ionização do Cetoprofeno 81
Figura 15. Espectro de massas na ionização do Naproxeno 83
Figura 16. Espectro de massas na ionização da Indometacina 86
Figura 17. Espectro de massas da ionização do Ibuprofeno 89
Figura 18. Cromatograma dos fármacos: paracetamol, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno, indometacina e ibuprofeno. 92

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Avaliação da linearidade do método analítico para o paracetamol: Curva de Calibração dos Calibradores 76
Gráfico 2. Avaliação da linearidade do método analítico para o paracetamol: Curva de Calibração dos Calibradores 79
Gráfico 3. Avaliação da linearidade do método analítico para o cetoprofeno: Curva de Calibração dos Calibradores. 82
Gráfico 4. Curva de Calibração dos Calibradores do Naproxeno 84
Gráfico 5. Curva de Calibração dos Calibradores da Indometacina 87
Gráfico 6. Curva de Calibração dos Calibradores da Ibuprofeno 90
Gráfico 7. Variação da Adição de cloro, dados coletados no início do tratamento, logo após a adição de cloro. 93
Gráfico 8. Variação da Adição de cloro, dados analisados no final do tratamento completo .. 94
Gráfico 9. Variação da Adição de Sulfato férrico, dados coletados após tratamento completo 95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físico-químicas relevantes dos fármacos escolhidos para serem avalidos no presente trabalho 21
Tabela 2. Propriedades farmacológicas, farmacocinéticas e características no meio ambiente dos fármacos escolhidos para serem avaliados no presente trabalho. 23
Tabela 3. Estudos relatando presença de diclofenaco em ambiente aquático. 27
Tabela 4. Valores e dados toxicológicos para o diclofenaco 28
Tabela 5. Estudos relatando presença de paracetamol em ambiente aquático. 33
Tabela 6. Valores e dados toxicológicos para o paracetamol 34
Tabela 7. Estudos relatando presença de cetoprofeno em ambiente aquático. 37
Tabela 8 Valores e dados toxicológicos para o cetoprofeno. 38
Tabela 9. Estudos relatando presença de naproxeno em ambiente aquático. 41
Tabela 10. Valores e dados toxicológicos para o naproxeno. 42
Tabela 11. Estudos relatando presença de indometacina em ambiente aquático. 46
Tabela 12. Valores e dados toxicológicos para a indometacina. 46
Tabela 13. Estudos relatando presença de ibuprofeno em ambiente aquático. 49
Tabela 14. Estudos toxicológicos e valores para o ibuprofeno 50
Tabela 15- Outros fármacos comumente encontrados no ambiente aquático. 58
Tabela 16. Gradiente e composição das fases móveis A e B do método validado 70
Tabela 17. Dados de linearidade, precisão e exatidão do método analítico usado na análise do paracetamol 76
Tabela 18. Linearidade e Precisão do Método Analítico - Diclofenaco 79
Tabela 19. Linearidade e precisão do Método Analítico - Cetoprofeno 82
Tabela 20. Linearidade e precisão do Método Analítico – Naproxeno 85
Tabela 21. Linearidade e precisão do Método Analítico – Indometacina 87
Tabela 22. Linearidade e precisão do Método Analítico – Ibuprofeno 90
Tabela 23. Limites de Detecção e Quantificação para os compostos avaliados, de acordo com resultados apresentados nas tabelas 13-18 92
Tabela 24. Média das três replicatas e desvios padrão obtidos na validação da extração em fase sólida. 96
Tabela 25 Média e Desvio Padrão dos resultados da recuperação obtidos da extração em fase sólida do ibuprofeno 96

Tabela 26. Resultados das características da água antes e depois do tratamento pelo jar test, sem adição de cloro após a decantação 98
Tabela 27. Avaliação da concentração de paracetamol antes e depois do tratamento convencional. 99
Tabela 28. Avaliação da concentração de diclofenaco antes e depois do tratamento convencional. 100
Tabela 29. Avaliação da concentração de cetoprofeno antes e depois do tratamento convencional. 101
Tabela 30. Avaliação da concentração de naproxeno antes e depois do tratamento convencional. 102
Tabela 31. Avaliação da concentração de indometacina antes e depois do tratamento convencional. 104
Tabela 32. Avaliação da concentração de ibuprofeno antes e depois do tratamento convencional. 105
Tabela 33. Percentual de remoção dos compostos avaliados. Comparação entre as áreas do pico antes e após tratamento convencional 107
Tabela 34. Concentrações dos analitos obtidas após a SPE e concentração real dos analitos nas amostras ambientais, considerando a recuperação da SPE 109
Tabela 35. Valores médios da concentração dos analitos adicionados antes e após o procedimento do Jar test e o percentual de remoção de cada analito nas amostras da Raia e da Guarapiranga. 110
Tabela 36 Determinação da Dose de Referência para o ibuprofeno (valor base para substâncias não carcinogênica) 112
Tabela 37 Determinação da Dose de Referência para o cetoprofeno (valor base para substâncias não carcinogênica) 113

1 INTRODUÇÃO

O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) considera que menos da metade da população mundial tem acesso à água potável e 35% da população mundial não tem acesso à água tratada. Dessa forma, constata-se que dez milhões de pessoas morrem anualmente em decorrência de doenças transmitidas pela água, num mundo em que a obtenção deste recurso natural vem se tornando um desafio cada vez maior. Além do crescimento populacional em si, a industrialização e a urbanização também contribuem para ampliação da demanda deste bem de consumo essencial à vida (CETESB, 2011).

O Brasil possui recursos hídricos que seriam suficientes para suprir a demanda do país, mas infelizmente tais recursos têm uma distribuição não equivalente à distribuição demográfica da população, a qual ocupa desordenadamente o território nacional. A Região Metropolitana de São Paulo, com aproximadamente 20 milhões de habitantes possui uma disponibilidade hídrica de apenas 201m³/hab.ano, enquanto a ONU recomenda 2500m³/hab.ano. Contribuem para agravamento deste quadro a poluição dos reservatórios de água existentes na região.

A contaminação na região metropolitana de São Paulo, além de microbiológica, é também química, como acontece com os “Contaminantes Emergentes”, substâncias químicas originadas pela ação humana e que podem provocam eventos indesejáveis à saúde da população e danos ao meio ambiente, além de serem passíveis de gerar produtos de transformação ao sofrerem reações como fotólise, pela presença da luz solar, no meio ambiente aquático, ou mesmo oxidarem-se na presença do cloro, utilizado nas estações de tratamento de água; como é o caso do paracetamol e diclofenaco, que quando oxidados, originam produtos de transformação tóxicos, como 1,4-benzoquinona e clorofórmio, respectivamente (BEDNER & MACCREHAN, 2006; RIGOBELLO, 2012).

A automedicação e o consumo exagerado de medicamentos posicionaram o Brasil, em 2008, no primeiro lugar na América Latina e quinto do mundo na lista dos países que mais consomem medicamentos (SOUZA, SILVA & NETO, 2008). Tal consumo e produção acarretam o despejo de fármacos nos efluentes, seja pelo próprio processo de metabolização humana, seja pelo derramamento industrial.

Este tipo de contaminação não é algo recente, uma vez que os primeiros trabalhos sobre ocorrência de resíduos de fármacos em ambiente aquático datam de 1965 e abordam os medicamentos e substâncias capazes de interferir no sistema endócrino. Em 1976, Garrison *et*

al. relatou a presença de outros contaminantes em estações de tratamento nos Estados Unidos, utilizando métodos extrativos e análise cromatográfica.

O avanço da tecnologia tem permitido análises cada vez mais sensíveis e precisas, o que possibilita identificar e quantificar substâncias em concentrações ínfimas que vão até ng/L.

Mesmo em baixas concentrações o resíduo de fármacos biologicamente ativos pode acarretar graves impactos sobre a biota aquática e quando não removidos em estações de tratamento, podem resultar em problemas à saúde de populações mais suscetíveis, uma vez que pode atingir a água potável que chega à população, além de alterar a biodiversidade e o equilíbrio do ecossistema aquático (MELO *et al*., 2009).

Inúmeras questões relevantes devem ainda ser investigadas sobre este tipo de contaminação. Para isso, um estudo em longo prazo se faz necessário com o objetivo de analisar os possíveis efeitos crônicos, uma vez que existem poucos relatos associados a este tipo de exposição (GHISELLI, 2006).

Assim, este trabalho visa contribuir na avaliação do processo de tratamento convencional da água, quanto à remoção de tais contaminantes e caracterizar o risco humano associado à presença destes compostos na água tratada.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Contaminantes Emergentes

A água é um dos bens naturais mais importantes do planeta e apesar de cobrir 70% da Terra, esse recurso essencial à vida é pouco suficiente para suprir as necessidades da população existente. Estima-se que da totalidade de água no planeta, aproximadamente 97,3% é água salgada, sendo esta, imprópria para consumo humano, e embora já existam métodos de dessalinizá-la, estes implicam o uso excessivo de energia e alto custo.

Em 1997, havia mais de um bilhão de pessoas no mundo com insuficiente disponibilidade de água para consumo (POPULATION REFERENCE BUREAU, 1997*)*. Em 2012, a UNICEF em parceria com a Organização Mundial da Saúde, constatou um certo progresso no acesso à água para consumo, através do "Programa de Monitoramento de Abastecimento de Água e Sanitização", mas apesar deste progresso, cerca de 780 milhões de pessoas ainda não possuem acesso à água potável. Embora tal programa tenha sido considerado um sucesso e mantenha esta mesma tendência até 2015, o crescimento mundial hoje, de 83 milhões de pessoas por ano, implicará, no ano de 2015, em 605 milhões de pessoas ainda carecendo deste bem essencial à vida (UNICEF/WHO, 2012).

O Brasil conta com uma elevada disponibilidade hídrica, porém cerca de 70% da água doce disponível encontra-se na bacia amazônica, habitada por apenas 5% da população brasileira (RAIMUNDO, 2007).

A problemática envolvida na carência hídrica no Brasil decorre de seu crescimento populacional exagerado e do desenvolvimento urbano, industrial e agrícola desorganizados, resultando no excesso de demandas localizadas e na degradação da água, que é um bem público, dotado de valor econômico (SETTI *et al*, 2001).

Ao longo das décadas de 1970 e 1980, a sociedade brasileira começou a se preocupar com seu comportamento frente ao uso dos recursos hídricos, período em que algumas organizações não governamentais e comissões interministeriais foram instituídas, como a SMA - Secretaria do Meio Ambiente, em 1986, com a finalidade de encontrar meios para aprimorar o sistema de uso dos recursos hídricos e minimizar o risco de comprometimento de sua qualidade (SMA, 2012). A preservação da água começa então a ser amparada por algumas legislações, como a lei federal 9984/97 que outorga direito e fiscalizações de uso; a

resolução do CONAMA- Conselho Nacional do Meio Ambiente, nº 430/2011, que complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, que estabelece parâmetros, entre outros, para lançamentos de efluentes.

Até a década de 1970, a preocupação mundial com a qualidade da água limitava-se aos aspectos microbiológicos. Com a criação de órgãos de proteção ambiental, como a USEPA (*United States Environmental Protection Agency*) em 1970, aumentou o interesse da comunidade científica e as pesquisas em torno do monitoramento de compostos, definidos como xenobióticos ou contaminantes emergentes, em diversos compartimentos ambientais, dentre eles, principalmente, o ambiente aquático. Muitos trabalhos foram publicados, desde então, alertando quanto à presença e possível toxicidade de fármacos e seus produtos de transformação no ambiente (STUMPFF *et al*, 1996; TERNES *et al*, 1998; STUMPFF *et al*, 1999; Ternes *et al*, 2001; BILA & DEZOTTI, 2003; RAIMUNDO, 2007; RICHARDSON, 2011; RICHARDSON, 2012)

Atualmente, existem mais de 66 milhões de substâncias orgânicas e inorgânicas registradas no CAS (*Chemical Abstracts Service*) e comercializadas no mundo (CAS, 2012), sendo que destas, apenas uma porcentagem relativamente pequena foi avaliada toxicologicamente. Dentre estes milhões de substâncias, aproximadamente 3.200 são utilizadas pela indústria farmacêutica, como antibióticos, anti-inflamatórios, beta-bloqueadores, contraceptivos, antidepressivos, quimioterápicos e outros (RICHARDSON, 2012).

Contaminante emergente é o termo utilizado para designar produtos indicadores de atividade antrópica; compostos químicos que não fazem parte daquele meio ou estão em concentrações acima das consideradas naturais. Dentre estes, estão incluídos alguns fármacos de diferentes classes, como analgésicos e anti-inflamatórios, além de hormônios, produtos de higiene pessoal, inseticidas, praguicidas, nanomateriais, entre outros (SODRÉ *et al*, 2007; UMBUZEIRO, 2010).

Pouco se sabe a respeito dos efeitos tóxicos acarretados pela presença destes compostos no meio ambiente. Este assunto é polêmico no Brasil e ao redor do mundo, devido à ausência de políticas públicas aliadas ao fato de estudos recentes constatarem a presença destas substâncias após o tratamento de esgoto e até mesmo em água potável (ZUCCATO *et al*. 2000; JONES *et al*, 2005; VIENO *et al*, 2007; VERSTEEGH *et al*, 2007; STACKELBERG *et al*, 2007; CANONICA *et al*, 2008; RAIMUNDO, 2007; RODIL, *et al*. 2012; ZIYLAN & INCE, 2011; UMBUZEIRO, 2010; RICHARDSON, 2011; RICHARDSON 2012; JARDIM, *et al*, 2012; GRACIA-LOR *et al*. 2012). A contaminação da água por

produtos químicos consumidos pelos cidadãos sempre ocorreu, porém os métodos analíticos eram mais precários dificultando sua detecção e quantificação. Atualmente, métodos mais modernos vêm sendo aplicados e permitem identificar e quantificar substâncias em concentrações de ngL^{-1}(RICHARDSON, 2012).

Algumas destas substâncias químicas têm a capacidade de interagir com o sistema endócrino e causar interferência no metabolismo e em funções hormonais. Em razão desta característica são denominados interferentes endócrinos. Diversas substâncias utilizadas em várias atividades humanas, como a agrícola e a industrial, pertencem a este grupo: medicamentos hormonais, bifenilas policloradas (PCBs), ftalatos, dibenzodioxinas/furanos policlorados, alquilfenóis, bisfenol A e praguicidas da classe dos organoclorados (MEYER, SARCINELLI & MOREIRA, 1999; ALVES *et al*. 2007; SODRE *et al*. 2007; UMBUZEIRO, 2010; JARDIM *et al*, 2012; RAIMUNDO, 2007).

Outros contaminantes apresentam efeito carcinogênico, mesmo em pequenas quantidades, como é o caso de alguns metais pesados, nitrato e solventes orgânicos. O uso excessivo de fertilizantes em áreas agrícolas favorece a contaminação da água por compostos orgânicos e nitrato. Nas crianças, o nitrato (e mais potencialmente, o nitrito) eleva o risco de desenvolvimento da metaemoglobinemia (“síndrome do bebê azul”) (THOMPSON *et al*., 2007).

Os fármacos e produtos de higiene pessoal constituem um dos grupos mais frequentemente encontrados em águas superficiais e águas de beber, sendo que tal fato pode estar associado ao aumento do consumo de tais substâncias, aliado às práticas de automedicação, cada vez mais evidentes (STUMPF *et al*, 1999; RICHARDON, 2012). Estudos ainda são necessários para avaliar os efeitos decorrentes da exposição crônica a estes compostos.

A contaminação da água de beber por compostos químicos, como brometo, iodetos e por matéria orgânica, associada às técnicas de desinfecção da água por agentes oxidantes (cloreto, cloraminas, ozônio, dióxido de cloro, permanganato de potássio e outros) formam os chamados “*Desinfection by-products (DBPs)”* ou subprodutos da desinfecção (RICHARDSON, 2012). Estes contaminantes têm ganhado atenção desde 1974 quando o clorofórmio foi identificado na água de beber e dois anos mais tarde, identificado como carcinogênico (PRESSMAN, 2010). Desde então, mais de 600 DBPs foram identificados na água de consumo. A atenção quanto à exposição aos DBPs aumentou devido a estudos epidemiológicos evidenciando a associação entre consumo de água clorada e câncer de bexiga, além de efeitos na reprodução e abortos espontâneos (RICHARDSON *et al*, 2007;

NIEUWENHUIJSEN *et al*, 2009). Apesar da intensa investigação, mais de 50% dos subprodutos formados durante a desinfecção ainda não foram identificados (PRESSMAN, 2010). Os compostos formados durante o processo de cloração são muitos, dentre ele, estudos apontam como principais, as haloquinonas, que são altamente tóxicas e que em sua maioria possui atividade redox (QIN *et al*, 2010).

A fluoretação da água potável também alerta quanto à formação de subprodutos e embora ainda não exista muitos estudos a respeito de tais compostos, o excesso de flúor na água de consumo já provou ser um fator de risco pra a fluorose dentária (CATANI *et al*, 2007; EIDELWEIN, 2010).

2.2 Fármacos no Ambiente Aquático

O desenvolvimento de um novo fármaco tem sempre como objetivo aumentar sua estabilidade e a persistência, mantendo suas propriedades químicas em um tempo suficiente para servir a um propósito terapêutico. Entretanto, segundo Reis Filhos (2006), 50% a 90% da dose de um fármaco administrado são excretadas via renal, inalteradas e persistem no ambiente, como consequência do próprio metabolismo humano, cuja excreção normalmente ocorre pela via urinária ou fecal. A quantidade de metabólitos encontrados no ambiente aquático é proporcional à quantidade de fármacos consumida pela população (KASPRZYK-HORDERN *et al*., 2009).

O crescente avanço industrial associado ao excesso de consumo de fármacos - principalmente daqueles que não necessitam de prescrição - e da automedicação no Brasil resultam no aumento da incidência de tais compostos em ambiente aquático. O Brasil encontra-se em oitavo lugar no *ranking* do mercado mundial de medicamentos. Estima-se que em 2012, o comércio de medicamentos deva movimentar R$ 63 bilhões, valor treze por cento maior do que em 2011, com uma média per capita de R$ 386,43 (IBOPE, 2012). Tal consumo, além de gerar subprodutos pela biotransformação no organismo humano, aumenta a geração de resíduos no meio ambiente.

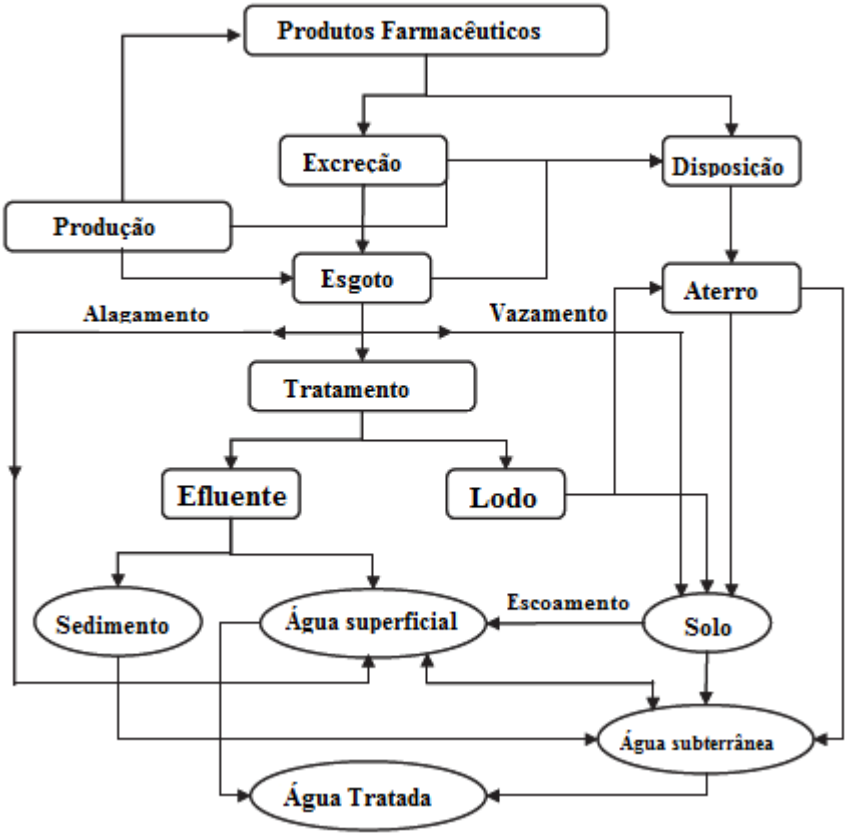
Uma vez administrados, os fármacos podem ser excretados como produtos de biotransformação hidrolisados ou até mesmo em sua forma original.

Ao atingirem o sistema sanitário, estes contaminantes podem desembocar no próprio corpo d’água ou nas estações de tratamento de esgoto, que não são capazes de remover

totalmente tais substâncias (UMBUZEIRO *et al*, 2010). O fármaco ou seu produto de transformação seguirá da estação de tratamento de esgoto para o corpo receptor, que é também fonte de captação da água para o tratamento e abastecimento da população. O tratamento de água convencional muitas vezes não elimina tais substâncias, que poderão permanecer na água de consumo que chega à população, conforme ilustrado na figura 1.

O processo de contaminação do ambiente por fármacos vai além da sua eliminação pelo metabolismo humano, pode também ocorrer por inúmeras vias, tais como despejo direto em córregos, represas ou rios, descarte no sistema sanitário, derramamento industrial e outros. Todos estes processos de contaminação são simultâneos e cada fármaco terá um destino diferente no ambiente, alguns podem sofrer fotodegradação, como é o caso do diclofenaco, outros podem bioacumular em espécies aquáticas, como o estradiol e bifenilas policloradas, sendo que o destino de cada substância depende das suas características físico-químicas (HSDB, 2011; HSDB, 2012).

Figura 1. Ciclo do fármaco no ambiente



Fonte: adaptado de Monteiro & Boxall, 2010.

São muitos os fármacos e produtos de higiene pessoais pesquisados e encontrados em águas superficiais e apesar de parecer um assunto recente, os primeiros relatos de produtos farmacêuticos no corpo aquático datam de 1965 e são referentes aos interferentes endócrinos (TUMM-ZOLLINGER & FAIR, 1965). Em 1977, Hignite & Azarnoff determinaram a presença de produtos de biotransformação de ácido acetil salicílico e clofibrato no efluente de uma estação de tratamento na cidade de Kansas, Missouri. Outros estudiosos publicaram seus artigos anos depois, todos já preocupados com o destino dos produtos farmacêuticos no meio ambiente (RICHARDSON & BOWRON, 1985; TERNES, 1998 e HIRSCH *et al*, 1999).

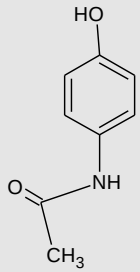
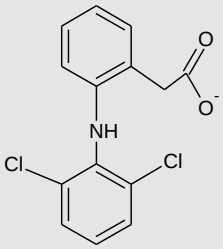
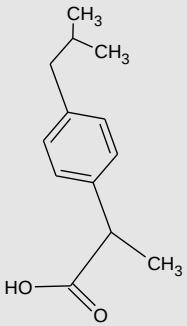
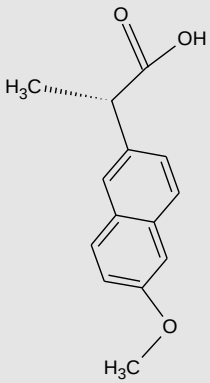
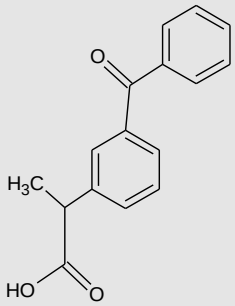
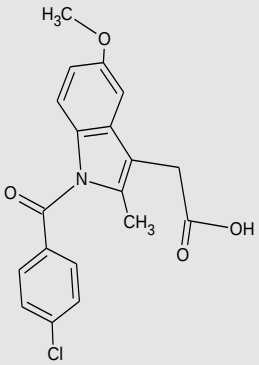
No Brasil, um dos precursores dos estudos sobre contaminantes emergentes em água foi STUMPFf em 1999 no Rio de Janeiro, que avaliou o percentual de remoção de algumas substâncias nas estações de tratamento de esgoto, tais como Ibuprofeno, Diclofenaco, Bezafibrato, Naproxeno, Genfibrozila, e Cetoprofeno; observando o baixo potencial de remoção para tais compostos.

Quando esses fármacos ou produtos de transformação não são eliminados na estação de tratamento de esgoto, eles irão ocorrer nas águas de efluentes e poderão atingir as estações de tratamento de água (ETA). Na ETA, essas substâncias sofrem reações de oxidação pela presença do cloro, agente desinfetante e oxidante, que pode ser capaz de reduzir a quantidade de tais substâncias, o que primeiramente parece indicar uma redução do risco para população, mas, por outro lado, essas reações podem formar produtos de transformações halogenados ou subprodutos da cloração que tendem a acarretar efeitos adversos à saúde humana (ESCHER & FENNER, 2011), como é o caso da formação de 1,4 benzoquinona e N-acetil p-benzoquinona imina; cloro-diclofenaco e cloro-diclofenaco-CO, pela cloração de água contendo paracetamol e diclofenaco, respectivamente (BEDNER & MACCREHAN, 2006; QUINTANA, 2010).

No presente estudo, dentre os fármacos mais utilizados no Brasil, foram selecionados os que se fizeram mais presentes em águas superficiais e água de consumo, os anti-inflamatórios mais prescritos: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, indometacina e o analgésico e antitérmico mais popular, o paracetamol.

O comportamento desses fármacos no meio aquoso é dependente de suas propriedades físico-químicas (Tabela 1). No caso dos fármacos escolhidos, o diclofenaco, por exemplo, é um ácido fraco, tendo em vista seu pKa, podendo ser encontrado em sua forma não-ionizada quando em meio ácido, preferencialmente pH=2. Para o diclofenaco a bioacumulação é um fator considerado relevante. As tabelas 1 e 2 apresentam as principais características físico-químicas e farmacológicas dos fármacos estudados.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas relevantes dos fármacos escolhidos para serem avalidos no presente trabalho

PROPRIEDADE	ACETAMINOFENO	DICLOFENACO	IBUPROFENO	NAPROXENO	CETOPROFENO	INDOMETACINA
						
FM	$C_8H_9NO_2$	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	$C_{13}H_{18}O_2$	$C_8H_9NO_2$	$C_8H_9NO_2$	$C_{19}H_{16}ClNO_4$
Peso Molecular	151.17	296.0	206,28	230,26	254,28	357,79
CASN	103-90-2	15307-86-5	15687-27-1	22204-53-1	22071-15-4	53-86-1
Cor	Branco	Branco	Branco	Branco	Branco	Amarelo Claro
Estado físico	Cristal sólido	Cristalino	Cristalino	Pó cristalino	Pó cristalino	Pó cristalino
Ponto de fusão	169-170.5 ºC	156-158 ºC	75-77ºC	155ºC	94-97ºC	155-162ºC
Odor	Inodoro	.	Característico	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Solubilidade						
Água	14 mg/L a 25 ºC	2,37 mg/L a 25 ºC	21 mg/L a 25ºC	15,9 mg/L a 25 ºC	21,3 mg/L a 25ºC	0,937mg/L a 25 ºC
Solvente orgânico	Solúvel em Metanol, etanol, acetona	Solúvel em metanol, acetona e acetonitrila	Solúvel em álcool, e solventes orgânicos	Solúvel em metanol e clorofórmio	Solúvel em etanol, éter e acetona.	Solúvel em etanol, éter e acetona.
Coeficientes de Partições						
Log K_{ow}	0,46	4,51	3,97	3,18	3,12	4,23
Log K_{oc}	1,79	2,39	3,40	2,54	2,46	3,36
pKa	9,40	4,20	5,20	4,15	4,50	4,50
Pressão de vapor (25ºC)	$6,29X10^{-5}$ mmHg	$6,14X10^{-8}$ mmHg	$4,74X10^{-5}$ mmHg	$1,89X10^{-6}$ mmHg	$1,46X10^{-6}$ mmHg	$5,12X10^{-10}$ mmHg
Constante de Henry (25ºC)	$6,42X10^{-13}$ atm-cu m/mol	$4,73X10^{-12}$ atm-cu m/mol	$1,5X10^{-7}$ atm-cu m/mol	$3,39X10^{-10}$ atm-cu m/mol	$2,12X10^{-11}$ atm-cu m/mol	$3,13X10^{-14}$ atm-cu m/mol

(FM): Fórmula molecular

Fonte: The Merck Index, 1997. Version 12:2, Chemspider, 2012; Chapman & Hall, New York

Tabela 2. Propriedades farmacológicas, farmacocinéticas e características no meio ambiente dos fármacos escolhidos para serem avaliados no presente trabalho.

Fármaco	Farmacocinética	Características no Meio Ambeinte
Paracetamol Analgésico, Antipirético.	Ligação Protéica: 20 -50%. Conjugam-se a glicuronatos (60%), e sulfato (35%). A overdose acarreta a produção de produtos tóxicos e necrose hepática. Meia-vida: 2 h	Nao adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos . Volatilização da superfície aquática não é esperada e seu potencial de bioconcentração é baixo. Sofre oxidação na presença de cloro, originando: 1,4-benzoquinona e NAPQI
Diclofenaco AINEs	Ligação proteica 99%. Sofre efeitos de primeira passagem; Biodisponibilidade oral de 50%. Conjugam-se a glicuronatos. Excreção 65% renal e 35% biliar. Meia-vida 1 a 2 h	Adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos. O pKa do diclofenaco indica que este composto existirá essencialmente na forma de ânions em valores de pH de 5-9. Volatilização da superfície aquática não é esperada e seu potencial de bioconcentração é baixo. Sofrem fotodegradação, com meia vida de 8 dias mas está constantemente presente, por isso é considerado pseudo-permanente. Pode formar produtos clorados como cloro-diclofenaco e clorofórmio. Sua ocorrência em água potável tem sido considerada um importante destino, de acordo com Richardson *et al* (2012).
Ibuprofeno AINEs	Apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrintestinal. A taxa de ligação proteica é de 99%, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.	Adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos. Nao se verifica sua volatilização a partir de superfícies de água. O pKa de ibuprofeno indica que este composto existirá essencialmente na forma dissociada no ambiente. Não sofre hidrolise no ambiente aquático. Tem baixo potencial de biococentração. A meia-vida é de 20 dias. Sua ocorrência em água potável tem sido considerada um importante destino, de acordo com Richardson *et al* (2012).
Naproxeno AINEs	Completamente absorvido no tubo gastrintestinal após administração oral. A taxa de ligação à albumina sérica é de 99%. Naproxeno é metabolizado no fígado, transformando-se em 6-0-dimetilnaproxeno. Aproximadamente 95% do naproxeno é excretado na urina primariamente como naproxeno ou seus conjugados.Naproxeno tem uma meia-vida de eliminação de 13-14 horas independente da forma química ou formulação.	Adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos . O pKa do naproxeno indica que este composto existirá essencialmente na forma de ânions em valores de pH de 5-9. Volatilização da superfície aquática não é esperada e seu potencial de bioconcentração é baixo. Naproxeno é considerado não biodegradável. Pode formar produtos clorados, após o processo de tratamento de água com cloro e derivados (QUITANA *et al*, 2010)

Cont.

Cetoprofeno AINEs	Rapidamente absorvido do trato gastrintestinal. A quantidade de substância ativa ligada às proteínas plasmáticas é de 99% (ligada principalmente a albumina), e sua meia-vida plasmática de eliminação é de aproximadamente 2 horas. A biotransformação se efetua através da hidroxilação e, predominantemente, através da conjugação com o ácido glicurônico. A excreção de cetoprofeno é essencialmente urinária 50%-90%.	Nao adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos. O pKa do cetoprofeno indica que este composto existirá essencialmente na forma de ânions em valores de pH de 5-9. Volatilização da superfície aquática não é esperada e seu potencial de bioconcentração é baixo.
Indometacina AINEs	Rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. A indometacina se liga intensamente às proteínas plasmáticas (99%). Sua metabolização é hepática, com recirculação entero-hepática. Aproximadamente 30% da dose administrada é eliminada inalterada na urina ou conjugada com ácido glicurônico.	Adsorve a sólidos suspensos ou sedimentos . Seu pKa indica que existirá essencialmente na forma de ânions em valores de pH de 5-9. Volatilização da superfície aquática não é esperada e seu potencial de bioconcentração é baixo. Não espera-se formação de composto halogenado após o processo de cloração da agua (QUITANA *et al*, 2010)

Fonte: (GOODMAN & GILMAN, 1996; QUINTANA *et al*, 2010; BEDNER & MACCREHAN, 2006; RICHARDSON *et al*, 2012; The Merck Index, 1997; HSDB, 1997; HSDB, 2002; HSDB, 2009; HSDB, 2012; ACHE, 2012).

2.2.1 Diclofenaco

No Brasil este medicamento é comercializado na forma de diclofenaco de sódio e diclofenaco de potássio. Ambos são classificados como anti-inflamatório não-esteróide (AINEs), inibindo a biossíntese da prostaglândina.

O diclofenaco tem atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória, e sua potência contra a COX-2 é maior do que a da indometacina, naproxeno e vários outros AINEs. Seus efeitos colaterais incluem principalmente problemas gastrintestinais (gastrites e úlcera).

O diclofenaco de potássio apresenta liberação imediata e, portanto ação mais rápida que a apresentada pelo diclofenaco de sódio, este fato pode estar associado à solubilidade, já que o potássio é mais solúvel que o sódio. É rapidamente absorvido por via oral, intramuscular ou dérmica, sendo que 99,7% do diclofenaco se ligam às proteínas séricas, em maior parte à albumina. Quando administrado por via oral, o diclofenaco de sódio e/ou potássio é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas sofrem efeito de primeira passagem no fígado, limitando a dose que atinge a circulação sistêmica em

aproximadamente 50-60%. A biotransformação ocorre por glicuronidação da molécula, por hidroxilação e metoxilação, resultando em metabólitos fenólicos, os quais, em sua grande maioria, são convertidos a conjugados glicurônicos da molécula de diclofenaco intacta. Cerca de 60% da dose administrada, é excretada via sistema urinário (65%) ou bile (35%) (GOODMAN & GILMAN, 2010).

2.2.1.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

Apesar de não permanentes e rapidamente degradados, quando em ambientes aquáticos, são considerados pseudos-permanentes, devido às descargas constantes.

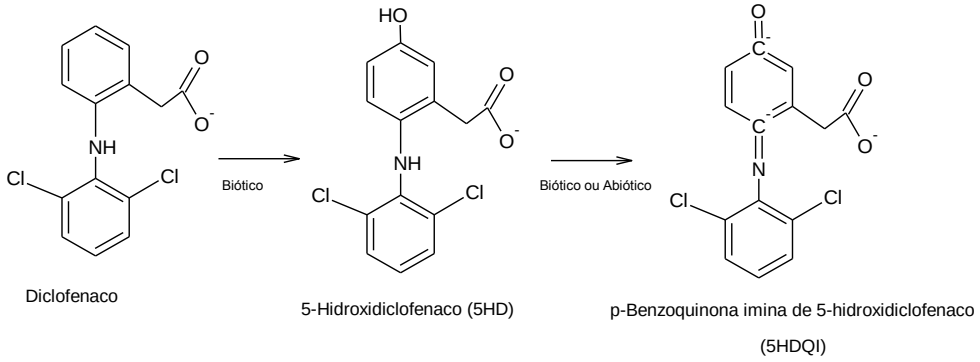
Em solo, espera-se moderada mobilidade, de acordo com o coeficiente de carbono orgânico. O pKa do diclofenaco (pKa=4,2) indica que ele irá existir quase que inteiramente em sua forma dissociada no ambiente. Volatilização do solo não é esperada, porque os compostos existirão como ânions e por isso não se volatilizam (CSID: 2925, 2012).

Em ambiente aquático, o diclofenaco pode adsorver em sólidos suspensos e sedimentos e se encontrará quase que inteiramente sob a forma de ânion em valores de pH 5, o que explica sua alta solubilidade, por isso não é volatilizado. Seu potencial para bioconcentração em organismos aquáticos, (BCF: 3,2) apesar de baixo, deve ser considerado.

A fotodegradação é um processo importante para biotransformação deste composto, exibindo um tempo de meia-vida de oito dias (HSDB, 2012) e poderá ocorrer por duas vias: direta e indireta. A direta implica a quebra da molécula por absorção da radiação solar, enquanto que a indireta envolve a ocorrência de moléculas como nitrato, e espécies reativas de oxigênio sob radiação solar (JISKRA & HOLLENDER, 2008). A fotodegradação indireta com TiO_2 do diclofenaco foi avaliada por Calza *et al*. (2006) que identificou alguns produtos de transformação como: 5-hidroxi-diclofenaco, dihidroxi-diclofenaco e derivados de hidroxi-fenol como 2,6-Diclorofenol, e 4-clorocatecol.

Gröning *et al* (2007) detectou ainda a biodegradação do diclofenaco em água de rios, por HPLC, em que três produtos de transformação foram originados pela biodegradação microbiológica e apenas um foi identificado, a 5HDQI - *p*-Benzoquinona imina de 5-Hidroxidiclofenaco (figura 2). As concentrações dos outros dois compostos eram muito pequenas, não sendo possível identificá-las.

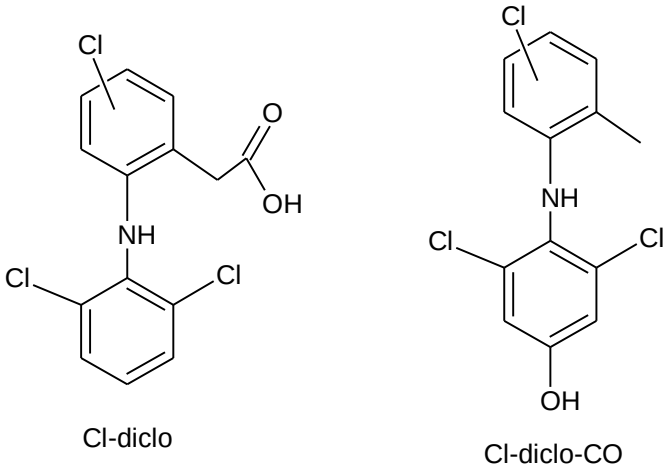
Figura 2. Reação proposta para biodegradação microbiológica do diclofenaco em rios.



Fonte: (JISKRA & HOLLENDER, 2008)

Quando o diclofenaco atinge o ambiente aquático e não é eliminado na estação de tratamento de esgoto, pode chegar à estação de tratamento de água, onde passará por processos de oxidação, pela presença de agentes oxidantes como o cloro, dióxido de cloro, ozônio, entre outros. Este processo foi avaliado por Quintana *et al* (2010) que observaram a oxidação parcial do diclofenaco, com formação de produtos clorados, como cloro-diclofenaco e cloro-diclofenaco- CO, conforme figura 3.

Figura 3. Compostos formados pela cloração de água contendo diclofenaco.



Fonte: (QUINTANA *et al*, 2010).

Em estudos publicados sobre o monitoramento de efluentes e águas superficiais de Berlim, na Alemanha, o diclofenaco foi identificado como sendo o composto farmacologicamente ativo mais abundante presente na água (HEBERER, 2002).

Pesquisas em águas superficiais no Brasil (STUMPF *et al*, 1999) e na Alemanha (TERNES, 1998) registraram concentrações em ng/ L de diclofenaco (Tabela 3). Na região de Três Lagoas (MS), os níveis chegaram a concentrações de $mg.L^{-1}$, o que indica o grau elevado de contaminação e o risco ambiental iminente à presença deste fármaco (AMERICO *et al*.,2009).

Tabela 3. Estudos relatando presença de diclofenaco em ambiente aquático.

Relatos da presença de Diclofenaco em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
TERNES	1998	Águas de rios e Águas residuais	0,15 e 0,81 µg/L	Alemanha
STUMPFF *et al*.	1999	Águas de Rios e de Mar.	0,45 µg/L	Brasil
ÓLLERS *et al*.	2001	Águas de rios, lago e residuárias	0,02-0,15; 0- 0,01; 0,10-0,7 µg/L	Suiça
FERRARI *et al*.	2003	Efluente de ETE	0,047-0,545 µg/L	França, Grécia, Itália e Suécia
KASPRZYK-HORDERN *et al*	2008	Águas de rios	Até 12 ng/L	Reino Unido
AMERICO *et al*.	2009	Efluente	0-8,25 mg/L	Brasil
STUMPFF *et al*.	1999	Água de consumo	6-35 ng/L	Alemanha
TOGOLA & BUDZINSKI	2008	Água de consumo	3 ng/L	França
RODIL *et al*	2012	Água de consumo	<10 ng/L	Espanha
TERNES *et al*	2001	Água de consumo	>6 ng/L	EUA
STUMPFF *et al*	1996	Água de consumo	>6 ng/L	Suiça
VERSTEEGH *et al*	2007	Água de consumo	14-18 ng/L	Países Baixos

2.2.1.2 Toxicidade

Em relação aos fármacos em geral, normalmente as menores concentrações em que se observam efeitos (LOECs) são substancialmente maiores que aquelas encontradas no meio ambiente. Entretanto, o diclofenaco apresenta-se como uma exceção, onde o valor de LOECs

para toxicidade crônica aproxima-se muito dos níveis encontrados em ambientes aquáticos (RICHARDSON, 2012), apresentando, portanto, um risco para as espécies expostas. A tabela 4 apresenta alguns valores e dados toxicológicos observados para o diclofenaco.

Tabela 4. Valores e dados toxicológicos para o diclofenaco

DICLOFENACO (SÓDIO)			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
Oral	Camundongo	LD_{50}: 140-390mg/kg toxicidade oral de mamíferos	CALEO, 2010.
Oral (dose única)	*Gyps bengalensis*	LD_{50}: 0.225mg/kg/d	GREEN *et al*, 2007.
Oral (dose única)	*Gyps bengalensis*	LC_{50}: 1 mg/kg	SWAN *et al*, 2006.
Oral (7 dias)	*Columbia livia*	LOAEL 0.25mg/kg/d. Sinais clínicos foram depressão, sonolência, redução da alimentação e quantidade de água consumida.	HUSSAIN *et al*, 2008.
Oral (7 days)	*Gallus gallus*	LOAEL 0.25mg/kg/d e LOEC: 2.5mg/kg.	HUSSAIN *et al*, 2008.
Oral (30 dias)	Rato	LOAEL 14mg/kg	PFIZER, 2006.
Oral (5 semanas)	Camundongo	LOAEL 09mg/kg. toxicidade de pulmão e baço	PFIZER, 2006.
Oral (26 semanas)	Rato	LOAEL 50mg/kg Tecido sanguíneo e sistema gastrointestinal foram os órgãos alvos	PFIZER, 2006.
Oral (12 meses)	Babuíno	LOAEL: 5mg/kg/d	Novartis internal data.
Embrio/Fetal (oral)	Rato	LOAEL 24mg/kg Toxicidade maternal e fetotoxicidade.	PFIZER, 2006.
Embrio/Fetal (oral)	Rato	LOAEL 1mg/kg toxicidade no processo de desenvolvimento	PFIZER, 2006.
Embrio/Fetal (oral)	Coelho	20mg/kg/d. Não apresentou teratogenicidade	PFIZER, 2006.
Bact Mut (Ames)	Salmonella	Negativo	PFIZER, 2006.
Oral	Rato	NOEL 2mg/kg/d. Não carcinogênico	PFIZER, 2006.

Não foram observados efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou na reprodução, em estudos usando-se animais de experimentação, associados ao diclofenaco, bem como os estudos não revelaram nenhum efeito na fertilidade, ou no desenvolvimento embrionário ou pós natal. Porém, a exposição ao diclofenaco deve ser evitada em gestantes devido aos efeitos de inibição da prostaglandina, o que pode causar efeitos no sistema cardiovascular fetal.

Toxicidade Aguda

Entre as manifestações observadas após a exposição aguda ao diclofenaco, destaca-se a perda de consciência, aumento da pressão intracraniana e até a morte, como aponta um estudo de caso em que 5g de diclofenaco levou a óbito um jovem de 17 anos, dois dias após a administração do fármaco (HSDB, 2012).

O principal órgão afetado com administração de elevada dose de diclofenaco é o rim, podendo causar falência renal, nefrite e síndrome nefrótica. Shultz *et al*. (2004) avaliaram a relação existente entre o diclofenaco e abutres das espécies *Gyps bengalensis* e *Gyps indicus* e estabeleceram uma forte associação entre o quadro patológico do animal (falência renal e gota visceral) e a exposição ao fármaco em questão. Oaks *et al* (2004) em estudo sobre extinção de abutres, também da espécie *Gyps bengalensis* no Paquistão, relacionou este fato ao uso intensivo de diclofenaco nas criações de animais em regiões próximas ao habitat destes.

Machado *et al* (2009) analisou a toxicidade aguda do diclofenaco de sódio para espécie *Ceriodaphnia silvestrii*, observando o risco deste fármaco para os ambientes aquáticos e a necessidade de melhor avaliação quanto aos efeitos apresentados em exposições crônicas (CL_{50} (48h) de 25µg/mL).

Faltam estudos sobre a toxicidade dos produtos de transformação do diclofenaco pela cloração ou fotodegradação em águas de consumo humano que permitam avaliar seu risco e potencial toxicológico.

Toxicidade Crônica

Alguns estudos relatam os efeitos ocasionados pela exposição crônica ao diclofenaco. Cleuvers (2003) relatou seu efeito tóxico em ambiente aquático, através de bioensaios, o resultado foi uma elevada toxicidade aguda em *Lemna minor*, *Daphnia magna* e *Desmodesmus subscapicatus.*

Cães da raça beagle foram expostos ao diclofenaco de sódio, por via oral, em doses de 0,03; 0,1 e 0,3mg/kg de peso por dia, por gavagem, durante 13 semanas, não sendo relatado nenhum efeito adverso significativo (HSDB, 2012). Porém, outro estudo, também, utilizando cães da raça beagle, agora expostos a 0,3 e 1mg/kg de peso por dia, por quatro semanas, constatou a ocorrência de dilatação tubular renal na maioria dos animais expostos, sendo que as fêmeas apresentaram hiperplasia urotelial, e na maior dose (1mg/kg de peso por dia) os efeitos adversos incluíram os gastrointestinais, renais e no baço, acompanhados por diarreias,

anemia e perda de proteína por disfunção renal. Um animal teve de ser sacrificado devido aos efeitos adversos (HSDB, 2012).

A exposição oral crônica em estudos com *Gallus gallus* por 21 dias, apresentou um LOAEL de 0,25mg/kg de peso por dia. Outro estudo com babuínos, em exposição oral por 12 meses estabeleceu um LOAEL de 5mg/kg. Em camundongos, o LOAEL foi de 9mg/kg, após a administração oral por cinco semanas (PFIZER, 2006; HSDB, 2012).

DEMIREL & SARAC, 2011 realtam um estudo de caso de exposição crônica humana ao diclofenaco de sódio, onde os efeitos observados foram secura ocular, associados com perfuração espontânea da córnea em pacientes após radioterapia. Em outro estudo, um paciente com histórico de osteoartrite apresentou hepatite severa, cinco semanas após iniciar tratamento com diclofenaco para alivio da dor. Um quadro de hepatite severa também foi relatado em outro estudo de caso: uma mulher na faixa dos 40 anos, com dor crônica nos joelhos foi tratada com 50mg de diclofenaco três vezes por dia. Após cinco meses, os sintomas adversos relatados foram febre, náuseas, perda de peso e hepatite (NLM, 2012).

Carcinogenicidade

Não foram evidenciados efeitos carcinogênicos na exposição crônica em camundongos, nas doses de 0,3mg/kg de peso por dia para machos e 1mg/kg de peso por dia para fêmeas (THOMSON.MICROMEDEX, 2004 In US NML, 2012).

Mutagenicidade e Genotoxicidade

Nenhuma atividade mutagênica foi observada em testes *in vitro* utilizando células mamárias e bactérias expostas ao diclofenaco.

Efeitos na reprodução

Não foram observados efeitos na fertilidade ou reprodução em camundongos que receberam doses de 4mg/kg de peso por dia de diclofenaco. Outro estudo associado à embriotoxicidade do diclofenaco relatou perde de peso do embrião, diminuição do crescimento e dificuldade de sobrevivência, especialmente quando expostos a altas concentrações, uma vez que, em ratos e camundongos, o diclofenaco atravessa facilmente a placenta (THOMSON.MICROMEDEX, 2004: In US NML, 2012). Não foram observados

efeitos teratogênicos em coelhos e ratos expostos oralmente a 10mg/kg de peso por dia e 20mg/kg de peso por dia de diclofenaco, respectivamente.

2.2.2 Paracetamol

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, tem efeitos analgésicos e antipiréticos similares aos do ácido acetilsalicílico. Apresenta baixo efeito antiinflamatório e pouca capacidade inibitória da COX. Atualmente é um dos analgésicos mais utilizados para alívio de dores crônicas.

É um pó cristalino branco e inodoro moderadamente solúvel em água (1g/70mL de água a 25°C).

Este composto é o metabólito ativo originário da biotransformação da fenacetina mediada pela enzima Citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (LOURENÇÃO, 2009). Quando administrado por via oral, é quase completamente absorvido, porém sua absorção na presença de alimentos tende a ser dificultada (MCEVOY, 2007). Distribui-se amplamente através da maioria dos fluidos corporais exceto a gordura. Uma pequena fração (10 a 25%) do acetaminofeno se liga a proteínas plasmáticas. Sua eliminação, via sistema renal, dá-se após biotransformação, que pode ocorrer por três vias: conjugação com ácido glicurônico (60%), conjugação com sulfato (35%) ou via citocromo P450, onde pequena parte sofre N-hidroxilação mediada pelas enzimas CYP 2E1 e CYP 1A2, formando o N-acetil-benzo-quinoneimina, um produto de biotransformação intermediário extremamente reativo. Este processo de biotransformação se altera com a idade: em adultos a maior parte do acetaminofeno é conjugada ao ácido glicurônico e em menor extensão, com o sulfato. A glicuronidação não ocorre em neonatos. Nestes, em bebes e na primeira infância há predominância da sulfatação. Cerca de 90 a 100% do fármaco podem ser recuperados na urina no primeiro dia de uso terapêutico (GOODMAN & GILMAN, 2010). Os produtos de biotransformação farmacologicamente inativos são excretados via renal (BARTLETT, 2004) com T ½ de eliminação de 2 a 3 h em doses usuais em adultos, 1,5 a 3 h em crianças e cerca de até 4 horas em neonatos, pacientes cirróticos e em certos grupos étnicos (por exemplo, nigerianos e chineses).

Os efeitos adversos comuns relatados são: exantema, reações alérgicas, além de um efeito adverso agudo mais sério que ocorre pela *overdose* de paracetamol, causando necrose hepática, potencialmente fatal (GOODMAN & GILMAN, 2010).

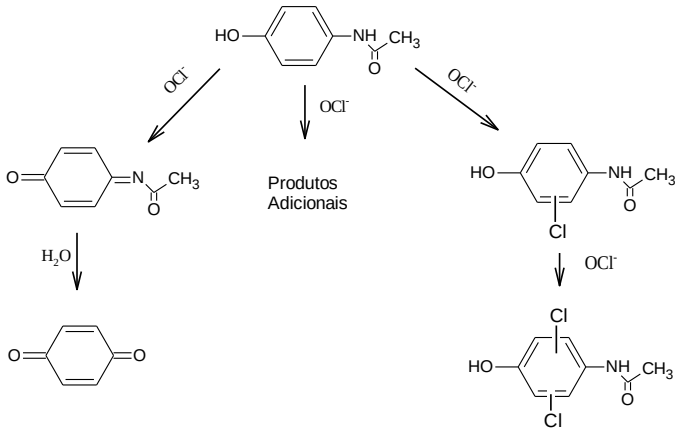
2.2.2.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

Devido ao seu coeficiente de partição octanol/água, quando em ambiente aquático, não é esperada a sua adsorção em sedimentos, e seu potencial de bioconcentração (BCF ~3) é baixo (SANGSTER, 1994). No ar atmosférico, poderá ser encontrado na forma de vapor, podendo reagir com radicais hidroxilas, produzidos fotoquimicamente, ou particulado, sendo removido por deposição seca ou úmida. No solo, o paracetamol apresenta alta mobilidade e baixa volatilização.

Quando atinge o ambiente aquático, e alcança a estação de tratamento de água, o paracetamol sofrerá oxidação, devido ao processo rotineiro de cloração da água, sendo que parte dele será eliminado, parte continuará presente na água tratada e outra parte poderá originar subprodutos oriundos de sua oxidação parcial (figura 4). Esses subprodutos são, em sua maioria, substâncias tóxicas, tal como a 1,4-benzoquinona e n-acetil p-benzoquinona imina (NAPQI). A 1,4-benzoquinona assim como a NAPQI são mais tóxicas que o paracetamol. Enquanto o último apresenta LD_{50} de 500 mg/kg, a 1-4 benzoquinona e NAPQI apresentam valores de 8,5 mg/kg e 20 mg/kg respectivamente. A 1,4-benzoquinona é, também, um produto de biotransformação do benzeno e apresenta efeitos genotóxicos e mutagênicos comprovados (BEDNER & MACCREHAN, 2006).

A presença do paracetamol, assim como a do diclofenaco, é frequente em ambientes aquáticos (tabela 5), conforme estudos publicados na Espanha, Brasil, Reino Unido, Estados Unidos (GOMEZ *et al*., 2006.; GHISELLI *et al*., 2006.; ALMEIDA & WEBER, 2005; AMERICO *et al*, 2010; KASPRZYK-HORDEN *et al*., 2007; FRAM & BERLITZ, 2011).

Figura 4 - Reação de oxidação do paracetamol pelo processo de cloração.



Fonte: Modificado de BEDNER & MACCREHAN, 2006

Tabela 5. Estudos relatando presença de paracetamol em ambiente aquático.

Relatos da presença de paracetamol em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
ALMEIDA & WEBER.	2005	Efluente	0,1-2,4 mg /L	Brasil
GOMEZ *et al*	2006	Efluente hospitalar	16,02 µg/L	Espanha
GHISELLI *et al*	2006	Águas Superficiais	25,2 µg/L	Brasil
RAIMUNDO *et al.*	2007	Águas Superficiais.	13-280 ng/L	Brasil
KASPRZYK-HORDERN *et al*	2007	Águas de rios	216-1388 ng/L	Reino Unido
KASPRZYK-HORDERN *et al*	2007	Águas de rios	11-598 ng/L	Polônia
TOGOLA & BUDZINSKI	2008	Efluente de ETE	108-11309 ng/L	França
WANG *et al*	2010	Águas Superficiais	70 ng/L	Estados Unidos
AMERICO *et al.*	2010	Efluente	0-8,25 mg/L	Brasil
TOGOLA & BUDZINSKI	2008	Água de consumo	Até 210,1 ng/L	França
FRAM & BELITZ	2011	Água de Consumo	1,89 ng/L	Estados Unidos
VERSTEEGH *et al*	2007	Água de Consumo	33 ng/L	Paises Baixos
STACKELBERGA*Et al*	2007	Água de Consumo	0,3-3 ng/L	USA

2.2.2.2 Toxicidade

O paracetamol pode ser tóxico para as espécies aquáticas, como relato por Machado *et al* (2009) em estudo sobre a toxicidade aguda deste composto para a espécie *Ceriodaphnia silvestrii*, cuja CL_{50} (48h) apresentou um resultado de 41,88mg/L. Embora as concentrações de paracetamol rotineiramente encontradas sejam inferiores à concentração letal 50, deve-se ressaltar que tal estudo de toxicidade refere-se a exposições agudas, quando na realidade este fármaco está presente constantemente, tratando-se portanto de exposição crônica (HSDB, 2007). A tabela 6 apresenta valores e dados toxicológicos para o paracetamol.

Tabela 6. Valores e dados toxicológicos para o paracetamol

PARACETAMOL			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
Oral (agudo)	Rato	LD_{50}: 2680-3100mg/kg	MCNEIL, 2010
Oral (agudo)	Hamster	LD_{50}: 630-770mg/kg	MCNEIL, 2010
Oral (agudo)	Coelho	LD_{50}: 2640-2800mg/kg	MCNEIL, 2010
Oral (agudo)	Cão	LD_{50}: 1180-1450mg/kg	MCNEIL, 2010
Oral (13-30dias)	Rato	Dose acima de 1000 mg/kg/day. Nenhuma alteração foi observada.	MCNEIL, 2010
Oral (100 dias)	Rato	LD_{50}: 765 mg/kg/d. Necrose hepática, degeneração tubular renal e atrofia testicular foram observadas.	MCNEIL, 2010
Gavagem (28 semanas)	Rato	200mg/kg/d não produziu alterações como ganho de peso, patologia grave ou achados histológicos em fígado, rim, coração ou pulmão.	MCNEIL, 2010
Nefrotoxicidade (100 dias)	Rato	Lesões no tubule renal foram observadas na dose de 4000mg/kg/dia	MCNEIL, 2010
Nefrotoxicidade (13-40 semanas)	Rato, Coelho e cão	50-400 mg/kg não resultou em nenhuma anormalidade renal significante.	MCNEIL, 2010
Nefrotoxicidade (32 weeks)	Rato	Lesões renais foram observadas	MCNEIL, 2010
Carcinogenicidade	Humano e animal	Estudos com paracetamol não mostraram efeitos carcinogênicos.	IARC, 1990
Efeitos na reprodução e teratogenicidade	Rato	Dose oral de 600 mg/kg/dia não produziu teratogenicidade ou embrio-toxicidade, quando administrada a partir do 6ºdia até o 15º dia de gestação. Quando administrado a partir de dia 6 a 15 de gravidez. Quando o paracetamol foi dado a partir do dia 16 de gravidez através de um período de lactação de 3 semanas, não foi observado efeito deletério sobre a taxa de gravidez ou por cento dos nascidos vivos, mas uma diminuição no ganho de peso e taxa de sobrevivência foi observada entre os filhos de fêmeas tratados com o paracetamol.	MCNEIL, 2010

Existe evidência, porém inadequada, relacionando o paracetamol a efeitos carcinogênicos em humanos e em animais. A IARC, 1990 não o clasifica como carcinógeno humano (Grupo 3).

Toxicidade aguda

O acetaminofeno apresenta DL_{50} oral, para ratos nas doses de 2680–3100 mg/kg, para hamsters nas doses de 630–770 mg/kg, para cães nas doses de 180–1450 mg/kg e em coelhos nas doses de 2640–2800 mg/kg. Não foram encontrados dados, na literatura consultada, relacionados as DL_{50} para o paracetamol em exposição pelas vias dérmica e inalatória.

O fígado é o principal órgão alvo na intoxicação aguda por paracetamol. Em adultos e adolescentes, a hepatotoxicidade pode ocorrer em decorrência da ingestão de doses maiores que 7,5 g a 10 g em um período de até 8 h.

Segundo Goodman e Gilman, (2010) o acetaminofeno é hepatotóxico em dose única de 10 a 15 g (150 a 250 mg/kg), enquanto doses entre 20 e 25 g são potencialmente fatais. Essa toxicidade deve-se à formação de hidroxiacetaminofenol, pela oxidação do grupamento amino do paracetamol, seguido pela formação do N-acetil-p-benzoquinona imina, que pode facilmente oxidar grupamentos tióis das proteínas e formar ânions superóxidos por meio da redução com oxigênio, implicando no stress oxidativo celular.

Toxicidade crônica

Em ratos expostos a doses de 200 mg/kg/dia de acetaminofeno por 28 semanas, por gavagem, não foram observadas alterações patológicas e histológicas no fígado, rins, coração e pulmões. Lesões renais foram observadas em ratos que apresentavam pielonefrite expostos por 32 semanas a doses de paracetamol de 300 mg/kg/dia (HSDB, 2007).

Carcinogenicidade

Não há evidências associando este medicamento à carcinogênese humana e animal (IARC, 1990).

Mutagenicidade e Genotoxicidade

Efeitos genotoxicos não são observados nas doses prescritas. Os testes de ames, testes criptogenéticos com células de ovário de hamster chinês, os de troca de cromátides irmãs e os de aberração cromossômica apresentaram resultados negativos (HSDB, 2007).

Efeitos reprodutivos

No uso terapêutico do acetaminofeno, não forem observados efeitos em mulheres durante o período gestacional, bem como embriotoxicidade ou teratogenicidade, muito embora este composto atravesse a barreira hematoplacentária (HSDB, 2007).

2.2.3 Cetoprofeno

O cetoprofeno é um pó cristalino branco, com parcial solubilidade em água. É classificado como anti-inflamatório não-esteróide (AINEs), com atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Atua inibindo a enzima ciclooxigenase, e diminuindo a síntese da prostaglândina (CLARKE´s, 2004). É equivalente à indometacina e possui potência 70 vezes maior que a aspirina.

Quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Liga-se principalmente à albumina e atinge concentrações plasmáticas máximas após 60 a 90 minutos da administração. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 horas. A biotransformação do cetoprofeno contempla a principalmente a conjugação com o ácido glicurônico. Cerca de 75% da dose oral é excretada na urina em 24 horas, sendo a maioria nas primeiras 6 horas, após absorção. Aproximadamente 90% do medicamento são conjugados com acido glicurônico, entretanto, também pode ocorrer a hidroxilação (UPTON, 1981).

Indivíduos sensíveis, como idosos, pessoas com insuficiência renal ou hepática devem atentar-se à dose de administração, uma vez que nesses indivíduos pode ocorrer aumento da meia vida deste fármaco (GOODMAN & GILMMAN, 2010).

2.2.3.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

Pouco se encontrou na literatura científica pesquisada sobre o destino do cetoprofeno no meio ambiente, bem como nas estações de tratamento de água. Porém, de acordo com suas características físico-químicas e sua semelhança estrutural com o naproxeno, estima-se que o cetoprofeno apresente moderada mobilidade no solo e baixa capacidade de volatilização. Uma vez no ambiente aquático, poderá adsorver em sólidos suspensos e sedimentos, de acordo com sua constante de carbono orgânico. Seu coeficiente de partição octanol/água indica que possui baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos (RICHARDSON, 1985).

Poucos autores relataram a presença do cetoprofeno em efluentes e águas superficiais (tabela 7).

Tabela 7. Estudos relatando presença de cetoprofeno em ambiente aquático.

Relatos da presença de cetoprofeno em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
TERNES *et al*	1998	Efluente ETE	0,2 -0,38 ug/L	Alemanha
HEBERER *et al*	2002	Água superficial	0-65 ng/L	Berlim
TIXIER *et al*,	2003	Efluente de ETE	0,18 ug/L	Suiça
VIENO *et al*	2007	Efluente de ETE	8 ng/L	Finlândia
TOGOLA & BUDZINSKI	2008	Efluente de ETE	3,0 ng/L	França

2.2.3.2 Toxicidade

O cetoprofeno como todos anti-inflamatórios não esteroides, pode apresentar graves efeitos adversos no trato gastrointestinal, sendo que os sintomas comumente relatados incluem úlcera, sangramento e perfuração do trato gastrointestinal. Em outros tecidos pode causar edema, hipertensão, reações anafiláticas, irritação na pele, efeitos hepáticos, doenças renais e anemia; este último nos casos de sangramento prolongado (PFIZER, 2008). A tabela 8 apresenta alguns valores e dados toxicológicos relacionados ao cetoprofeno.

Tabela 8 Valores e dados toxicológicos para o cetoprofeno.

CETOPROFENO			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
IV (agudo)	Homem (sexo feminino)	Um estudo no qual o leite materno de 18 mulheres (expostas por via intravenosa a 100mg de cetoprofeno 2x/dia (média de 2.69 mg/kg/dia) por 2-3 dias após o parto) foi coletado e apresentou uma concentração média de cetoprofeno de 57mcg/L (20-117mcg/L). Portanto não recomenda-se a utilização deste medicamento durante a amamentação, uma vez que este pode atingir o leite materno.	JACQZ-AIGRAIN *et al*, 2007
SC (agudo)	Ratos	Administração de 5mg/kg SC de cetoprofeno em ratos no tratamento perioperatório resultou em perda de sangue, peritonites e morte por toxicidade gastrintestinal, no período entre um dia e uma semana após a cirurgia não relacionada ao trato gastrintestinal.	SHIENTAG *et al*, 2012.
Oral (Agudo)	Camundongo	LD_{50}:360 mg/kg	PFIZER, 2008.
Oral (Agudo)	Ratos	LD_{50}: 62,4 mg/kg	PFIZER, 2008.
Oral (Agudo)	Guiné	LD_{50}: 1300 mg/kg	PFIZER, 2008.
Oral (Agudo)	Cães	LD_{50}: >1000 mg/kg	PFIZER, 2008.
Oral (sub-crônico)	Abutres	Estudos relatam a toxicidade do cetoprofeno para duas espécies de abutres em concentrações facilmente encontradas nas carcaças de gados dos quais eles se alimentam, doses de 1,5 e 5mg/kg são capazes de produzir mortalidade.	NAIDOO *et al*, 2009
Oral (sub-crônico)	Frangos de corte	Cetoprofeno na dose de 3mg/kg /dia IM, por 5 dias não apresentou efeitos tóxicos.	MOHAN, *et al*, 2012.
Oral (Sub-crônico)	Homem	Administração diária, oral, de 2-6 mg/kg/d por 5 semanas não produziu nenhuma alteração clínica ou histológica. Nas concentrações de 18 e 36mg/kg/dia por 5 semanas, efeitos tóxicos gastrintestinais foram observados, como: náuseas, vômitos úlceras.	MERIAL, 2007.
Carinogenicidade (oral)	Ratos e camundongos	Estudos não revelaram nenhuma evidência de carcinogenicidade.	CPDB, 2007.
Genotoxicidade	*Salmonella typhimurium*	Teste de Ames negativo. Não mutagênico.	PFIZER, 2008.
Toxicidade na reprodução	Ratos	Não foram encontrados efeitos na fertilidade ou na performance reprodutiva.	CCRIS, 2000.

Há evidência inadequada para carcinogenicidade em humanos e animais do cetoprofeno. Este não é classificado como carcinogênico para humanos. (Grupo 3) (IARC, 1990).

Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda do cetoprofeno foi estudada em coelhos, ratos, camundongos e cães e apresentou em cães uma DL_{50} de aproximadamente 1000 mg/kg. Em doses elevadas, os efeitos apresentados incluiam diarreia, vômitos, ataxia, poliúria e até morte (PFIZER, 2008).

Toxicidade Crônica

A administração diária de 2 e 6 mg/kg/dia por cinco semanas, via oral, não apresentou efeitos clínicos evidentes. Altas doses (18 e 36 mg/kg/dia) são relacionáveis a efeitos tóxicos como úlcera e danos ao intestino (PFIZER, 2008).

Carcinogenicidade

O uso do cetoprofeno não está relacionado à carcinogenicidade (CPDB, 2007).

Mutagenicidade e Genotoxicidade

Foram realizados alguns testes de AMES em *Salmonella typhimurium* e os resultados se mostraram negativos para mutagenicidade (CCRIS, 2000).

2.2.4 Naproxeno

Apresenta-se como anti-inflamatório não esteroide, com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O mecanismo envolvido em sua farmacodinâmica é a inibição da síntese da prostaglandina, devido à ação inibitória das enzimas ciclooxigenase (COX 1 e COX 2). A ação inibitória da COX 1, ocasiona redução das prostaglandinas que produzem muco para a proteção das células da mucosa, e consequentemente, os efeitos corrosivos do ácido gástrico tornam-se mais evidentes, podendo provocar gastrites e úlceras.

Este composto é rapida e completamente absorvido após a administração por via oral e retal, ligando-se 99% a proteínas plasmáticas. Pode atravessar a barreira placentária e pequena quantidade também pode atingir o leite materno e líquido sinovial (CLARKE´s, 2004). Cerca de 50% da dose é excretada na urina em 24 horas e cerca de 95% em cinco dias e 1-2% nas fezes. Aproximadamente 60% do naproxeno é eliminado na forma conjugada: 5% na forma de O-desmetilnaproxeno e 20% como desmetilnaproxeno, sendo que menos de 10% é excretado na forma inalterada.

Os metabólitos do naproxeno podem acumular-se em pacientes com distúrbios renais, podendo reduzir sua eliminação renal.

2.2.4.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

Quando o naproxeno atinge o meio ambiente, apresenta moderada mobilidade no solo, existindo quase que inteiramente na forma de ânions, que não adsorve carbono orgânico do solo, portanto também não se volatilizam e não se biodegradam.

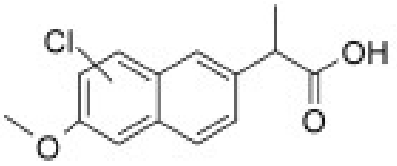
A sua constante de carbono orgânico indica sua possível adsorção em sólidos suspensos e sedimentos, quando em meio aquático. Em valores de pH entre 5-9, o naproxeno irá existir na forma de ânions, e portanto sua volatilização da superfície da água não acontecerá (DOUCETTE, 2000) O naproxeno possui baixo potencial de bioconcentração em organismos aquáticos, de acordo com seu coeficiente de partição octanol/água (RICHARDSON, 1985).

O naproxeno no ar atmosférico existirá na fase de vapor e particulado. Na fase de vapor sera degradado por reações com radicais hidroxilas, com meia vida de três horas. Pode ocorrer fotólise direta devido à luz solar, uma vez que o naproxeno contém cromóforos (HSDB, 2009).

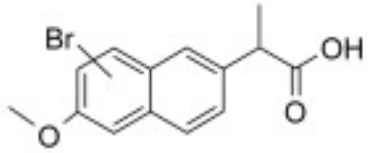
O naproxeno é considerado como não biodegradável. Seu percentual de perda por biodegradação em estações de tratamento de esgoto é muito reduzido: menos de 1%, o que ocasiona sua presença nas águas superficiais. Alguns autores publicaram a presença do naproxeno em efluentes de inúmeros países. Outros estudos relatam a presença na água tratada, evidenciando o baixo poder de remoção deste composto (tabela 9).

Na estação de tratamento de água, após a etapa de cloração, o naproxeno pode formar compostos clorados como o cloronaproxeno ou até bromonaproxeno, quando o bromo é adicionado ao meio (figura 5) (QUITANA *et al*, 2010).

Figura 5. Compostos formados pela cloração do naproxeno.



Cloro-naproxeno



Bromo-naproxeno

Tabela 9. Estudos relatando presença de naproxeno em ambiente aquático.

Relatos da presença de naproxeno em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
TERNES *et al*	1998	Efluente ETE	0,3-0,52 ug/L	Alemanha
BRUN *et al*	2006	Efluente de ETE	220-14000 ng/L	Canadá
AHRER *et al*	2001	Água superficial	<13 – 38,2 ng/L	Austria
HEBERER *et al*	2002	Água superficial	0-95 ng/L	Berlim
HSDB	2009	Efluente de ETE	5,22 ug/L	Itália
TIXIER *et al*,	2003	Efluente de ETE	2,60 ug/L	Suiça
HSDB	2009	Efluente de ETE	50 ng/L	Brasil
ANDREOZZI, *et al*	2003	Efluente	0,3-0,42 ug/L	Suiça
BOYD *et al*	2003	Efluente	81-106 ng/L	EUA
SERVOS *et al*	2007	Água superficial	176 ng/L	Canadá
SERVOS *et al*	2007	Água tratada	<176 ng/L	Canadá
BENOTTI *et al*	2009	Água tratada	<10 ng/L	EUA

2.2.4.2 Toxicidade

Os efeitos tóxicos comumente associados à utilização do naproxeno são disfunções renais e problemas gastrintestinais.

O naproxeno é contra indicado a indivíduos asmáticos, ou que apresentem urticária e reações de sensibilidade à aspirina ou outros analgésicos, sob o risco de graves reações

anafiláticas (AHFS, 2009). A tabela 10 apresenta alguns valores e dados toxicológicos para o naproxeno.

Tabela 10. Valores e dados toxicológicos para o naproxeno.

NAPROXENO			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
Oral (agudo)	Ratos	LD_{50}: 248 mg/kg	CAYMAN, 2013
Oral (agudo)	Camundongo	LD_{50}: 360 mg/kg	CAYMAN, 2013
Oral (agudo)	Cães	LD_{50}: 1000 mg/kg	CAYMAN, 2013
Oral (agudo)	Guinea	LD_{50}: 665 mg/kg	CAYMAN, 2013
Oral (agudo)	Hamster	LD_{50}: 1400 mg/kg	CAYMAN, 2013
Oral (agudo)	Mulher	LD_{50}: 200 mg/kg	CAYMAN, 2013
Segurança e eficácia	Crianças	Segurança e eficácia do naproxeno em crianças menores de 2 anos não foram estabelecidas, não sendo recomendada a utilização nesta faixa etária	ASHSP, 2009
Oral (sub-crônico)	Homens	Efeitos gastrintestinais como vômitos, diarreia, estomatites, colites e até anemia podem ocorrer na dose de 750 mg-1.5 g/dia	ASHSP, 2009
Efeitos na reprodução	Ratos	20 mg/kg/dia não apresentou efeitos na fertilidade ou perigo para o feto.	RLI, 2012
Efeitos na reprodução	Camundongos	170 mg/kg/dia não apresentou efeitos na fertilidade ou perigo para o feto.	RLI, 2012
Efeitos na reprodução	Coelhos	20 mg/kg/dia não apresentou efeitos na fertilidade ou perigo para o feto.	RLI, 2012
Carcinogenicidade	Ratos	Estudo de 2 anos em ratos, nas doses de 8, 16 e 24 mg/kg/dia não apresentou nenhum sinal de carcinogenicidade. NOEL: 24mg/kg/dia	RLI, 2012

O FDA classificou o naproxeno na categoria B, na qual estudos em animais de laboratórios não demonstraram risco fetal, porém apresentaram algum efeito adverso, sendo que ainda não existem dados em mulheres gestantes (RLI, 2012).

Toxicidade Aguda

Existem poucas informações sobre a toxicidade aguda do naproxeno, alguns estudos relatam casos particulares sobre efeitos adversos decorrentes desta exposição.

Um estudo relata o caso de uma adolescente de 15 anos de idade que desenvolveu acidose metabólica severa após ingestão de cinquenta comprimidos de 250 mg de naproxeno (HSDB 2009).

Outro individuo ingeriu 25 g de naproxeno e apresentou náuseas, indigestão, apneia, acidose metabólica e disfunções renais. Outros estudos, com exposição aguda a elevadas concentrações indicaram depressão do sistema nervoso central, levando a morte (AHFS, 2009).

Toxicidade Crônica

Estudos associam o uso crônico do naproxeno a problemas gastrintestinais e desenvolvimento de úlcera – efeitos comumente apresentados pelos anti-inflamatórios não esteroides (HSDB 2009).

Um homem de 39 anos apresentou edema periorbital, falta de ar, rouquidão e dispneia após um ano de exposição a 375 mg de naproxeno, três vezes ao dia. Em outro estudo, uma senhora de 71 anos, tratada com naproxeno por mais de oito semanas, apresentou um caso de aplasia de medula óssea reversível (HSDB, 2009).

Uma revisão de casos associou a administração oral crônica do naproxeno ao desenvolvimento de pseudoporfiria[1] (VELASCO *et al*, 2001).

[1] Pseudoporfiria é uma dermatose bolhosa rara, semelhante clinica e histopatologicamente à porfiria cutânea tardia. Acomete, principalmente, pacientes renais crônicos em diálise peritoneal ou hemodiálise. Medicamentos também podem estar envolvidos na etiologia da doença (GUYOTOKU et al, 2011).

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico do naproxeno foi avaliado em um estudo de exposição oral de duração de dois anos em ratos, nas dosagens: 8, 16 e 24 mg/kg/dia, no qual não foi encontrada nenhuma evidencia de carcinogenicidade (AHFS, 2009).

Mutagenicidade e Genotoxicidade

Em ensaios *in vitro* de clastogenicidade em células mamárias, o naproxeno apresentou resultado positivo, na presença e ausência de ativação metabólica (AHFS, 2009).

Efeitos na reprodução

A influência do naproxeno na reprodução foi avaliada em estudos em ratos, nas dosagens de 20 mg/kg/dia; em coelho, 20 mg/kg/dia; e camundongos, 170 mg/kg/dia. Não foi contatada nenhuma evidência de alterações na fertilidade (RLI, 2012).

Os efeitos de naproxeno na fertilidade humana são pouco relatados e estudados. Um estudo de caso relatou disfunção ejaculatória ocorrida durante o tratamento com naproxeno, sendo revertida mediante a suspensão da droga, porém não foi possivel se estabelecer uma relação de causalidade entre o aparecimento do efeito e o uso do medicamento (AHFS, 2009).

2.2.5 Indometacina

Assim como os outros fármacos estudados, a indometacina é um potente inibidor da formação da prostaglandina, inibindo também a motilidade dos leucócitos polimorfonucleares (HSDB, 1997).

Apresenta-se como um pó cristalino de cor branca a parda, praticamente insolúvel em água e solúvel em etanol.

Após sua administração é rapida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal e ligando-se 90% a proteínas plasmáticas. Cerca de 10-20% da dose administrada é eliminada inalterada na urina. Este princípio ativo é biotransformado através de reações metabólicas que incluem O-demetilação e conjugação com ácido glicurônico. Seus metabólitos mais significativos são o desmetilindometacina (DMI), desclorobenzoilindometacina (DBI), desmetildesclorobenzoilindometacina (DMBI) e os glucoronídios (CLARKE´s, 2004).

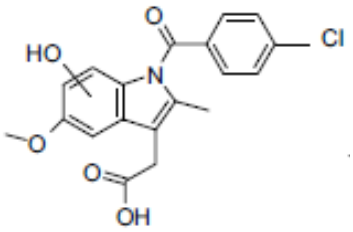
2.2.5.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

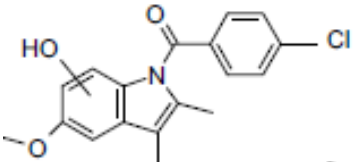
Em solo, espera-se moderada mobilidade, de acordo com o coeficiente de carbono orgânico. Não se espera a volatilização do solo, uma vez que os compostos estarão presentes na forma de ânions (CSID: 2925, 2012).

Em ambiente aquático, a indometacina pode adsorver em sólidos suspensos e sedimentos e irá existir quase que inteiramente sob forma de ânion em valores de pH 5-9, o que explica sua alta solubilidade, por isso não se voltiliza. Seu potencial para bioconcentração em organismos aquáticos, apesar de baixo, deve ser considerado. A presença da indometacina em ambientes aquáticos foi relatada em alguns estudos, apresentados na tabela 11.

A probabilidade de formação de compostos halogenados após o processo de cloração é muito baixa ou inexistente, entretanto, pode ocorrer formação de produtos de oxidação, como isomeros hidroxilados, denominados OH-indo e OH-indoCO_2, descritos por Quitana *et al* (2010) e ilustrados na figura 6.

Figura 6. Compostos formados pela oxidação da indometacina.





OH-indo OH-indoCO_2

Fonte: adaptado de QUITANA *et al*, 2010.

Tabela 11. Estudos relatando presença de indometacina em ambiente aquático.

Relatos da presença de indometacina em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
TERNES *et al*	1998	Efluente ETE	0,27-0,60 ug/L	Alemanha
WIEGEL *et al*,	2002	Água superficial	5-15 ng/mL	Alemanha
TERNES *et al*	2001	Água de consumo	<5 ng/L	Alemanha
TERNES *et al*	2003	Efluente ETE	0,1µg/L	Alemanha

2.2.5.2 Toxicidade

Os efeitos agudos comumente observados em altas doses são os gastrointestinais, vômitos, náuseas, tontura, cefaléia, confusão mental e desorientação (DRUGBANK, 2013). Os valores e dados toxicológicos estão resumidos na tabela 12.

Tabela 12. Valores e dados toxicológicos para a indometacina.

INDOMETACINA			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
Oral (Agudo)	Camundongo	Em um estudo de 14 dias, com mortalidade, obtendo LD_{50}: 50mg/kg,	DRUGBANK, 2013
Oral (Agudo)	Rato	Em um estudo de 14 dias, com mortalidade, obtendo LD_{50}: 12mg/kg	DRUGBANK, 2013
Oral (Sub-crônico)	Ratos e camundongos	Na dose de 4mg/kg/dia indometacina causou diminuição do peso médio fetal e retardou o processo de ossificação.	USP, 1996
Oral (Sub-crônico)	Ratos e camundongos	Na dose de 5-15mg/kg/dia indometacina causou toxicidade materna e morte, além de má formação fetal.	USP, 1996
Carcinogenicidade	Camundongo	Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada quando administrado 1,5mg/kg/dia de indometacina por 62-88 semanas	USP, 1996
Carcinogenicidade	Ratos	Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada quando administrado 1,5 mg/kg/dia de indometacina por 73-110 semanas	USP, 1996
Mutagenicidade	*Salmonella typhimurium*	Indometacina foi testada nas doses de 3,3; 10; 33; 100; 333 e 1000µg/placa, na presença e ausência de células de fígado de ratos. Em nenhuma dose apresentou efeitos mutagênicos, mas alguns efeitos tóxicos apareceram a partir da concentração de 333ug/placa	MORTELMANS, *et al*, 1986.
Carcinogenicidade	Ratos	Estudo de 81 semanas na dose de 1mg/kg/dia não apresentou nenhum efeito tumorigênico.	USP, 1996

Cont.

Efeitos na Reprodução	Ratos	Nenhum efeito na fertilidade foi observado na segunda geração de ratos que receberam doses de até 0,5 mg/kg/dia	USP, 1996

Toxicidade Aguda

A dose letal relatada para a indometacina é de 50-500 mg/kg (HSDB, 1997), sendo que a LD_{50} oral para ratos é de 12mg/kg e para camundongos 50 mg/kg.

Toxicidade Crônica

Alguns estudos relataram a ocorrência de efeitos tóxicos devido à exposição crônica à indometacina. Um estudo de caso relatou um quadro de falência renal ocorrida após terapia oral com indometacina na dose de 50mg, 3 vezes ao dia em um paciente com 68 anos de idade. Após cessado o uso do medicamento, houve melhoras no quadro clínico (WALSHE, 1979). Outros autores citam problemas renais associados ao uso de indometacina (HSDB, 1997).

Indivíduos com insuficiência cardíaca apresentaram piora no quadro clínico e problemas renais devido ao uso de indometacina na dose de 25 mg, 4 vezes ao dia (WALSHE, 1979).

A administração de indometacina em ratas e camundongos fêmeas durante os últimos três dias de gestação ocasionou em necrose neuronal, causando morte fetal e materna (HSDB, 1997).

Carcinogenicidade

Não há evidências associando este medicamento à efeitos carcinogênicos. Em estudos com camundongos que receberam 1,5 mg/kg de peso por 88 e 110 semanas não foram observadas evidências de carcinogenicidade (HSDB, 1997).

Em um estudo de toxicidade oral crônica em ratos durante 81 semanas, com doses de até 1mg/kg/dia, a indometacina não revelou efeitos tumorigênicos (USP, 1996)

Mutagenicidade e Genotoxicidade

Em teste de *Ames* e *in vivo*, a indometacina não revelou efeito mutagênico. Doses até 0,5 mg/kg/dia não provocaram efeitos na fertilidade de murganhos (HSDB, 1997).

Efeitos na reprodução

Nenhum efeito na reprodução associado ao uso deste medicamento foi relatado na literatura científica (HSDB,1997). Um estudo sobre a fertilidade, com administração de 0,5 mg de indometacina/kg/dia em ratos, não apresentou nenhum efeito sobre a fertilidade. (USP, 1996)

2.2.6 Ibuprofeno

O ibuprofeno apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, com odor característico (FARMACOPÉIA BRAS – 5ª Ed). Derivado do ácido fenilpropiônico, é inibidor da síntese das prostaglandinas, tendo propriedades analgésicas e antipiréticas. Assim como os demais fármacos estudados, o ibuprofeno é um antiinflamatório não esteroide, que atua inibindo a enzima ciclo-oxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir do ácido araquidônico, diminuindo a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos receptores da dor (ACHE, 2012).

Após administração oral, 80% da dose do ibuprofeno é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, sendo que a presença de alimentos diminui a absorção. A taxa de ligação proteica é alta, cerca de 99%, com meia vida de eliminação de aproximadamente 2h. Mais de 90% da dose é eliminada na urina como metabólito ou na forma conjugada (GOODMAN & GILMANN, 1996).

2.2.6.1 Destino no meio ambiente e na estação de tratamento de água

O Ibuprofeno é amplamente utilizado como anti-inflamatório e analgésico em doses elevadas, o que aumenta a probabilidade de ocorrência deste fármaco no ambiente, decorrente do metabolismo e excreção humana e animal.

No ar, poderá existir na forma particulada ou na forma de vapor, que se degradará pela presença de hidroxilas produzidas fotoquimicamente, com meia vida de degradação de 32 horas. Se atingir o solo, deverá apresentar baixa mobilidade. Seu pKa índica que irá existir primariamente na forma dissociada em que o processo de volatilização não ocorrerá.

Se lançado no ambiente aquático, o ibuprofeno poderá adsorver em sólidos suspensos ou em sedimentos, de acordo com seu coeficiente de carbono orgânico. Pode, também, ser biodegradado. Em função do valor de sua constante de Henry não deve ocorrer a volatilização à partir da superfície aquática. Em valores de pH de 5-9, irá existir na forma aniônica, o que também inviabiliza sua volatilização. Seu potencial de bioconcentração (~3) sugere baixa bioconcentração em organismos aquáticos (HSDB, 2002).

Não ocorrem reações de hidrólise do medicamento em ambiente aquático, uma vez que os ácidos carboxílicos são resistentes à hidrolise. Entretanto, pode sofre fotodegradação indireta (MONTEIRO & BOXALL, 2010).

Alguns estudos relataram a presença de ibuprofeno em águas superficiais e efluentes ao redor do mundo. Em alguns casos, o ibuprofeno resiste ao processo de tratamento de água, atingindo a água de consumo (tabela 13).

Tabela 13. Estudos relatando presença de ibuprofeno em ambiente aquático.

Relatos da presença de ibuprofeno em águas brutas e tratadas				
Autor	**Ano**	**Matriz**	**Concentração**	**Local**
TERNES *et al*	1998	Efluente ETE	0,37-3,4 ug/L	Alemanha
HILTON & THOMAS	2003	Efluentes	<20 -3800 ng/L	Reino Unido
ASHTON *et al*	2004	Efluente	3,1-27,3 µg/L	Reino Unido
ROBERT & THOMAS	2006	Efluente	2,97 -4,24 µg/L	Reino Unido
VIENO *et al*	2007	Efluente de ETE	8,5 ng/L	Finlândia
TOGOLA & BUDZINSKI	2008	Efluente de ETE	0,6 ng/L	França
STUMPFF *et al*	1996	Água de consumo	3 ng/L	Suiça
HEBERER *et al*	2002	Água tratada	3 ng/L	Berlim
SKADSEN *et al*	2006	Água de consumo	1,6-3,5 ng/L	EUA
MOMPELAT *et al*	2009	Água de consumo	1,4 ng/L	EUA

2.2.6.2 Toxicidade

Efeitos gastrintestinais são comumente relatados por cerca de 5-15% dos usuários de ibuprofeno. Os efeitos tóxicos são dores epigástricas, náuseas e queimação. Outros efeitos menos frequentes são trombocitopenia, coceiras na pele, dor de cabeça, tontura e visão turva. Os dados de toxicidade estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14. Estudos toxicológicos e valores para o ibuprofeno

IBUPROFENO			
Tipo de estudo	**Espécies**	**Resultados**	**Fonte**
Oral (agudo)	Rato	LD_{50}: 636 mg/kg	LEWIS, 1996
IP (agudo)	Rato	LD_{50}: 626 mg/kg	LEWIS, 1996
Oral (agudo)	Camundongo	LD_{50}: 740 mg/kg	LEWIS, 1996
SC (agudo)	Rato	LD_{50}: 740 mg/kg	LEWIS, 1996
Retal (agudo)	Rato	LD_{50}: 530 mg/kg	LEWIS, 1996
IP (agudo)	Camundongo	LD_{50}: 320 mg/kg	LEWIS, 1996
SC (agudo)	Camundongo	LD_{50}: 395 mg/kg	LEWIS, 1996
Oral (agudo)	Cães e gatos	25-125 mg/kg causou vomito, diarreia, náuseas, dor abdominal e anorexia.	VILLAR *et al*, 2003
Oral (agudo)	Cães e gatos	175 mg/kg pode causar vômitos, diarreias, náuseas, dor abdominal, poliúria, polidipsia[2], melena[3], oligúria, uremia e falência renal aguda.	VILLAR *et al*, 2003
Oral (agudo)	Cães e gatos	400 mg/kg pode causar todos os sintomas descritos cima e ataxia, choque e coma.	VILLAR *et al*, 2003
Oral (agudo)	Cães e gatos	600 mg/kg morte de cães e gatos.	VILLAR *et al*, 2003
Agudo	Dáfnia	NOEC: 75 mg/L	CLEUVERS, 2004
Retal (agudo)	Camundongo	LD_{50}: 620 mg/kg	LEWIS, 1996
Oral (sub-crônico)	Homem saudável	2semanas, 3x/dia apresentou perda de sangue no total de 9,7ml.	WARRINGTON *et al* 1982
Oral (sub- crônico)	Homem, 49anos	400 mg – 3x/dia. Anemia hemolítica autoimune fatal foi reportada.	GUIDRY *et al*, 1979
Oral (crônico)	Primatas	NOAEL 16 mg/kg peso corpóreo/dia	COUNCIL OF EUROPE, 2010
Oral (crônico)	Homem negro	Perda de cabelo	MAYER *et al*, 1979

[2] Polidipsia é um termo que se refere a excessiva sensação de sede.

[3] Melena é a evacuação de fezes escuras, negro-alcatrão (MANUAL MERCK, 2009)

Cont.

crônico	Homem e animal	Inibição da quimiotaxia de monócitos, com ID_{50} of 70 µg/mL	NIELSEN & BENNEDSEN, 1983
Teratogenicidade	Homem	Nenhuma evidencia de teratogenicidade foi observada durante o primeiro trimestre de uso, mas o experimento foi limitado. Uso após 34-35 semanas de gestação pode causar fechamento prematuro dos dutos arteriais, resultando em HPPN (hipertensão pulmonária persistente do recém nascido)	YOUNG *et al* 1995
Atividade Mutagênica	Fígado de ratos	Ibuprofeno não apresentou nenhum potencial mutagênico	OLDHAM *et al*, 1986

O uso do ibuprofeno em mulheres grávidas não é recomendado, principalmente durante o ultimo trimestre da gravidez (NLM, 2009). Este composto pode causar leve irritação dérmica e quando em contato com os olhos. Pode causar também temporária irritação no trato respiratório (BASF,2011).

Toxicidade Aguda

O uso deste medicamento em doses elevadas acarreta o aparecimento de efeitos adversos tais como dores gastrintestinais, náusea e vômitos. A DL_{50} avaliada em ratos é de 363 mg/kg, sendo que em camundongos é de 740 mg/kg (HSDB, 2002).

Setenta e cinco casos de toxicidade aguda à exposição do ibuprofeno foram descritos por COURT *et al*, (1983), onde a maioria dos pacientes não apresentou efeitos adversos significativos, e somente alguns apresentaram náuseas e vômitos.

Outro estudo, reportado pelo Centro de Drogas e Tóxicos de Rocky Mountain em 1985 (*Rocky Mountain Poison and Drug Center*) observou reações tóxicas severas em sete dos 45 pacientes que faziam uso do ibuprofeno, sendo que os efeitos observados foram vômito, náuseas, dores abdominais, leve depressão do sistema nervoso, coma, taquicardia, apneia, acidose metabólica com ou sem alcalose respiratória e falência renal. Dois de seis adultos apresentaram reações tóxicas graves e um morreu. O autor concluiu que ibuprofeno em altas doses pode causar sérios efeitos tóxicos (HALL *et al*, 1988).

Hall *et al* (1992) relataram um caso em que aproximadamente 20% dos pacientes apresentaram sintomas em menos de 4 horas após exposição aguda ao ibuprofeno (440mg/kg), onde os sintomas incluíram depressão do sistema nervoso central, convulsões, distúrbios gastrointestinais, bradicardia, hipotensão, apneia, função renal anormal e

hematuria. Duas crianças tiveram convulsões ou apneia e uma morreu. O autor concluiu que o uso de altas doses de ibuprofeno ocasionalmente pode causar sérios efeitos tóxicos.

A dose letal aguda oral para o ibuprofeno em camundongos é de 1300mg/kg e 1200mg/kg para ratos. Altas doses causam depressão do sistema nervoso central e morte, resultado da perfuração intestinal (COUNCIL OF EUROPE, 2010).

Toxicidade Crônica

Estudos evidenciam falência renal aguda e crônica causadas por longa exposição oral ao ibuprofeno. Anemia hemolítica fatal foi observada em um senhor de 49 anos de idade, após a administração de 400mg de ibuprofeno, três vezes ao dia.

Um estudo com *Daphnia magna* sobre a toxicidade crônica do ibuprofeno foi publicado por Heckmann *et al* (2007). Neste estudo, *D.magna* foram expostas a diferentes concentrações de ibuprofeno (0, 20, 40 e 80 mg/L) durante duas semanas. Os resultados observados indicam que a taxa de crescimento da população sofreu significativa redução, obtendo maior repercussão com as doses elevadas do ibuprofeno, resultando em diminuição do número populacional. A reprodução foi afetada em todas as concentrações, com LC_{50} de 13,4 mg/L. Neste estudo o NOEC (*no observed effect concentration*) de sobrevivência e taxa de crescimento populacional, em 14 dias, foi de 20 mg/L e o LOEC (*Lowest Observed Effect Concentration*) foi de 80mg/L.

Outro estudo publicado na *American Gastroenterological Association* (AGA) mostrou que 71% dos pacientes que utilizavam ibuprofeno por 90 dias apresentaram dano intestinal. O risco tende a aumentar com os fatores como idade, uso de medicamentos, estilo de vida e hábitos, como fumar e consumir bebidas alcoólicas (AGA, 2005).

Há evidências de que o ibuprofeno possa induzir danos renais em indivíduos que portadores de distúrbios no sistema adrenérgicos ou quem tem condições renais com fluxo de sangue reduzido (COUNCIL OF EUROPE, 2010).

O efeito tóxico resultante da exposição crônica de ibuprofeno em primatas foi avaliado em um estudo de 52 semanas, em que o medicamento foi administrado oralmente, duas vezes ao dia, nas concentrações de 16, 40 e 100 mg/kg/dia. O NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) foi de 16 mg/kg, baseando-se em observações de fendas no córtex renal em dois dos dez animais que receberam a dose de 40mg/kg e em nove dos dez animais que receberam a dose de 100 mg/kg/dia (COUNCIL OF EUROPE, 2010).

Immunotoxicidade

Diversos problemas dermatológicos foram relatados em pacientes que faziam uso do ibuprofeno, dentre eles erupções cutâneas, eritema multiforme bolhoso, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, na dose de 400mg de ibuprofeno, três vezes por dia, por oito dias (STERNLIEB & ROBINSON, 1978).

Hepatotoxicidade

Rodríguez-Gonzáles *et al* (2002), relatou um caso em que uma mulher de 59 anos de idade, tratada com 600mg de ibuprofeno, 3 vezes ao dia, para dores nos quadris, desenvolveu icterícia e fatiga, após cinco dias. Resultados laboratoriais mostraram elevações nos níveis de aminotransferase sérica. A paciente negou histórias prévias de doenças hepáticas, fatores de riscos para hepatite viral, abuso alcoólico ou exposições a outros medicamentos, sendo que os testes para hepatites A, B e C mostraram resultados negativos. Ela também desenvolveu disfunção renal, o fígado apresentou necrose severa e após dez semanas foi submetida a um transplante hepático (RODRÍGUEZ-GONZÁLES *et al*, 2002).

Outro estudo relata o caso de um homem, 29 anos, com história de alergias múltiplas que desenvolveu icterícia e dor abdominal, três semanas após iniciar o tratamento com 600mg/dia de ibuprofeno. Foram avaliadas a alanina transaminase (ALT) e fosfatase alcalina. Uma biopsia apresentou colestase intra-hepática[4], infiltrados inflamatórios e números reduzidos dos ductos biliares. No 12º mês, o paciente continuou apresentando leve icterícia e prurido até ser submetido a um transplante hepático (ALAM *et al*, 1996).

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos não revelaram qualquer atividade carcinogênica. Bem como estudos experimentais demonstraram que o ibuprofeno atravessa a placenta não existindo, contudo, qualquer evidência de atividade teratogênica (HSDB, 2002).

Em um estudo de 54 semanas, ratos foram submetidos à administração de ibuprofeno, por via oral, nas concentrações de 0-16 mg, não sendo observado nenhum efeito (CPDB, 2007). Em outro estudo, também em ratos, em que o ibuprofeno foi administrado nas doses de

[4] Colestase é uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição do fluxo biliar e que pode ser causada por diferentes doenças intra e extra-hepáticas. Colestase intra-hepática (CIH) desenvolve-se a partir da alteração no fluxo biliar tanto em hepatócitos quanto na árvore biliar intra-hepática.

0, 20, 40, 60 e 120mg/kg/dia, por dois anos, alguns efeitos foram observados, como lesões gástricas e aumento do número de papilomas renais, nas doses de 60 e 12 mg/kg/dia (COUNCIL OF EUROPE, 2010).

Mutagenicidade e Genotoxicidade

O Ibuprofeno e outros antiinflamatório foram testados visando avaliar a atividade mutagênica no ensaio de *Ames (Salmonella)*. O tratamento de todas as cinco estirpes de Salmonella com ibuprofeno não induziu quaisquer aumentos apreciáveis na contagem de colônias, em comparação com os controles negativos. Portanto, ibuprofeno não mostrou qualquer potencial mutagênico sob estas condições de ensaio (INFARMED, 2010).

Alterações no DNA foram avaliadas por trocas das cromatides irmãs do sangue periférico dos linfócitos de pacientes não fumantes que utilizaram ibuprofeno 1200 mg/dia por duas semanas. O resultado não apresentou nenhum efeito na troca das cromátides irmãs (RAINSFORD, 1999).

BURDAN *et al*, 2008 observaram em estudos em ratos, tratados com ibuprofeno durante a durante a gravidez e lactação, uma diminuição do peso e tamanho dos fetos, além da diminuição da densidade óssea absoluta, mas nenhum efeito teratogênico foi observado. Neste estudo o LOEL estabelecido foi de 225 mg/kg/dia.

Efeitos na reprodução

Nenhuma evidência de teratogenicidade foi observada após um trimestre do uso de ibuprofeno. O uso após 34-35 semanas de gestação pode causar parto prematuro resultando em hipertensão pulmonar do recém-nascido (HSDB, 2002). Embora o ibuprofeno não apresente potencial teratogênico, num estudo foi observado que ele causou mortes prematuras de ratos recém-nascidos. Estudos com ibuprofeno em coelhos também relataram que a inibição da contração uterina é dose dependente na faixa de 125-500µg/mL (RAINSFORD, 1999).

2.3 Saneamento Básico

Saneamento, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, é o controle de todos os fatores do meio físico do homem, que exercem ou possam vir a exercer efeitos nocivos sobre o seu bem estar. De outra forma, pode-se dizer que saneamento caracteriza o conjunto de

ações socioeconômicas que têm por objetivo alcançar salubridade ambiental, inibindo, prevenindo ou impedindo a ocorrência de endemias ou epidemias veiculadas pelo meio ambiente (WHO, 2011). Geralmente refere-se às questões de abastecimento de água potável, coleta, afastamento e tratamento de resíduos sólido. Também incluem nesta lista, embora não tão frequentemente, as questões de manejo de águas pluviais.

Até meados de 1970 a preocupação em relação à qualidade da água baseava-se apenas em aspectos microbiológicos e doenças advindas deste quadro, como doenças gastrintestinais, cólera e outras. A partir da década de 1970, com a criação da EPA nos Estados Unidos, a população deparou-se com outros possíveis problemas em relação à qualidade da água, tais como o aspecto químico, quando a comunidade científica passou a relatar a presença de contaminantes emergentes em ambientes aquáticos.

A presença de tais contaminantes pode ser muito prejudicial para as espécies aquáticas, como visto anteriormente, portanto, algumas resoluções e portarias foram criadas ao longo dos anos visando regulamentar o uso da água, os padrões de potabilidade e os parâmetros para o lançamento de efluentes, como a lei n° 11.445/2007, que estabelece diretrizes para o saneamento, tratando de questões como a universalização da prestação dos serviços de uma forma adequada que garanta a saúde pública e à proteção ao meio ambiente, bem como a resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente nº 430/2011, que estabelece parâmetros para lançamento de efluentes, além da portaria do ministério da Saúde nº 2914/2011 que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade.

Embora existam legislações a respeito dos aspectos químicos, os fármacos, de uma maneira geral, não estão regulamentados quanto sua presença ou limite máximo permitido. E o que se constata ao realizar uma busca em literatura científica é que além de presentes em ambientes aquáticos, eles se encontram em concentrações elevadas (BILA & DEZOTTI, 2003; TERNES, 1998).

Os tratamentos de esgoto e de água podem reduzir ou eliminar a presença de alguns contaminantes emergentes, mas não são todos os municípios do Brasil que possuem sistema sanitário. Em 2011, a pesquisa realizada pelo Bloco de Saneamento Básico – MUNIC, do IBGE constatou que apenas 28,2% ou 1569 municípios do País possuíam uma política de saneamento básico com abastecimento de água potável e somente 1631 municípios, ou seja, 29,3% possuíam sistema de coleta e tratamento de esgoto. Estes dados mostram a realidade do país nas questões sanitárias. O sudeste do país, com grandes polos econômicos e sociais, apresenta apenas 33% dos municípios com sistema de tratamento de esgoto e

aproximadamente 25% dos municípios com sistema de abastecimento de água (FUNASA, 2010).

2.3.1 Coleta e Tratamento de esgoto convencional

O tratamento prévio de esgotos urbanos e industriais é fundamental para a conservação dos recursos hídricos em padrões de qualidade compatíveis com a sua utilização para os mais fins. As águas subterrâneas, embora mais protegidas da poluição, podem ser seriamente comprometidas, pois sua recuperação é mais lenta. Há substâncias que não se autodepuram e causam poluição cumulativa das águas, com sérios riscos ao homem, à fauna e à flora, quando não tratadas e lançadas nos rios, lagos e mesmo no solo.

Após utilização da água, seja para uso higiênico ou alimentício, esta é captada através de sistema coletor, afastada e tratada em estações de tratamento de esgoto (ETE). Esse procedimento é importantíssimo para garantir a saúde da população local e a preservação do meio ambiente.

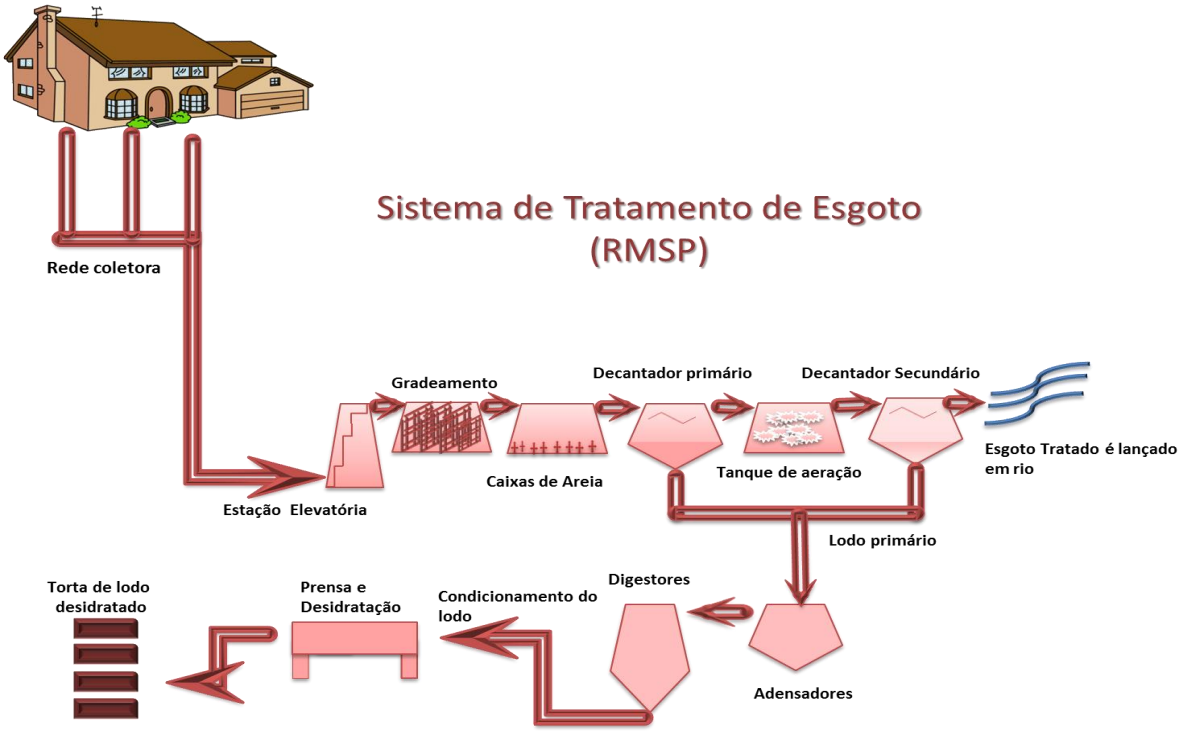
Após a coleta, o esgoto é transportado para uma estação de tratamento. A região metropolitana de São Paulo utiliza o método de lodos ativados para o tratamento de esgoto, em que a parte sólida e a parte líquida são tratadas separadamente.

O esgoto na estação de tratamento passa por um sistema de grades, local onde será retida a parte sólida de maior tamanho, sendo que a parte líquida segue para a caixa de areia onde ocorre separação dos grânulos maiores. O esgoto segue para o decantador primário, onde ocorre novamente uma separação: líquido-sólido; a parte líquida segue para o tanque de aeração, onde a matéria orgânica é consumida, em um processo estritamente biológico e aeróbio, no qual o esgoto bruto e o lodo ativado são misturados, agitados e aerados pela presença de oxigênio. O esgoto, agora com menos partículas sólidas, segue para o decantador secundário, onde partículas menores se sedimentarão; a parte líquida é lançada, então, no efluente.

A parte sólida, constituída dos decantados no decantador primário e secundário segue para os adensadores e digestores, para retirada da água; o lodo segue então para prensa e desidratação, onde sai em forma de torta de lodo desidratado, conforme ilustra a figura 7.

Com relação à degradação, os corpos hídricos têm capacidade de diluir e de assimilar esgotos e resíduos mediante processos físicos, químicos e biológicos, que proporcionam a sua autodepuração. Entretanto, essa capacidade é limitada em face da quantidade e qualidade dos recursos hídricos existentes (SETTI *et al*, 2001).

Figura 7. Sistema de Coleta e tratamento de esgoto



Fonte: (Adaptado de SABESP, 2011).

No estado de São Paulo aproximadamente 100% dos municípios tem rede coletora de esgoto e aproximadamente 78% destes municípios possuem sistema de tratamento de esgoto (IBGE, 2008).

Embora questões ambientes sejam levantadas a todo instante a respeito da contaminação ambiental, este quadro ainda se faz presente na atualidade, viabilizando a permanência de contaminantes, produtos químicos, fármacos, reagente e drogas ilícitas em rios e águas superficiais. Alguns desses compostos resistem ao tratamento de esgoto e permanecem no meio ambiente aquático, interagindo com as espécies ali presentes.

Ternes (1998) realizou um estudo da ocorrência de fármacos em rios da Alemanha e a eficiência do tratamento nas ETEs alemãs, para os farmácos diclofenaco e ibuprofeno, sendo que a eficiência de remoção foi de 69 e 90%, respectivamente. As concentrações médias no efluente após o tratamento foram na ordem de 0,81 μg/L (diclofenacco) e 0,37 μg/L (ibuprofeno), e este estudo não relata a formações de produtos de degradação. O autor ainda ressaltou que, os dados representavam somente 1% do total de 2.900 substâncias terapêuticas comercializadas na Alemanha (TERNES, 1998). A tabela 15 apresenta outros fármacos comumente encontrados no meio aquático.

Tabela 15- Outros fármacos comumente encontrados no ambiente aquático.

Fármaco	Classe Farmacêutica	Concentração µ/l	Condições
Ácido Acetilsalicílico	Analgésico	0,22	Efluente ETE/Alemanha
Ácido Clofíbrico	Metabólito de antilipêmicos	0,36 1,0 0,049	Efluente ETE/Alemanha Esgoto Doméstico/ Brasil Água Superficial/Canada
Bezafibrato	Antilipêmico	2,2 1,2	Efluente ETE/Alemanha Esgoto Doméstico/ Brasil
Carbamazepina	Anticonvulsivante	2,1	Efluente ETE/Alemanha
Cetoprofeno	Antiinflamatório	0,2	Efluente ETE/Alemanha
Ciprofloxacino	Antibiótico	0,02	Água natural/EUA
Diazepam	Droga psicoativa	0,033 0,053	Efluente de ETE/Alemanha Água Superficial/Alemanha
Diclofenaco	Antiinflamatório	0,06 0,81 0,15	Água Superficial/Brasil Efluente ETE/Alemanha Água Superficial/Alemanha
Eritromicina	Antibiótico	0,1 2,5	Água natural/EUA Efluente ETE/Alemanha
Indometacina	Antiinflamatório	0,95	Esgoto Doméstico/Brasil
Ibuprofeno	Antiinflamatório	0,087 0,37 0,01 3,3	Água Superficial/Canadá Efluente ETE/Alemanha Água Superficial/Brasil Esgoto Doméstico/Suécia
Norfloxacino	Antibiótico	0,12	Água Natural/EUA
Oxitetraciclina	Antibiótico	0,34	Água Natural/EUA
Propranolol	β-Bloqueador	0,17	Efluente ETE/Alemanha
Sulfametoxazol	Antibiótico	0,4	Efluente ETE/Alemanha
Tetraciclina	Antibiótico	0,11 1,2-4,2	Água natural/EUA e Água Superficial/Alemanha
Trimetropim	Antibiótico	0,15 2,5	Água natural/EUA Efluente ETE/Alemanha
Vancomicina	Antibiótico	3,8	Água Superficial/Alemanha

(Modificado de BILA & DEZOTTI, 2003).

Ao mostrarem-se resistentes às etapas de tratamento de esgoto, tais fármacos irão atingir o corpo receptor, que na maioria das vezes é o mesmo corpo d´água que servirá para captação, tratamento e abastecimento de água potável para a população.

2.3.2 Tratamento da água na RMSP

O ciclo do tratamento da água pode ser descrito basicamente como: Tratamento e distribuição de água potável, coleta e tratamento do esgoto gerado (Figura 8).

Figura 8. Ciclo do Tratamento da Água.

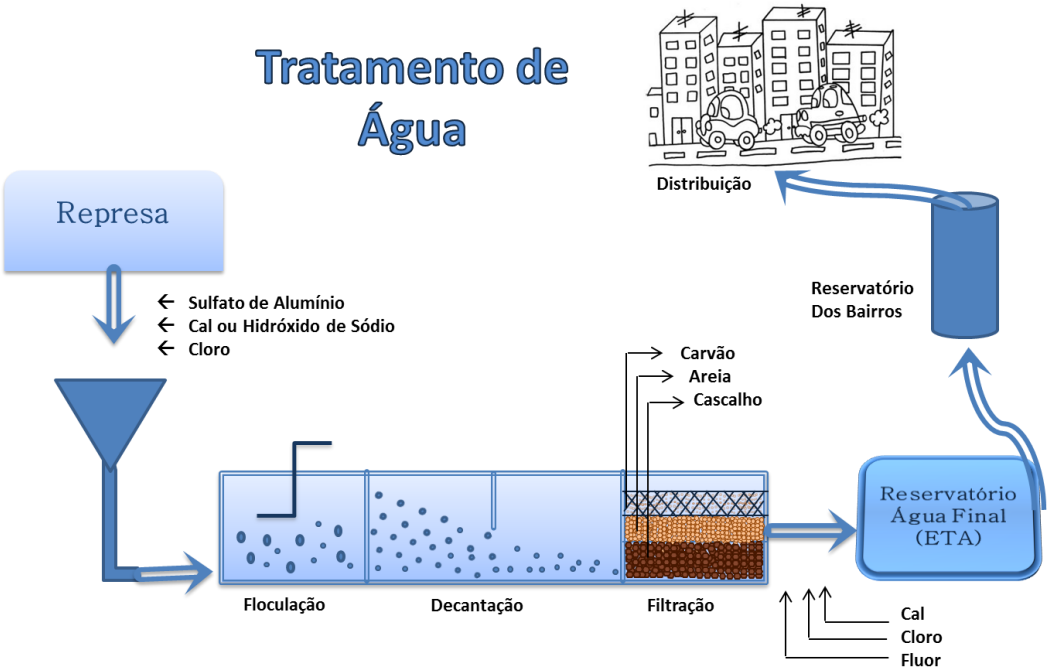
Fonte: (modificado de SABESP, 2011)

Após o tratamento do esgoto, a água volta ao rio para ser futuramente utilizada. Para que a água dos rios e ou mananciais seja oferecida na forma potável para a população, é preciso que seja captada, tratada, armazenada e distribuida.

A grande demanda, associada aos limitados recursos hídricos e à contaminação dos mesmos pelo relançamento da água pós- tratamento de esgoto aos corpos d´água, torna obrigatória a implementação de tratamento convencional para que a água potável abasteça à população paulistana.

As etapas do tratamento convencional de água, aplicadas na cidade de São Paulo são ilustradas na figura 9.

Figura 9. Etapas de tratamento da Água



Fonte: (SABESP, 2011, modificado).

Primeiramente ocorre a captação, a água é, então, bombeada para as estações de tratamento, onde passarão por diversas etapas para minimizar a presença de contaminantes e eliminar os possíveis contaminantes tóxicos aos seres humanos. As próximas etapas são baseadas em tratamentos químicos, com adição de reagentes para oxidar e coagular a matéria orgânica:

1º Pré-cloração

Na estação de tratamento, o primeiro passo é a adição de cloro assim que a água chega à estação para tratamento microbiológico. Tal procedimento acarreta a formação de diversas substâncias no meio ambiente, já que o cloro reage com produtos químicos ali presentes (SOUZA *et al*, 2008). Se por um lado a pré-cloração é uma etapa importante para o controle microbiológico, por outro lado, pode acarretar na formação de subprodutos clorados com alto potencial de danos para o indivíduo exposto.

2º Pré-alcalinização

Está relacionada à adição hidróxido de sódio à água para ajustar o meioaos valores exigidos de pH para as fases seguintes do tratamento.

3º Coagulação

Etapa na qual ocorre a adição de sulfato de alumínio, cloreto férrico ou outro coagulante, seguido de uma agitação violenta da água, provocando a desestabilização elétrica das partículas de sujeira, e facilitando sua agregação. Sua quantidade varia de acordo com a qualidade e quantidade da água bruta.

Após a adição dos reagentes químicos, a agitação do sistema é reduzida, para favorecer a aglutinação das impurezas, formando flocos, facilmente removidos. Este processo nada mais é que a formação de flocos mediante a introdução de energia na massa líquida, em forma de substâncias químicas, capazes de propiciar o contato das partículas desestabilizadas na coagulação (BRASIL, 2007).

A próxima etapa é a decantação, em que os flocos de sujeira, mais pesados do que a água, caem e se depositam no fundo do decantador, processo em que estes flocos são separados da parte líquida.

A água, então, passa por várias camadas filtrantes onde ocorre a retenção dos flocos menores que não ficaram na decantação, etapa conhecida como filtração. Estas três etapas: floculação, decantação e filtração recebem o nome de clarificação, onde todas as partículas de impurezas são removidas deixando a água límpida.

Após essas etapas, a água passa por um novo processo de cloração, utilizado para garantir um teor de cloro residual livre de no mínimo 0,2 mg/L ou 2 mg/L de cloro residual combinado, segundo a portaria do MS 2914/2011.

Apesar do cloro apresentar algumas limitações como desinfetante no tratamento da água para consumo humano, continua sendo a opção mais amplamente utilizada no Brasil, devido à sua alta eficiência como desinfetante, baixo custo e fácil aplicação (SOUZA *et al*., 2008). Utilizado, (i) principalmente, sob a forma de cloro-gás, fornecido liquefeito em cilindro sob pressão, com elevada pureza e altamente tóxico; (ii) hipoclorito de cálcio, com teor de cloro de 60-70% e hipoclorito de sódio, com teor de 10-15% (BRASIL, 2007).

Como esperado, o cloro reage com a água e a matéria orgânica presente. Parte do cloro é consumida na ação desinfetante e parte na oxidação da matéria orgânica. O cloro residual pós-reações pode se apresentar nas formas de cloro livre e cloro combinado, sendo o livre bem mais eficiente.

Para a inativação de bactérias, teores de cloro residual livre de 0,2 – 0,5 mg/L são adequados e suficientes, enquanto que para inativação de vírus, o adequado é de no mínimo 0,5mg/L por 30 minutos em pH<8,0, segundo a Portaria do MS nº 2914/2011.

A cloração pode gerar subprodutos tóxicos, principalmente os trialometanos. O valor máximo permitido pela legislação brasileira é de 100 µg/L (SOUZA *et al*., 2008).

Após adição de cloro, ocorre a etapa de fluoretação, que é uma etapa adicional, padronizada no Brasil, com o objetivo de colaborar para redução da incidência da cárie dentária.

Este é o processo convencional utilizado na região metropolitana e demais regiões do Brasil. Estudos demonstram que algumas substâncias resistem a esse tipo de tratamento (FRAM & BELITZ, 2011), permanecendo na água tratada, alcançando o sistema de distribuição e as residências, como por exemplo, o ácido clofíbrico (3,2 –5,3 ng/L) e o diazepam (19,6 – 23,5 ng/L) obsevados na Itália, por CALAMARI *et al*, 2003 e o ibuprofeno (0,51-1,35 µg/L) na Califórnia, por LORAINE *et al*, 2006.

2.4 Avaliação do risco à Saúde humana decorrente da presença de contaminantes emergentes na água potável

Alguns fármacos, como já abordado, degradam-se totalmente ao passar pelo tratamento de água, com a adição de agentes oxidantes; outros degradam parcialmente, formando produtos de transformação, muitas vezes mais tóxicos que o composto original, como é o caso do paracetamol, formando 1,4-benzoquinona e para-benzoquinona imina, compostos muito mais tóxicos que o seu percursor.

Quando um contaminante permanece no ambiente aquático mesmo após o tratamento de esgoto convencional, torna-se um problema de saúde pública, uma vez que pode ocorrer exposição humana, advinda do consumo da água e também pelo consumo de peixes e espécies aquáticas que podem acumular esses contaminantes ou resíduos (CUNNINGHAM, 2008).

Inúmeras questões relevantes devem ainda ser investigadas sobre este tipo de contaminação. Para isso, um estudo de exposição crônica se faz necessário com o objetivo de analisar os possíveis efeitos, uma vez que existem poucos relatos associado à ecotoxicidade destes componentes (GHISELLI, 2006).

Baseando-se nos dados de estudos toxicológicos, é possível determinar a dose de referencia para avaliação do risco humano da exposição, utilizando-se a fórmula apresentada a seguir.

$$Cr = \frac{\mathrm{DRf} * \mathrm{PC} * \mathrm{CR}}{C}$$

Onde:

Cr = Critério para valor baseado em exposição crônica para compostos não carcinogênicos.

DRf = Dose de Referência

PC = Peso Corpóreo

CR = Contribuição Relativea da fonte (estipulado como sendo 20%)

C = Consumo crônico (L/dia)

Comparando-se os critérios com os valores máximos encontrados na água potável é possível estimar-se o risco.

2.5 Método Analítico

A determinação dos fármacos em águas geralmente é realizada por técnicas sensíveis que permitem a detecção de baixas concentrações dos analitos. Destaca-se entre estas técnicas a cromatografia líquida (LC) acoplada ao espectro de massa (LC-MS). Trata-se de uma técnica sensível, onde resíduos dos fármacos podem ser detectados e quantificados. O método preconiza uma extração em matriz em fase sólida (SPE) para concentrar a amostra, uma vez que o método analítico desenvolvido, muitas vezes, detecta concentrações inferiores àquelas encontradas no meio ambiente.

O método LC-MS é o mais sensível e específico no que diz respeito à determinação de compostos orgânicos. Ao contrário das outras técnicas, este não usa parâmetros físicos genéricos para a identificação dos compostos. Em vez disso, depois de uma separação cromatográfica convencional (HPLC – Cromatografia líquida), identifica o analíto por meio de sua massa molecular. Este tipo de tecnologia permite que se reduza ou elimine completamente procedimentos de preparo de amostra como *clean-up/*pré-concentração e derivatização. Como estas etapas são normalmente lentas e trabalhosas, este equipamento se apresenta como uma excelente alternativa para tornar os métodos menos sujeitos a erros de análise. O LC-MS/MS pode ser utilizado no modo *Eletrospray Ionization* que é indicado para

análises de biomoléculas de grande tamanho como proteínas e peptídeos, mas também pode analisar moléculas como anti-inflamatórios e conjugados sulfatados.

Com intuito de analisar a degradação dos fármacos ao longo do processo é interessante realizar o ensaio de Jar-Test. O Jar-Test é um método que permite a simulação das etapas do tratamento da água, portanto, neste teste consegue-se estipular qual o percentual de remoção dos contaminantes presentes nas amostras brutas (SATTERFIELD, 2005).

Para concentrar as amostras de águas reais a fim de avaliá-las no LC-MS, faz-se necessária uma extração em fase sólida. Para tanto, há a necessidade de validar o método de extração, utilizando-se de três calibradores de concentrações diferentes, em amostras sintéticas.

Os dados expostos nesta revisão bibliográfica são utilizados para complementar a avaliação analítica e a caracterização do risco humano pela exposição a tais substâncias.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- ✓ Avaliar a remoção dos fármacos: diclofenaco, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, indometacina e cetoprofeno, após o processo de tratamento de água com auxílio de ensaios Jar Test e caracterizar o risco humano decorrente da presença destes compostos na água e sua ingestão.

3.2 Específicos

- ✓ Identificar e quantificar o diclofenaco, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, indometacina e cetoprofeno em água, por método de LC-MS/MS;
- ✓ Padronizar o processo de tratamento de água por meio do ensaio de Jar test;
- ✓ Identificar e quantificar estes fármacos após tratamento convencional da água, por método de LC-MS/MS, com auxílio do Jar test;
- ✓ Analisar a eficiência do tratamento realizado.
- ✓ Avaliar o risco humano, pela presença de tais compostos em água potável.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Foram utilizados padrões com grau de pureza adequados:

Ativo	Marca	Lote	Armazenamento	Pureza (%)
Acetaminofeno	Sigma-Aldrich	099K0127V	dessecador	99,5
Cetoprofeno	Sigma-Aldrich	BCBD6676V	dessecador	98,1
Diclofenaco de sodio	Sigma-Aldrich	BCBD6672V	dessecador	99,0
Ibuprofeno	Sigma-Aldrich	122K0676V	dessecador	99,9
Indometacina	Sigma-Aldrich	BCBC9386V	dessecador	99,0
Naproxeno	Sigma-Aldrich	078K1629	dessecador	100,2

Equipamentos

- Cromatógrafo líquido acoplado ao espectrômetro de massa (Applied Biosystems® - API2000/MS/MS System);
- Balança analítica (APX60 Denver Instrument®);
- Espectrofotômetro DR/2010 – HACH Company (nºsérie: 000500018060)
- Turbidimetro 2100N – HACH company;

Reagentes e Consumíveis

- Filtros de fibra de vidro (GF/F 07 µm);
- Coluna Cromatográfica C18 (Phenomenex – Endcapping 125 X 3mm);
- Pipetas automáticas (volumes: 10-40 µl; 40-200µl);
- Balões volumétricos (10, 25, 100 e 1000 ml);
- Béqueres;
- Cartucho de Isolute C18 (Sep-pak® Vac 6cc – 500mg- Waters® Lote: 027536242A);
- Cartucho OASIS HLB (500 mg 6mL)
- Metanol (grau HPLC - Carlo Erba)
- Acetato de amonio (grau spectrometria de massa)
- Acetonitrila (HPLC - Carlo Erba)
- Acetona (PA)

- Ácido Acético (PA)
- Ácido fórmico;
- Ácido Sulfurico (PA)
- Ácido Clorídrico (PA)
- Cartucho C18 (Sep-pak® Vac 3cc – 500mg- Waters® Lote: 027536242ª)
- Sulfato de Sódio (PA)
- Acido fórmico (HPLC ou spectrometria de massa)
- Formiato sódico (HPLC ou spectrometria de massa)
- Vial tampa e setpo compativel com HPLC Agilent®
- Unidade filtrante (0,22) PTFE LC/MS-MS
- Tubo Falcon descartável (5mL)
- Proveta (10, 100 e 1000 ml);
- Pipetas Pasteur;
- Sistema de purificação de água Milli Q – Plus Millipore®;
- Filtro Millipore®.

4.2 Método

4.2.1. Método Cromatográfico

a. Validação

Para otimizar as condições do espectrômetro de massas foram feitas injeções diretas de solução analítica padrão de paracetamol, diclofenaco, cetoprofeno, ibuprofeno, indometacina e naproxeno. A partir deste procedimento foi possível escolher o modo de ionização da fonte, a voltagem do cone, a energia de colisão e a temperatura da fonte, dentro da faixa indicada pelo fabricante. Selecionou-se o modo *Eletrospray ionization* (ESI) positivo para todos os fármacos, exceto para o ibuprofeno, que no modo positivo não apresentou boa ionização, sendo selecionado o modo negativo.

Após a otimização dessas condições, foram selecionados os íons a serem monitorados para a qualificação e quantificação da substância e o método foi criado no modo *multiple reaction monitoring* (MRM).

A validação do método consistiu-se na avaliação dos seguintes parâmetros: limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, curva de calibração, exatidão e precisão. Para tanto, preparou-se inicialmente soluções dos fármacos com concentrações entre 50 ppb e 100 ppb para determinar a melhor fase móvel e gradiente para análise de todos os fármacos na mesma corrida cromatográfica, para avaliação do tempo de retenção e cuidar para evitar a superposição de picos. Trabalhou-se com o mesmo método para todos os fármacos, e embora

o ibuprofeno apresentasse ionização somente no modo negativo e os demais no modo positivo, foi possível agrupá-los no mesmo método, somente alterando o modo positivo para o negativo no final da corrida cromatográfica, uma vez que o ibuprofeno apresenta maior tempo de retenção, eluindo por último.

Após determinação do melhor gradiente e método, foram preparadas soluções dos fármacos em concentrações crescentes que variaram de 0,5 ppb -500 ppb em água acidificada a pH 4 com ácido fórmico para avaliação dos limites de detecção e quantificação, precisão, exatidão e linearidade.

Limite de Detecção (LD)

O LD foi estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável, das soluções preparadas de 50 ppb, 25 ppb, 10 ppb, 5 ppb, 1 ppb, e 0,5 ppb. Recomenda-se que o LD seja de 2 a 3 vezes superior ao ruído da linha de base (BRASIL, 2003). As análises para essa determinação foram realizadas em três replicatas.

Limite de Quantificação (LQ)

O LQ foi estabelecido através da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinado com precisão e exatidão aceitáveis. As soluções com os fármacos foram preparadas nas concentrações de 50 ppb, 25 ppb, 10 ppb, 5 ppb, 1 ppb, e 0,5 ppb. Considerou-se este limite quando o pico obtido foi 10 vezes superior ao ruído da linha de base (BRASIL, 2003).

Curva de Calibração

Uma vez definida a faixa de trabalho para o preparo da curva de calibração, foram adicionadas às amostras de água, soluções-padrão dos fármacos, para se obter as concentrações desejadas. As soluções preparadas partiram de 0,5 ppb, 1 ppb, 5 ppb, 10 ppb, 25 ppb, 50 ppb, 75 ppb, 100 ppb, 150 ppb, 250 ppb e 500 ppb, selecionando a melhor faixa de acordo com a resposta de cada analito. O coeficiente de correlação deverá ser próximo de 1, ou maior ou igual a 0,98, de acordo com a Resolução 899 da ANVISA, 2003.

Estudo de Linearidade

O estudo de linearidade do método, que corresponde ao intervalo das concentrações em que a intensidade da resposta do detector é proporcional às concentrações consideradas (CHASIN *et al*, 1998), foi realizado através da adição de diferentes concentrações do analito às amostras de água, abrangendo diversos pontos do intervalo de faixa dinâmica, de 1 ppb-500 ppb. Estas amostras, juntamente com o branco, foram analisadas em três replicatas.

Para avaliação da homoscedasticidade e heteroscedasticidade dos desvios da curva de calibração utilizou-se aplicação de fatores de ponderação, como "1/x" ou "1/y", aplicados pelo próprio software do espectro de massas, para reduzir a variância dos desvios do maior e do menor ponto da curva (ALMEIDA & YONAMINE, 2007).

Precisão do Método Analítico

A precisão do método analítico corresponde ao parâmetro que avalia a proximidade entre várias medidas efetuadas em uma mesma amostra. A medida de precisão pode ser expressa através do cálculo do desvio padrão ou do coeficiente de variação, obtidos em condições determinadas de repetibilidade e/ou reprodutibilidade (CHASIN *et al*, 1998). O coeficiente de variação não deverá ser maior que 15%, de acordo com a Resolução 899 da ANVISA, 2003, para métodos bioanalíticos.

Exatidão do Método Analítico

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro e pode ser estabelecida após a determinação da linearidade, contemplando as concentrações de 1-500 ppb em triplicata. A exatidão é expressa pelo coeficiente de variação ou pelo desvio padrão relativo.

b. Análise

As amostras, com os fármacos adicionados, após a extração em fase sólida, antes e depois do procedimento do jar test e as amostras reais, logo após a coleta, foram acidificadas a pH 4, com ácido fórmico, e analisadas pelo LC-MS, método de detecção *Eletrospray*

ionization (ESI) no modo positivo, exceto o ibuprofeno, como mencionado anteriormente, cujo resultado apresentou-se melhor ao ser analisado no modo negativo. No modo positivo, a corrida ocorreu até 5,75min, quando alternou-se para o modo negativo, em 5,76min até o fim da corrida. A lavagem da agulha no HPLC foi com meOH/Água 1:1, a temperatura da coluna: 50ºC e a pressão de aproximadamente 150bar. O volume injetado no LC-MS foi de 20µL.

A fase móvel constituiu-se em: **Fase A**: Metanol e **Fase B**: Acetato de amônio 1mM em água, em um gradiente de concentração, conforme apresentado na tabela 16.

A amostra ambiental após a extração em fase sólida, foi ressuspendida com solução de ácido fórmico em pH 4.0.

Tabela 16. Gradiente e composição das fases móveis A e B do método validado

Tempo	**Fluxo**	**Fase A (%)**	**Fase B (%)**
Minutos	µl/min	Metanol	Acetato de Amônio 1 mM (Água)
0.0	400	45	55
1.0	400	80	20
2.5	400	65	35
4.9	400	65	35
5.0	400	45	55
8.0	400	45	55

As amostras foram preparadas com concentrações que variaram na faixa de 1-7 µg/ml dos fármacos e sua remoção foi avaliada de modo comparativo, analisando a água coletada antes do processo de remoção e depois do processo final do tratamento realizado pelo jar test. Essas amostras foram denominadas de:

Branco pré tratamento – amostra com adição dos ácidos húmicos e sem adição dos fármacos, antes do tratamento convencional, portanto bruta.

Branco pós tratamento - amostra com adição dos ácidos húmicos e sem adição dos fármacos, após o tratamento convencional.

Amostra pré tratamento – amostra com adição dos ácidos húmicos e com adição dos fármacos, antes do tratamento convencional.

Amostra pós tratamento - amostra com adição dos ácidos húmicos e com adição dos fármacos, após o tratamento convencional.

4.2.2 Jar test

O *Jar Test* ou teste de jarros dispõe de seis jarros com dois litros de capacidade cada, onde se pode simular o tratamento completo rotineiramente realizado na água tratada, ou seja, em cada jarro são realizadas as etapas de oxidação, coagulação, floculação e desinfecção, ajustando o pH, temperatura, quantidade de coagulantes e cloro desejados durante todo o processo.

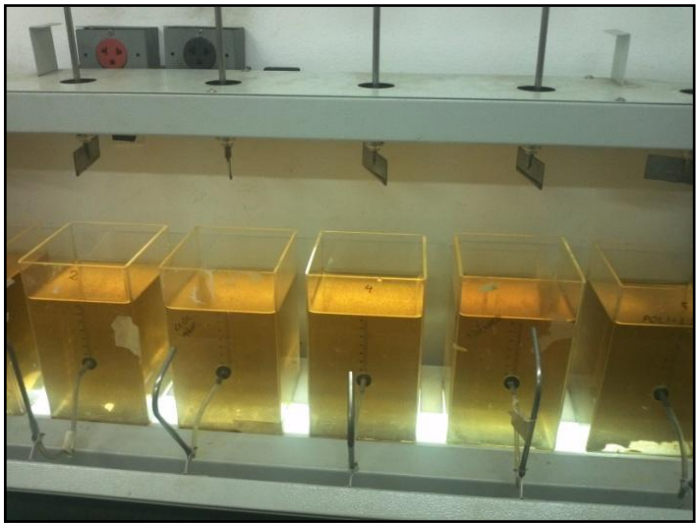
O objetivo deste teste é avaliar o potencial de remoção dos compostos e sua possível degradação, através de adição de quantidades conhecidas dos analitos.

Este procedimento foi realizado utilizando-se água destilada e adicionando solução de ácidos húmicos, compostos orgânicos naturalmente presente nos solos, em concentrações que mimetizem as condições de águas de classe 2, definidas pela resolução CONAMA 357/05, dentre elas turbidez: até 100 UNT e pH 6-9, uma vez que tal classe de água necessita de tratamento convencional para obter sua potabilidade. A concentração de ácido húmico padronizada para equiparar-se à classe de água 2 foi de 20 mg/L, obtendo faixas de até 20uT (ou UNT) e pH entre 6-7.

Para padronizar o método, quanto às quantidades e concentrações ideais de agente oxidante e coagulante, foram realizados testes com diferentes adições de hipoclorito de sódio (agente oxidante), em solução de 20.000 mg de cloro por litro e sulfato férrico (agente coagulante), 10.000 mg/L, em água destilada com adição de ácido húmico em concentração padronizada de 20 mg/L. A concentração de oxidante e de coagulante selecionada foi aquela em que se obteve menor turbidez e menor intensidade de coloração. De acordo com a portaria de potabilidade da água, a turbidez máxima deverá ser 5 uT e a cor aparente 15mg PtCo/L. Para determinar a concentração do cloro a ser adicionado, deve-se observar sua concentração residual, avaliando a concentração final de cloro na água tratada. Esta concentração deverá estar entre 0,2 e 2,0 mg/L, de acordo com a portaria 2914/2011.

As amostras adicionadas dos fármacos, em concentrações conhecidas, foram submetidas ao *Jar Test*, (Figura 10), utilizando os mesmos padrões observados no tratamento convencional, incluindo coagulantes e oxidantes, visando a remoção e degradação dos compostos de interesse.

Figura 10. Ilustração do ensaio de Jar Teste



Fonte: própria autora.

O método geral pode ser descrito em etapas: inicialmente adiciona-se dois litros de água destilada e 40 mL da solução de ácido húmico (1 mg/mL) em cada jarro. Em seguida adicionam-se os fármacos a serem avaliados; insere-se o sistema de rotação, deixando a uma frequência de 250 rpm, sendo que tal agitação corresponde à entrada da água no sistema de tratamento. Adiciona-se o agente oxidante, em quantidade já anteriormente padronizada e todo o sistema é mantido sob agitação por 10 min, o que representa a etapa do pré-tratamento da água. Após este período, adiciona-se o coagulante, também previamente padronizado, para favorecer a coagulação e a formação de flocos para uma maior remoção da matéria orgânica e, reduz-se a rotação para 220, após um minuto, a agitação é reduzida para 40 rpm e mantida por 10 min. Este procedimento é necessário para favorecer a formação de flocos, uma vez que com alta rotação os flocos se quebrariam, dificultando a remoção. A partir deste momento, a rotação é reduzida para 20 rpm e 10 rpm, mantendo-se por dez minutos em cada frequência. O sistema de rotação é desligado e ocorre o processo de decantação dos flocos formados, por um período de aproximadamente trinta a quarenta minutos, até total decantação.

As amostras são recolhidas antes e depois do tratamento e submetidas à avaliação da turbidez, com auxílio de um turbidímetro, adicionando a um tubo de vidro, aproximadamente 30 mL da amostra. A turbidez é avaliada em uT (unidade de turbidez). A coloração é avaliada em mg PtCo/L (mg de Platina cobalto por Litro), na faixa de 455 nm do espectrofotômetro. No mesmo equipamento, é possível avaliar a concentração em mg/L de cloro residual, adicionando na amostra, um reagente: *DPD Total Chlorine*, e deixando reagir por um período de 3 minutos, esta avaliação deve ser na faixa de 530 nm.

As amostras antes e depois do tratamento são avaliadas por LC-MS/MS para avaliação da remoção.

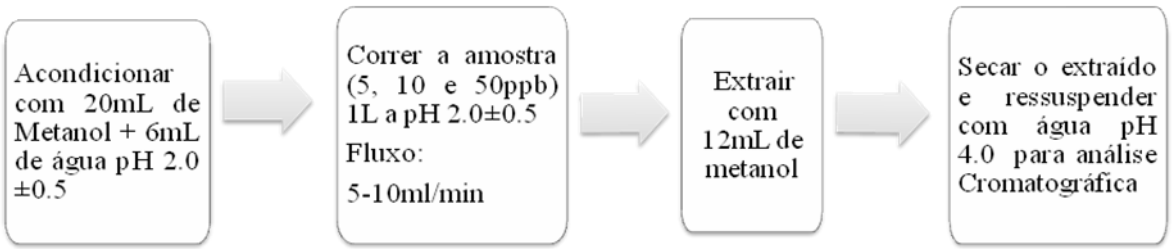
4.2.3 Extração em fase Sólida

O método de extração em fase sólida (SPE) foi baseado no método 1694 da *Environmental Protection Agency* (EPA, 2007). Este procedimento foi realizado anteriormente à análise da amostra real, com o objetivo de aumentar a concentração dos analitos de interesse, para que fosse possível a detecção no método analítico cromatográfico.

Primeiramente realizou-se a validação deste método. Foram preparados três controles com diferentes concentrações dos analitos de interesse (5 ng/mL, 10 ng/mL e 50 ng/mL), em água destilada e outra em água com adição de ácido húmico para simular uma amostra real.

A extração utilizou as seguintes etapas: acondicionou-se o cartucho (OASIS HLB) com metanol e água pH 2.0 ±0.5 em fluxo de 5-10 mL/min, Elui-se um litro da amostra, acidificada com HCl 1M, à pH 2,0 ±0.5 e descartou-se o eluido. Após secagem do cartucho os analitos foram extraídos com 12 mL de metanol e submetidos a fluxo de nitrogênio para evaporação do solvente. As amostras foram ressuspendidas até a concentração de 300 ng/mL com água acidificada a pH 4,0, com ácido fórmico para análise no LC-MS/MS, como ilustra a figura 11.

Figura 11. Processo de extração em fase sólida dos fármacos ácidos (paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, indometacina e cetoprofeno)



Fonte: Adpatado de EPA (method 1694)

4.2.4 Coleta e análise da amostra real (ambiental)

As amostras reais foram coletadas nos dias 11/12/2012 e 13/12/2012, na Raia Olímpica do centro esportivo da Universidade de São Paulo e na represa Guarapiranga, respectivamente, ambas localizadas na cidade de São Paulo.

Utilizando-se de frascos de capacidade de 4-10L, branco, opaco, com tampa rosqueável, previamente higienizados com água e detergente, as amostras foram coletadas e armazenadas em local arejado por 24 horas até a realização da extração em fase sólida e o jar teste.

Os parâmetros de cor, turbidez e pH foram avaliados antes da análise cromatográfica e da extração.

No final do processo de extração, as amostras foram ressuspendidas com 1 mL de metanol. Desta solução foram aliquotadas 300 µL e levados a 1 mL com água e ácido fórmico (pH4), concentrando assim, as amostras.

Em paralelo à quantificação dos fármacos, avaliou-se, nestas amostras ambientais, a remoção destes, através do jar-test, adicionando concentrações conhecidas dos fármacos, em duplicata, e avaliando através da análise cromatográfica o percentual de remoção antes e depois do ensaio.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Validação do método cromatográfico

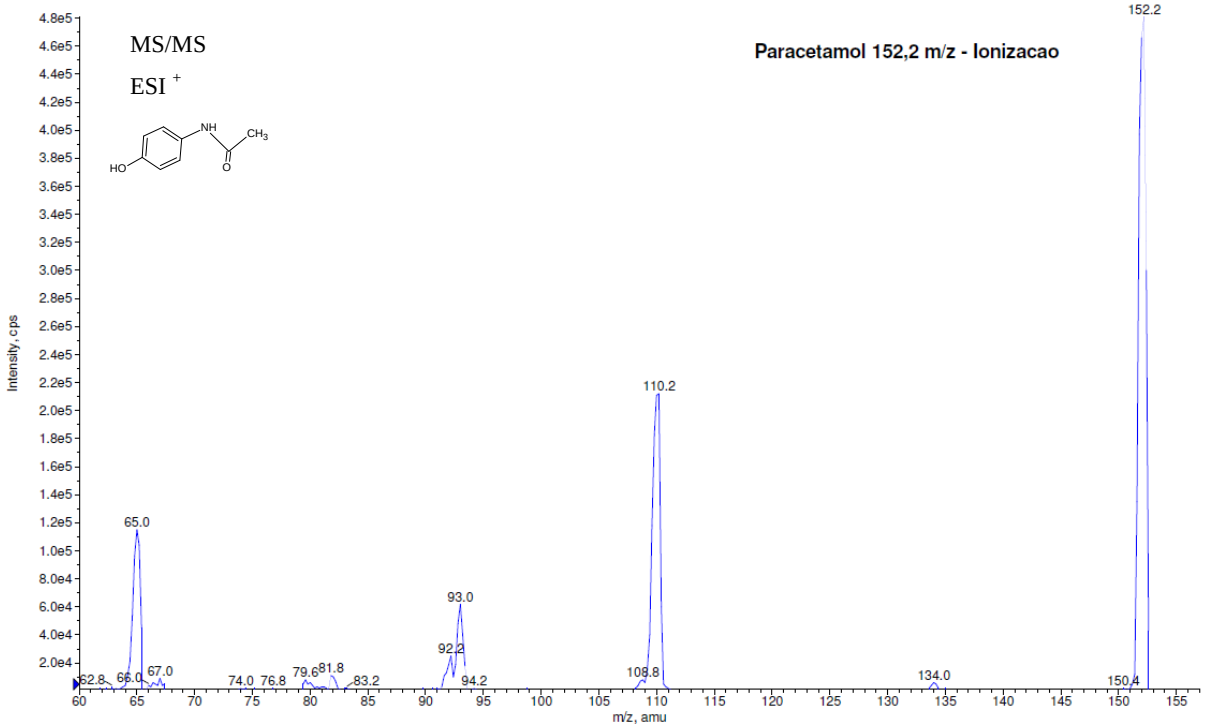
De acordo com a metodologia proposta, foram obtidos os resultados apresentados nas figuras 12-18, tabelas 17-22 e os gráficos 1 – 6 quanto aos estudos de linearidade, precisão e exatidão do método analítico para os fármacos paracetamol, diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, indometacina e ibuprofeno.

As amostras de cada composto consideradas para a validação estão apresentadas em negrito nas tabelas. Alguns compostos como diclofenaco, naproxeno, indometacina e o ibuprofeno não apresentaram boas respostas em baixas concentrações, portanto foram estabelecidos valores mais elevados para os seus limites de detecção e quantificação.

Paracetamol

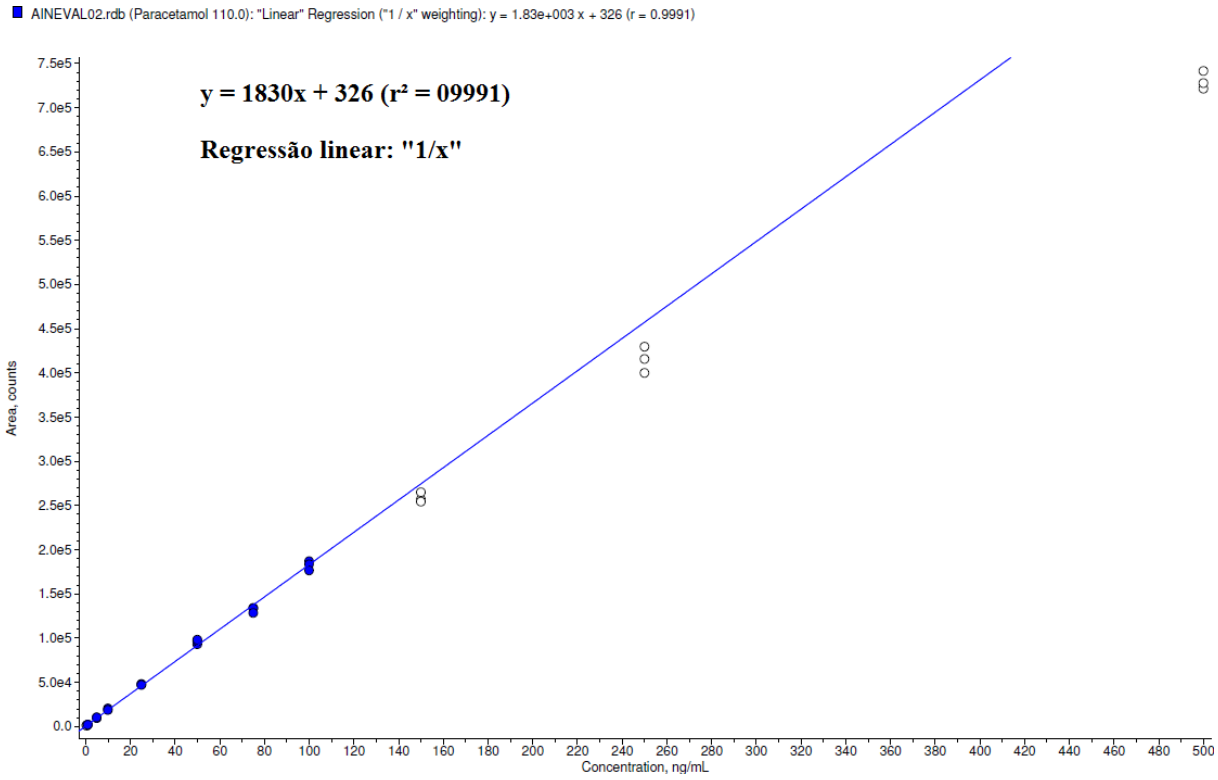
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação do paracetamol foi m/z 152.2>110, uma vez que este íon resultou em um sinal mais intenso no MRM, conforme figura 12.

Figura 12. Espectro de massa representativo da ionização do paracetamol



O gráfico 1 apresenta a avaliação da linearidade do método analítico para o paracetamol, nas concentrações de 1ppb, 5ppb, 10ppb. 25ppb, 50ppb, 75ppb e 100ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso "1/x", para obtenção de resultado homoscedástico foi: y =1830x +326 e o coeficiente de correlação obtido foi de r^2 = 0,9991.

Gráfico 1. Avaliação da linearidade do método analítico para o paracetamol: Curva de Calibração dos Calibradores



O limite de detecção do método usado na determinação do paracetamol foi de 0,5 ng/mL com desvio padrão de 0,06 e coeficiente de variação de 13,24%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 1 ng/mL, com desvio padrão de 0,08 como coeficiente de variação de 9,07%, conforme apresentado na tabela 17.

Tabela 17. Dados de linearidade, precisão e exatidão do método analítico usado na análise do paracetamol

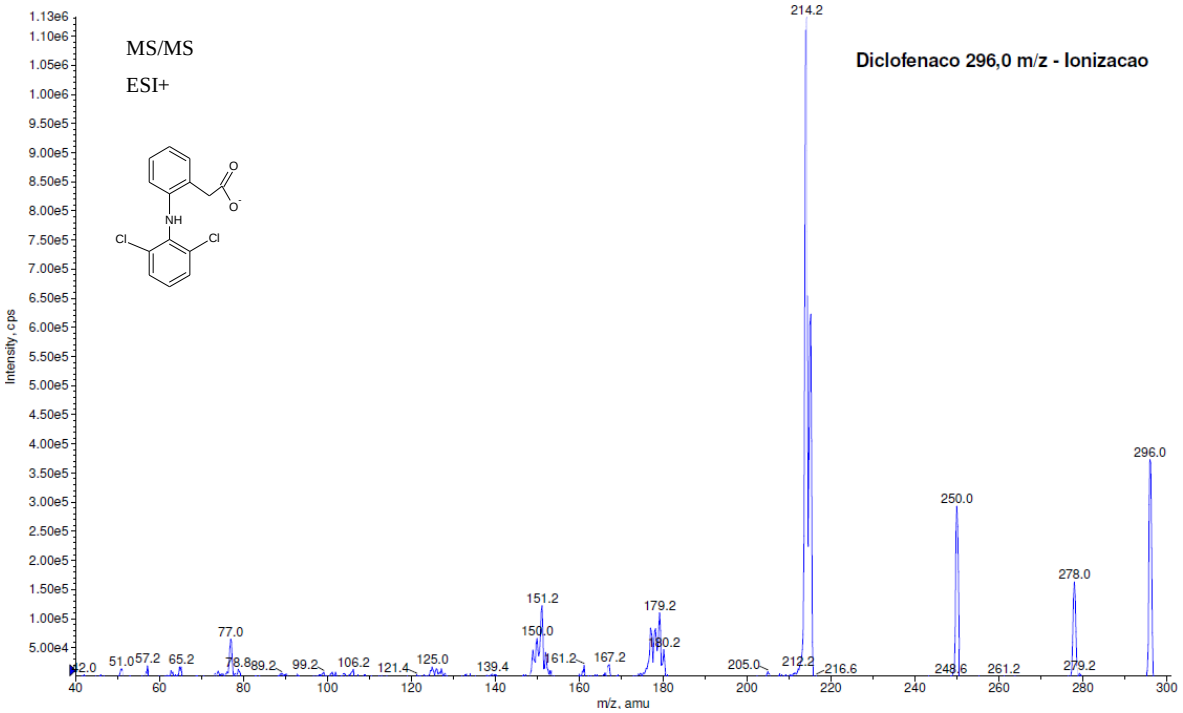
PARACETAMOL 152.2>110						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (Min)**	**Concentração Calculada (ng/ml)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente de Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A	0,00	0,00
Branco	Branco	N/A	0,00	N/A		
Branco	Branco	N/A	0,00	N/A		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	79,8	2,66	0,399	0,06	13,24
MIX 0,5 ppb*	Padrão	98,0	2,66	0,49		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	77,4	2,66	0,387		
MIX 1,0ppb	Padrão	98,2	2,66	0,982	0,08	9,07
MIX 1,0ppb	Padrão	85,7	2,66	0,857		
MIX 1,0ppb	Padrão	83,1	2,67	0,831		
MIX 5,0ppb	Padrão	98,6	2,66	4,93	0,26	4,89
MIX 5,0ppb	Padrão	106,	2,66	5,32		
MIX 5,0ppb	Padrão	108,	2,66	5,41		
MIX 10,0ppb	Padrão	109,	2,66	10,9	0,49	4,77
MIX 10,0ppb	Padrão	101,	2,66	10,1		
MIX 10,0ppb	Padrão	100,	2,66	10		
MIX 25,0ppb	Padrão	104,	2,66	26	0,26	1,03
MIX 25,0ppb	Padrão	104,	2,66	25,9		
MIX 25,0ppb	Padrão	102,	2,66	25,5		
MIX 50,0ppb	Padrão	101,	2,66	50,7	1,41	2,70
MIX 50,0ppb	Padrão	105,	2,66	52,4		
MIX 50,0ppb	Padrão	107,	2,66	53,5		
MIX 75,0ppb	Padrão	97,5	2,66	73,2	1,77	2,45
MIX 75,0ppb	Padrão	97,2	2,66	72,9		
MIX 75,0ppb	Padrão	93,4	2,66	70		
MIX 100,0ppb	Padrão	102,	2,66	102	2,84	2,85
MIX 100,0ppb	Padrão	100,	2,66	100		
MIX 100,0ppb	Padrão	96,4	2,66	96,4		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Diclofenaco

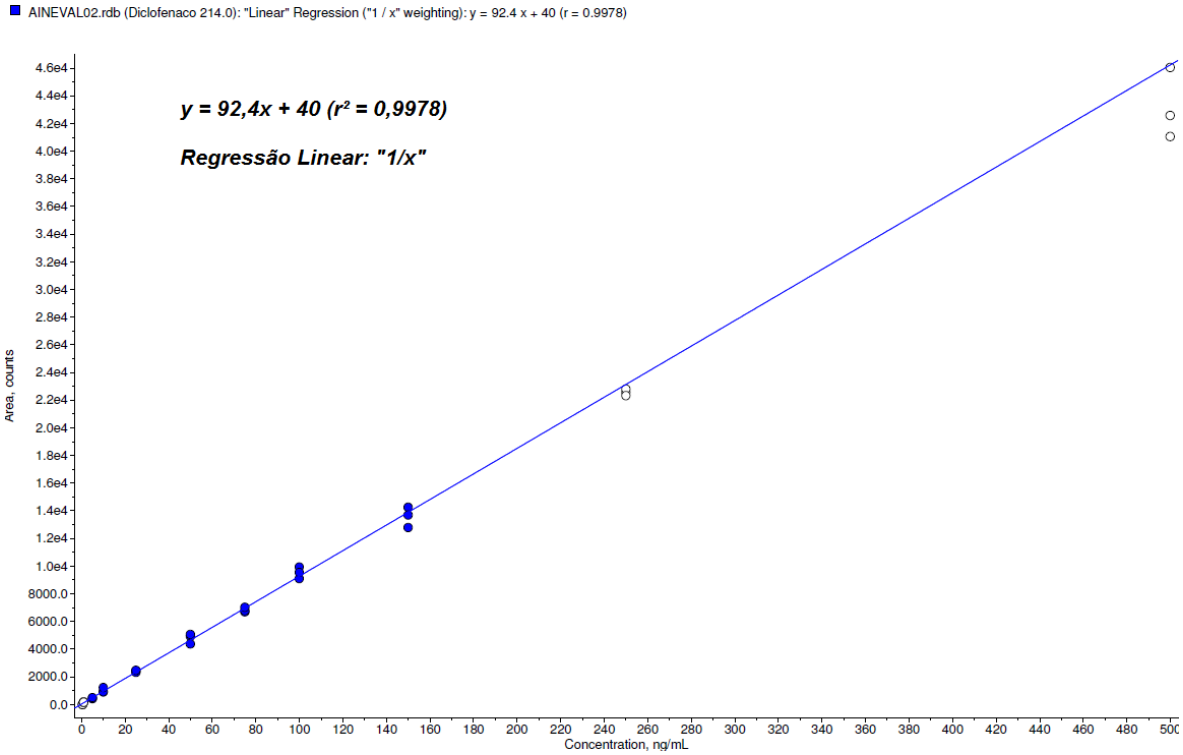
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação do diclofenaco foi m/z 296.0>214.2 uma vez que este íon resultou em um sinal mais intenso no MRM, conforme ilustra a figura 13.

Figura 13. Espectro de massa representativo da ionização do Diclofenaco



O gráfico 2 mostra a avaliação da linearidade do método analítico para o diclofenaco nas concentrações de 5ppb, 10ppb. 25ppb, 50ppb, 75ppb, 100ppb e 150ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso “1/x”, para obtenção de resultado homoscedástico foi: $y = 92,4x + 40$ e o coeficiente de correlação obtido foi de $r^2 = 0,9978$.

Gráfico 2. Avaliação da linearidade do método analítico para o paracetamol: Curva de Calibração dos Calibradores



O limite de detecção do método usado na determinação do diclofenaco foi de 1 ng/mL com desvio padrão de 0,32 e coeficiente de variação de 23,00%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 5 ng/mL, com desvio padrão de 0,41 e coeficiente de variação de 9,11%. Conforme apresentado na tabela 18.

Tabela 18. Linearidade e Precisão do Método Analítico - Diclofenaco

DICLOFENACO 296> 214.2						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (Min)**	**Concentração Calculada (Ng/Ml)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente De Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A	0,00	0,00
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A		
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	No Peak	0,00	0,00
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	No Peak		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	No Peak		
MIX 1,0ppb*	Padrão	108,	5,92	1,08	0,32	23,00
MIX 1,0ppb*	Padrão	171,	5,94	1,71		
MIX 1,0ppb*	Padrão	134,	5,92	1,34		

Cont,

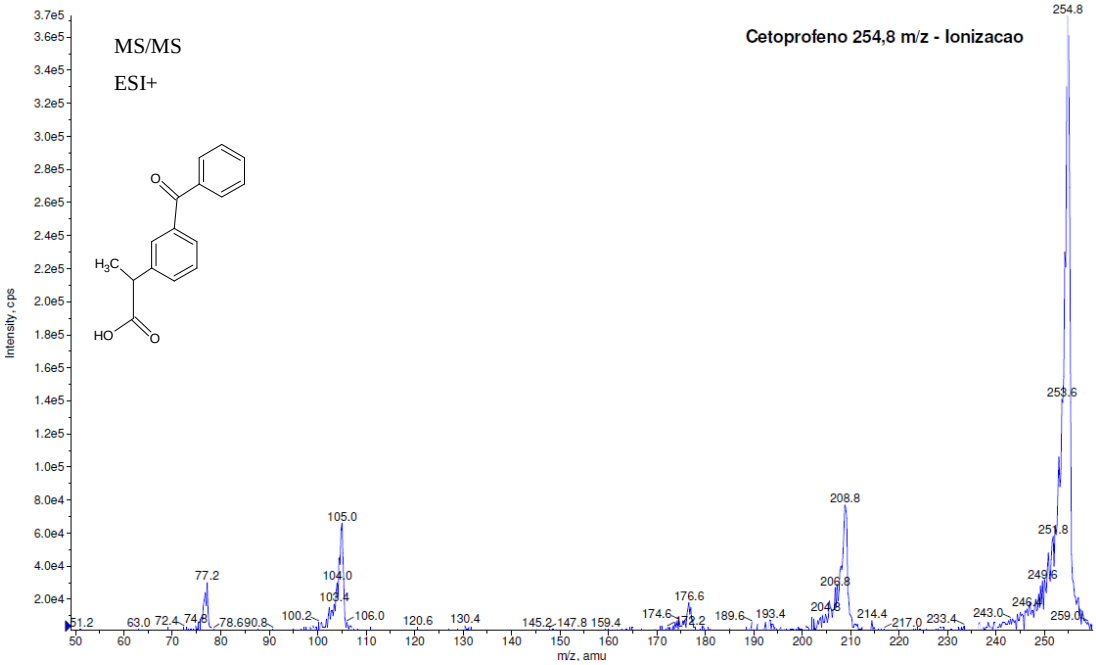
MIX 5,0ppb	Padrão	85,0	5,90	4,25	0,41	9,11
MIX 5,0ppb	Padrão	85,8	5,90	4,29		
MIX 5,0ppb	Padrão	99,5	5,89	4,98		
MIX 10,0ppb	Padrão	93,7	5,89	9,37	1,92	18,14
MIX 10,0ppb	Padrão	95,9	5,91	9,59		
MIX 10,0ppb	Padrão	128,	5,91	12,8		
MIX 25,0ppb	Padrão	103,	5,91	25,8	0,86	3,36
MIX 25,0ppb	Padrão	98,9	5,90	24,7		
MIX 25,0ppb	Padrão	105,	5,91	26,4		
MIX 50,0ppb	Padrão	106,	5,90	52,9	3,91	7,61
MIX 50,0ppb	Padrão	94,0	5,90	47		
MIX 50,0ppb	Padrão	109,	5,90	54,4		
MIX 75,0ppb	Padrão	96,1	5,90	72	1,86	2,53
MIX 75,0ppb	Padrão	97,3	5,90	73		
MIX 75,0ppb	Padrão	101,	5,90	75,6		
MIX 100,0ppb	Padrão	98,1	5,90	98,1	4,46	4,34
MIX 100,0ppb	Padrão	107,	5,91	107		
MIX 100,0ppb	Padrão	103,	5,91	103		
MIX 150,0ppb	Padrão	103,	5,91	154	8,08	5,51
MIX 150,0ppb	Padrão	92,0	5,91	138		
MIX 150,0ppb	Padrão	98,5	5,91	148		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Cetoprofeno

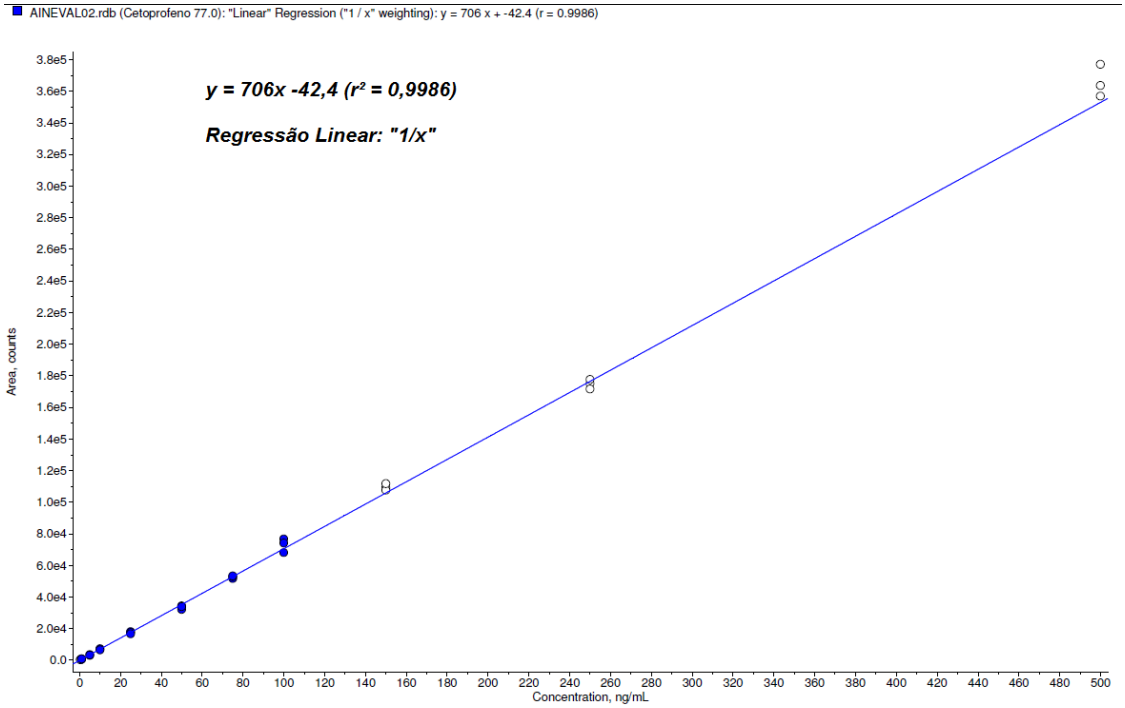
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação do cetoprofeno foi m/z 254.8>77.2, conforme figura 14. Embora existam outros íons com sinais um pouco mais intensos, este íon apresentou melhores resultados na validação do método escolhido.

Figura 14. Espectro de massas apresentado na ionização do Cetoprofeno



O gráfico 3 apresenta a os resultados da avaliação da linearidade do método analítico para o cetoprofeno nas concentrações de 1 ppb, 5 ppb, 10 ppb. 25 ppb, 50 ppb, 75 ppb e 100 ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso “1/x”, para obtenção de resultado homoscedástico foi: $y = 706x – 42,4$ e o coeficiente de correlação obtido foi de $r^2 = 0,9986$.

Gráfico 3. Avaliação da linearidade do método analítico para o cetoprofeno: Curva de Calibração dos Calibradores.



O limite de detecção do método usado na determinação do cetoprofeno foi de 0,5 ng/mL com desvio padrão de 0.09 e coeficiente de variação de 13,92%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 1 ng/mL, com desvio padrão de 0,16 e coeficiente de variação de 14,48%, conforme apresentado na tabela 19.

Tabela 19. Linearidade e precisão do Método Analítico - Cetoprofeno

CETOPROFENO 254.8>77.2						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Concentração calculada (ng/mL)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente De Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00	0,00	0,00
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00		
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	140,	5,26	453	0,09	13,92
MIX 0,5 ppb*	Padrão	140,	5,26	454		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	109,	5,26	342		
MIX 1,0ppb	Padrão	118,	5,26	790	0,16	14,48
MIX 1,0ppb	Padrão	91,5	5,27	604		
MIX 1,0ppb	Padrão	120,	5,25	808		
MIX 5,0ppb	Padrão	101,	5,25	3520	0,28	5,86
MIX 5,0ppb	Padrão	89,9	5,26	3130		

Cont,

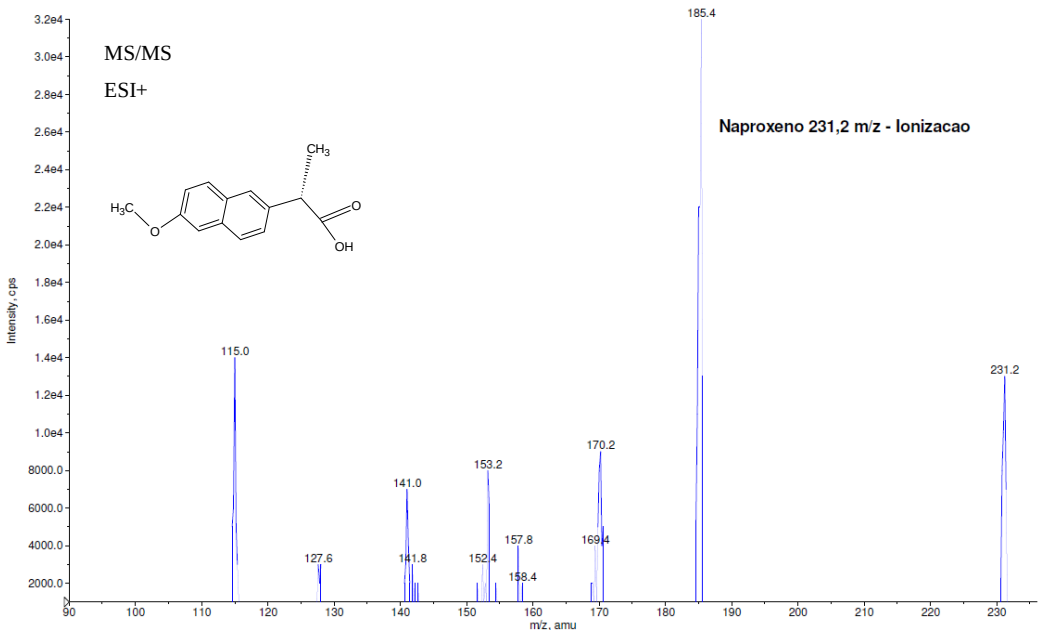
MIX 5,0ppb	Padrão	93,3	5,26	3250		
MIX 10,0ppb	Padrão	104,	5,26	7310	0,53	5,36
MIX 10,0ppb	Padrão	97,8	5,27	6860		
MIX 10,0ppb	Padrão	93,5	5,26	6560		
MIX 25,0ppb	Padrão	103,	5,25	18100	1,01	4,06
MIX 25,0ppb	Padrão	99,8	5,25	17600		
MIX 25,0ppb	Padrão	94,8	5,26	16700		
MIX 50,0ppb	Padrão	97,4	5,25	34400	1,64	3,46
MIX 50,0ppb	Padrão	91,2	5,26	32200		
MIX 50,0ppb	Padrão	96,1	5,25	33900		
MIX 75,0ppb	Padrão	97,7	5,25	51700	1,19	1,60
MIX 75,0ppb	Padrão	100,	5,25	52900		
MIX 75,0ppb	Padrão	101,	5,25	53300		
MIX 100,0ppb	Padrão	96,5	5,25	68100	6,38	6,17
MIX 100,0ppb	Padrão	109,	5,26	76800		
MIX 100,0ppb	Padrão	105,	5,26	74200		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Naproxeno

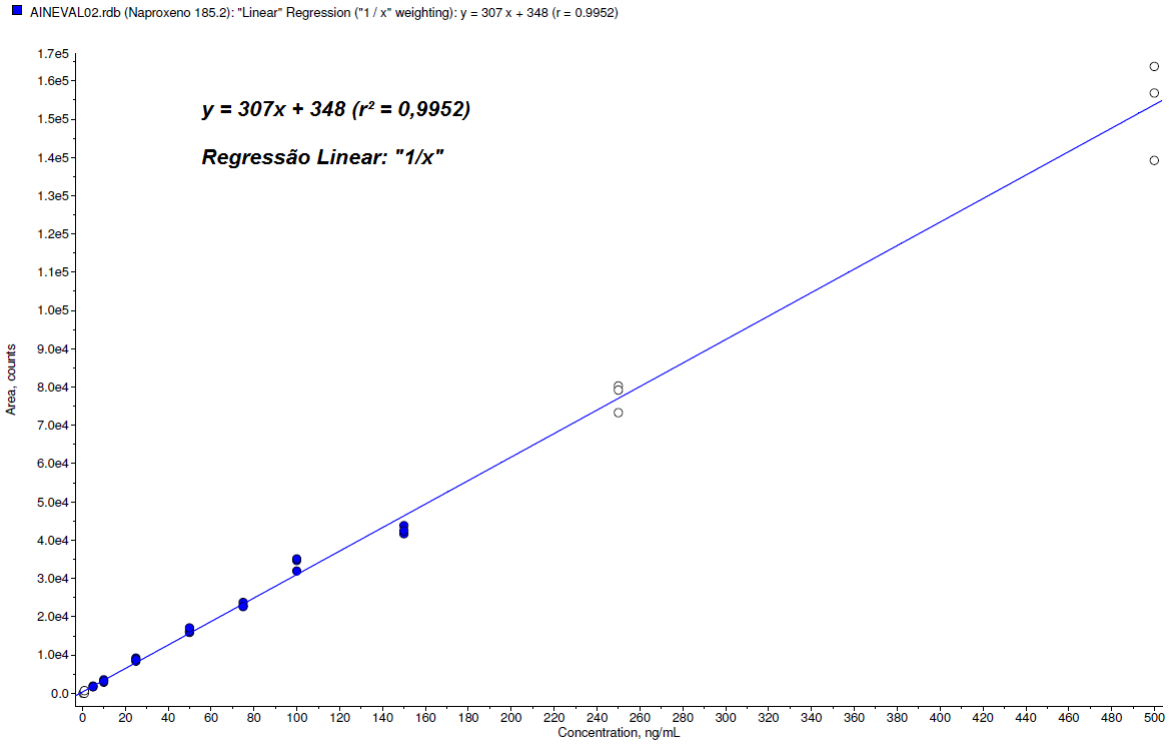
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação do naproxeno foi m/z 231.2>185.4, uma vez que este íon resultou em um sinal mais intenso no MRM, conforme ilustra a figura 15.

Figura 15. Espectro de massas na ionização do Naproxeno



O gráfico 4 apresenta a avaliação da linearidade do método analítico para o naproxeno as concentrações de 5 ppb, 10 ppb, 25 ppb, 50 ppb, 75 ppb, 100 ppb e 150 ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso "1/x", para obtenção de resultado homoscedástico foi: y = 307x + 348 e o coeficiente de correlação obtido foi de $r^2 = 0,9952$

Gráfico 4. Curva de Calibração dos Calibradores do Naproxeno



O limite de detecção do método usado na determinação do naproxeno foi de 1 ng/mL com desvio padrão de 0,09 e coeficiente de variação de 10,07%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 5 ng/mL, com desvio padrão de 0,33 e coeficiente de variação de 7,08%, conforme apresentado na tabela 20.

Tabela 20. Linearidade e precisão do Método Analítico – Naproxeno

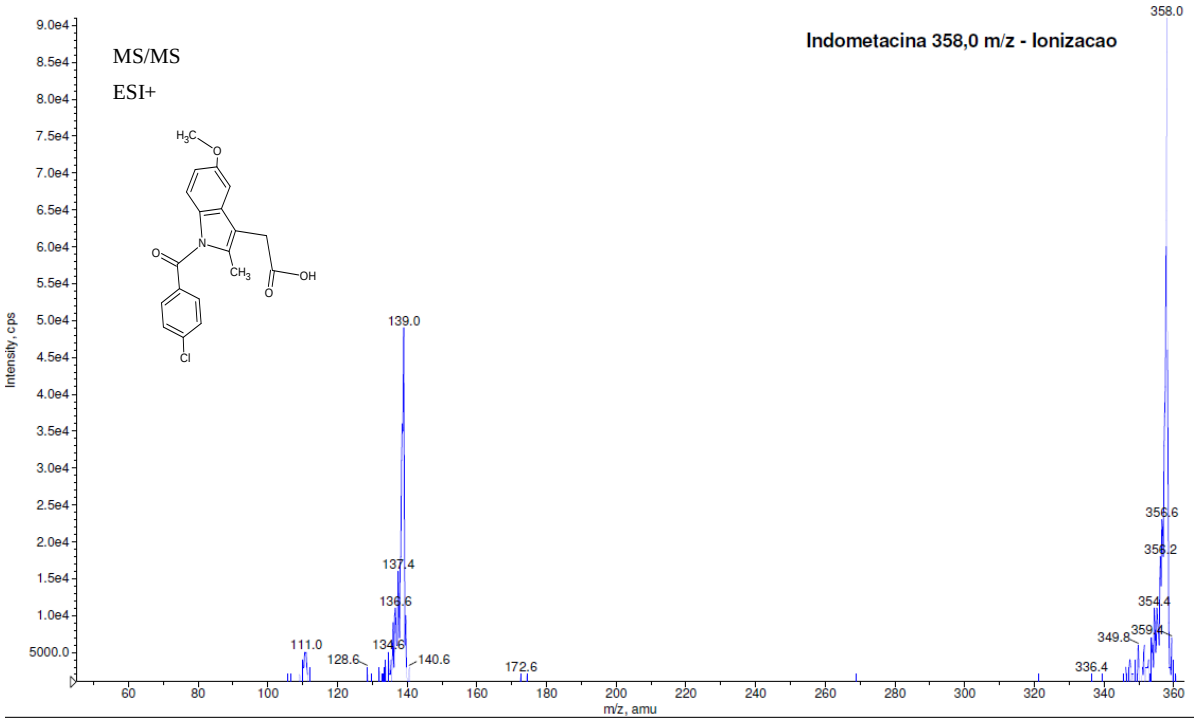
NAPROXENO 231.2>185.4						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Concentração calculada (ng/mL)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente De Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00		
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00	0,00	0,00
Branco	Branco	N/A	0.00	0.00		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	0.00		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	0.00	0,00	0,00
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	0.00		
MIX 1,0ppb*	Padrão	88,6	5,35	0,886		
MIX 1,0ppb*	Padrão	88,6	5,35	0,886	0,09	10,07
MIX 1,0ppb*	Padrão	105,	5,36	1,05		
MIX 5,0ppb	Padrão	88,9	5,34	4,44		
MIX 5,0ppb	Padrão	99,8	5,35	4,99	0,33	7,08
MIX 5,0ppb	Padrão	88,2	5,35	4,41		
MIX 10,0ppb	Padrão	82,7	5,35	8,27		
MIX 10,0ppb	Padrão	104,	5,36	10,4	1,07	11,46
MIX 10,0ppb	Padrão	92,5	5,36	9,25		
MIX 25,0ppb	Padrão	115,	5,34	28,8		
MIX 25,0ppb	Padrão	105,	5,34	26,1	1,35	4,92
MIX 25,0ppb	Padrão	110,	5,35	27,5		
MIX 50,0ppb	Padrão	101,	5,35	50,6		
MIX 50,0ppb	Padrão	104,	5,35	51,8	2,05	3,92
MIX 50,0ppb	Padrão	109,	5,35	54,6		
MIX 75,0ppb	Padrão	97,7	5,34	73,3		
MIX 75,0ppb	Padrão	102,	5,35	76,3	1,97	2,65
MIX 75,0ppb	Padrão	96,8	5,35	72,6		
MIX 100,0ppb	Padrão	103,	5,34	103		
MIX 100,0ppb	Padrão	112,	5,35	112	5,51	5,04
MIX 100,0ppb	Padrão	113,	5,36	113		
MIX 150,0ppb	Padrão	94,4	5,36	142		
MIX 150,0ppb	Padrão	89,7	5,35	135	3,61	2,61
MIX 150,0ppb	Padrão	91,5	5,35	137		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Indometacina

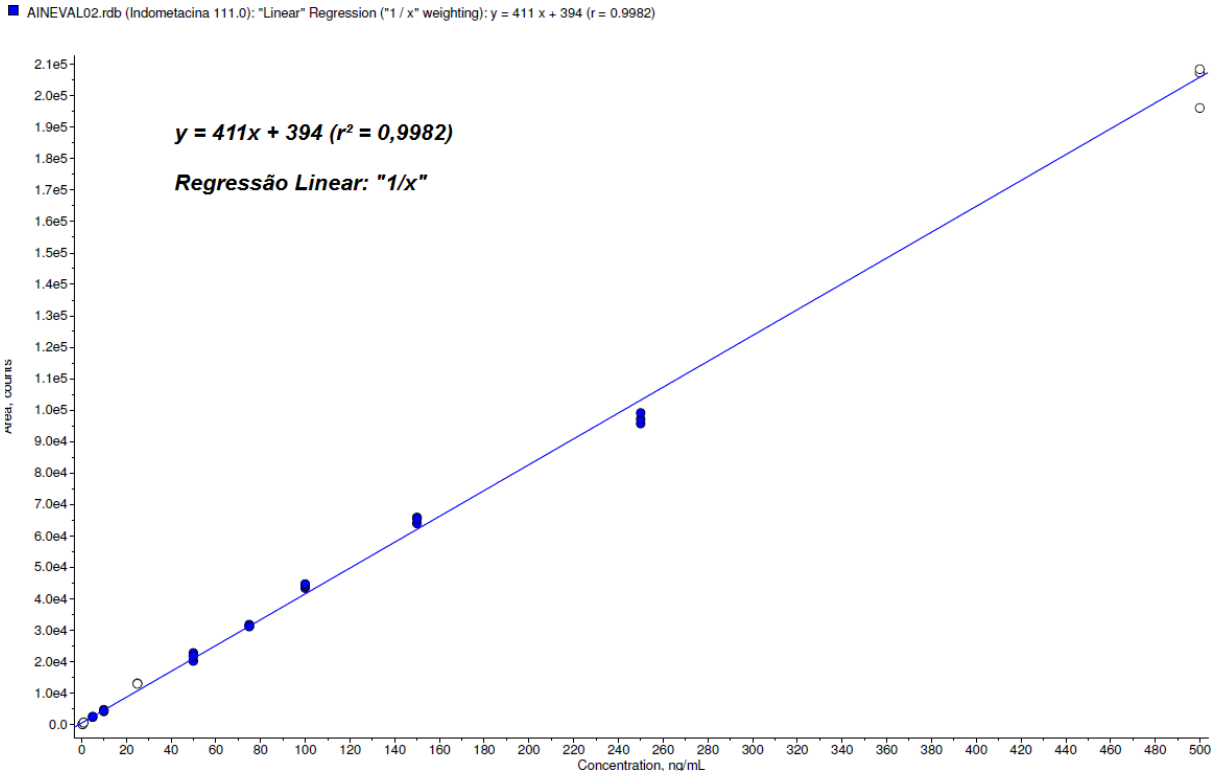
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação da indometacina foi m/z 357.9>111.0, conforme apresentado da figura 17. Embora exista outro íon com sinal um pouco mais intenso, este íon apresentou melhores resultados na validação do método escolhido (figura 16).

Figura 16. Espectro de massas na ionização da Indometacina



O gráfico 5 apresenta a avaliação da linearidade do método analítico para a indometacina nas concentrações de 5 ppb, 10 ppb, 50 ppb, 75 ppb, 100 ppb, 150 ppb e 250 ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso “1/x”, para obtenção de resultado homoscedástico foi: $y = 411x + 394$ e o coeficiente de correlação obtido foi de $r^2 = 0,9982$

Gráfico 5. Curva de Calibração dos Calibradores da Indometacina



O limite de detecção do método usado na determinação da indometacina foi de 1 ng/mL com desvio padrão de 0,19 e coeficiente de variação de 44,72%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 5 ng/mL, com desvio padrão de 0,16 e coeficiente de variação de 3,44%, conforme apresentado na tabela 21.

Tabela 21. Linearidade e precisão do Método Analítico – Indometacina

INDOMETACINA 358>111.0						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (Min)**	**Concentração Calculada (ng/ml)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente De Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A		
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A	0,00	0,00
Branco	Branco	N/A	0.00	N/A		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	0		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	4.67	0	0,00	0,00
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0.00	0		
MIX 1,0ppb*	Padrão	27,8	6,07	0,278		
MIX 1,0ppb*	Padrão	63,7	6,08	0,637	0,19	44,72
MIX 1,0ppb*	Padrão	35,4	6,07	0,354		
MIX 5,0ppb	Padrão	94,5	6,06	4,72		
MIX 5,0ppb	Padrão	93,2	6,07	4,66	0,16	3,44

Cont.

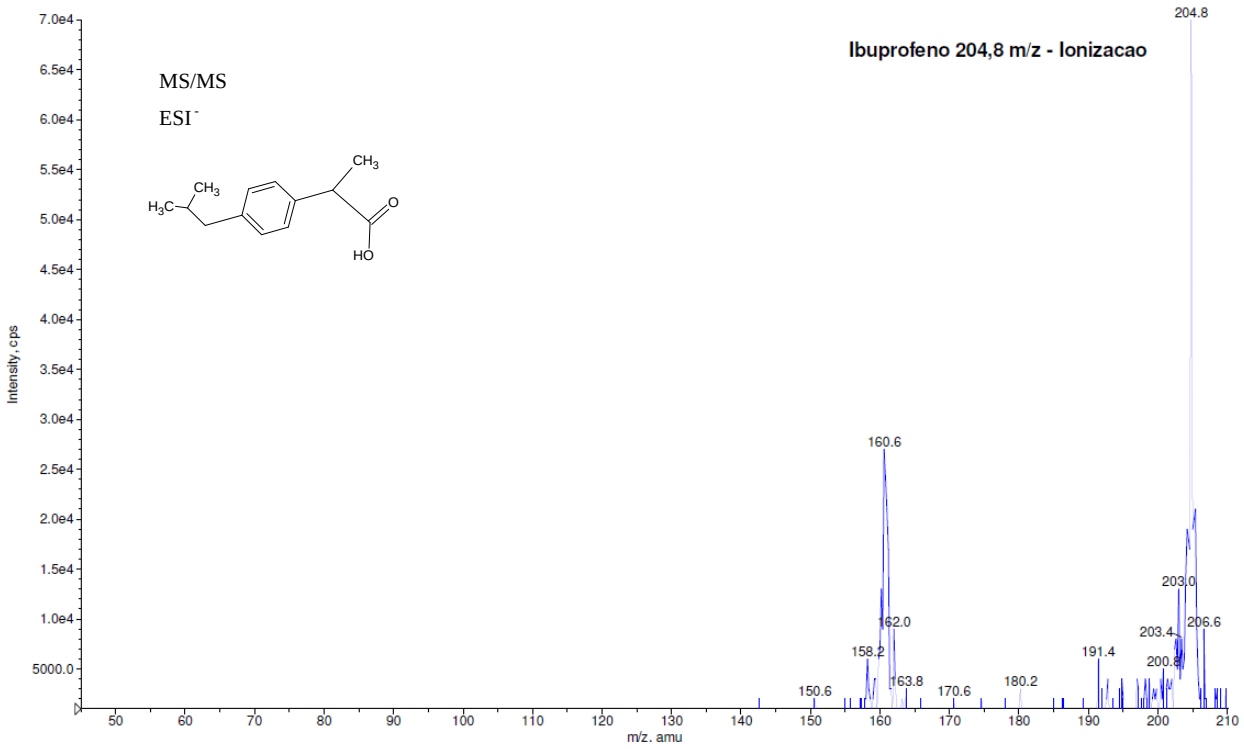
MIX 5,0ppb	Padrão	99,5	6,06	4,97		
MIX 10,0ppb	Padrão	103,	6,05	10,3		
MIX 10,0ppb	Padrão	89,5	6,07	8,95	0,68	7,01
MIX 10,0ppb	Padrão	96,3	6,08	9,63		
MIX 50,0ppb	Padrão	96,0	6,06	48		
MIX 50,0ppb	Padrão	108,	6,07	54,2	3,13	6,09
MIX 50,0ppb	Padrão	104,	6,07	51,8		
MIX 75,0ppb	Padrão	99,8	6,07	74,8		
MIX 75,0ppb	Padrão	102,	6,07	76,2	0,84	1,11
MIX 75,0ppb	Padrão	99,6	6,07	74,7		
MIX 100,0ppb	Padrão	104,	6,07	104		
MIX 100,0ppb	Padrão	106,	6,07	106	2,00	1,89
MIX 100,0ppb	Padrão	108,	6,07	108		
MIX 150,0ppb	Padrão	106,	6,08	159		
MIX 150,0ppb	Padrão	103,	6,07	154	2,65	1,69
MIX 150,0ppb	Padrão	105,	6,07	158		
MIX 250,0ppb	Padrão	92,7	6,07	232		
MIX 250,0ppb	Padrão	94,1	6,07	235	4,04	1,71
MIX 250,0ppb	Padrão	96,0	6,07	240		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Ibuprofeno

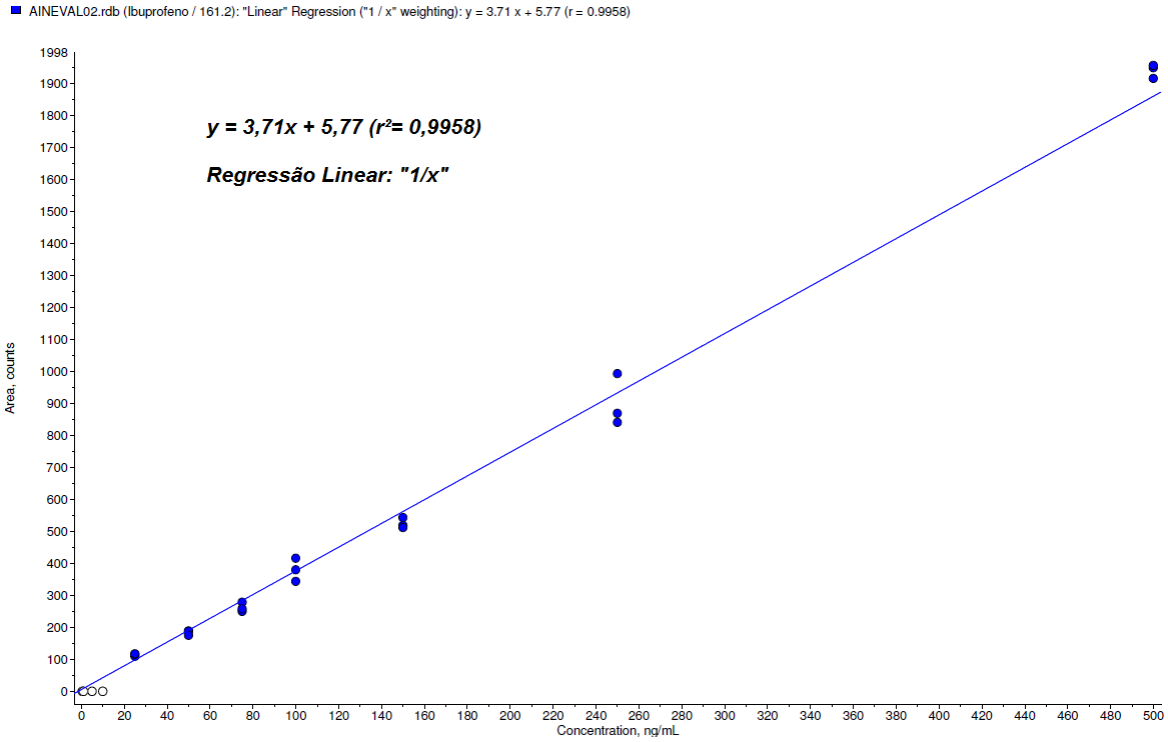
A transição iônica (íon precursor > íon produto) escolhida para a quantificação do ibuprofeno foi m/z 204.8>160.6, uma vez que este é o único íon resultante da ionização deste analito, de acordo com o ilustrado na figura 17.

Figura 17. Espectro de massas da ionização do Ibuprofeno



O gráfico 6 apresenta a avaliação da linearidade do método analítico para o ibuprofeno nas concentrações de 25 ppb, 50 ppb, 75 ppb, 100 ppb, 150 ppb, 250 ppb e 500 ppb. Cada ponto representa a média dos valores encontrados na análise em triplicata. A equação da reta obtida após aplicação do fator de peso “1/x”, para obtenção de resultado homoscedástico foi: $y = 3,71x + 5,77$ e o coeficiente de correlação obtido foi de $r^2 = 0,9958$.

Gráfico 6. Curva de Calibração dos Calibradores da Ibuprofeno



O limite de detecção do método usado na determinação o ibuprofeno foi de 25 ng/mL com desvio padrão de 1,17 e coeficiente de variação de 4,01%. E o limite de quantificação do método utilizado foi de 50 ng/mL, com desvio padrão de 2,08 e coeficiente de variação de 4,345%. Conforme apresentado na tabela 22.

Tabela 22. Linearidade e precisão do Método Analítico – Ibuprofeno

IBUPROFENO 204.8>160.6						
Amostra	**Tipo**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (Min)**	**Concentração Calculada (ng/ml)**	**Desvio Padrão**	**Coeficiente De Variação (%)**
Branco	Branco	N/A	0,00	N/A	N/A	N/A
Branco	Branco	N/A	0,00	N/A		
Branco	Branco	N/A	0,00	N/A		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak	N/A	N/A
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 0,5 ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 1,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak	N/A	N/A
MIX 1,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		

Cont.

MIX 1,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 5,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 5,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak	N/A	N/A
MIX 5,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 10,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 10,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak	N/A	N/A
MIX 10,0ppb*	Padrão	N/A	0,00	No Peak		
MIX 25,0ppb	Padrão	112,	6,55	27,9		
MIX 25,0ppb	Padrão	119,	6,57	29,7	1,17	4,01
MIX 25,0ppb	Padrão	120,	6,58	30,1		
MIX 50,0ppb	Padrão	98,7	6,59	49,3		
MIX 50,0ppb	Padrão	98,2	6,60	49,1	2,08	4,34
MIX 50,0ppb	Padrão	91,2	6,58	45,6		
MIX 75,0ppb	Padrão	98,0	6,57	73,5		
MIX 75,0ppb	Padrão	87,8	6,59	65,8	3,98	5,76
MIX 75,0ppb	Padrão	90,5	6,59	67,9		
MIX 100,0ppb	Padrão	111,	6,59	111		
MIX 100,0ppb	Padrão	101,	6,57	101	9,95	9,85
MIX 100,0ppb	Padrão	91,1	6,59	91,1		
MIX 150,0ppb	Padrão	92,2	6,62	138		
MIX 150,0ppb	Padrão	91,0	6,61	136	4,73	3,38
MIX 150,0ppb	Padrão	96,6	6,60	145		
MIX 250,0ppb	Padrão	93,1	6,61	233		
MIX 250,0ppb	Padrão	90,0	6,62	225	21,73	9,01
MIX 250,0ppb	Padrão	106,	6,62	266		
MIX 500,0ppb	Padrão	105,	6,64	524		
MIX 500,0ppb	Padrão	105,	6,62	526	5,86	1,12
MIX 500,0ppb	Padrão	103,	6,63	515		

*Valores não considerados para construção da curva de calibração.

Conforme observado nos gráficos das curvas de calibração, em todas as análises aplicou-se um fator de peso de 1/x para obtenção de resultados homoscedásticos, com menor variância.

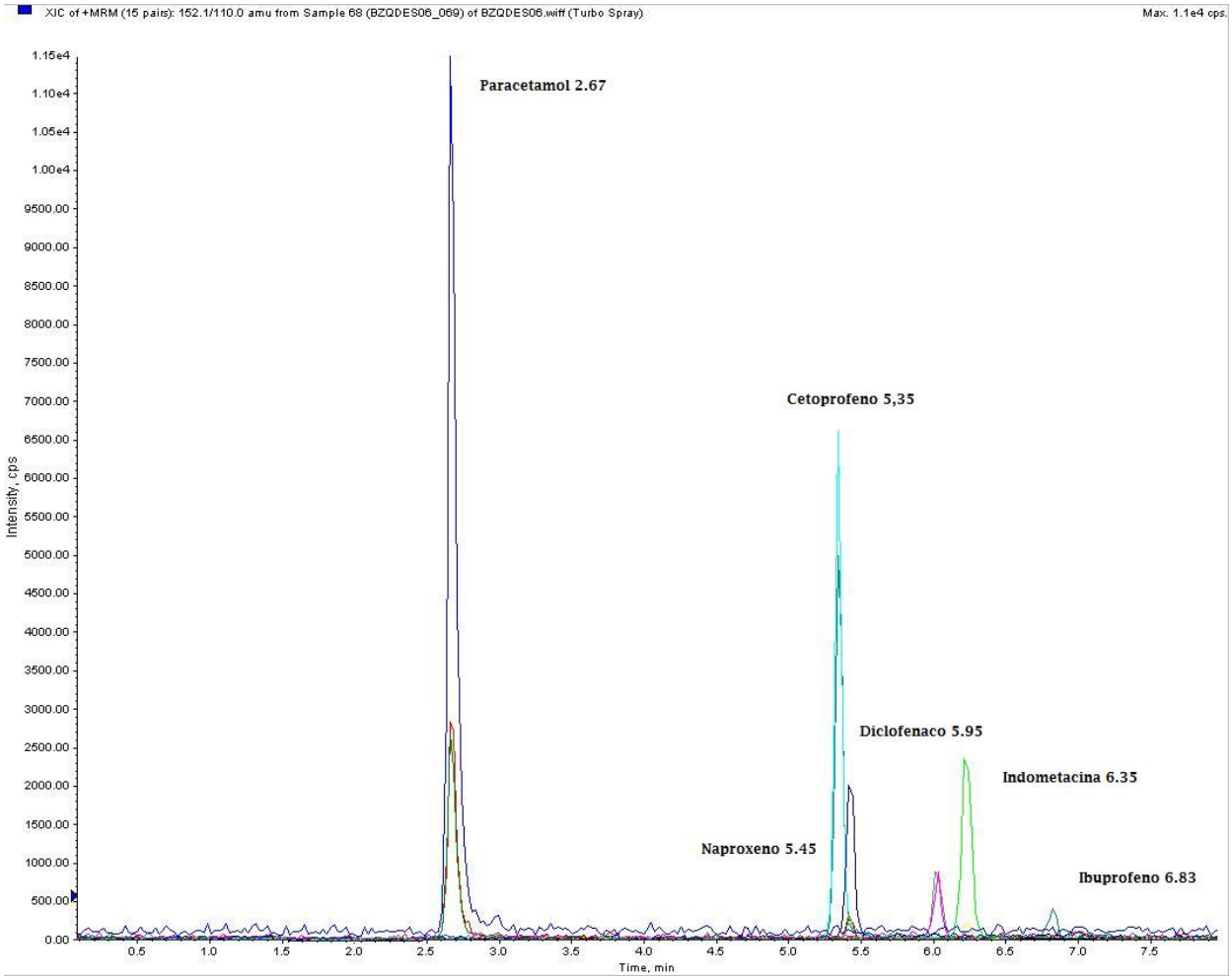
O Limite de detecção e quantificação para os compostos variou de 0.5ppb a 50ppb. Baseando-se em injeções com quantidades decrescentes, avaliando-se a altura do pico e a linha de base, foram obtidos os LD e LQ, apresentados na tabela 23.

Tabela 23. Limites de Detecção e Quantificação para os compostos avaliados, de acordo com resultados apresentados nas tabelas 13-18.

Fármaco	Íon Precursor (m/z)	Íon Produto (m/z)	Tempo retenção (min)	LD (ppb)	LQ (ppb)
Diclofenaco	296.0	214.0	5,95	1,0	5,0
Paracetamol	152.2	110.0	2,67	0,5	1,0
Cetoprofeno	254.8	77.0	5,35	0,5	1,0
Naproxeno	231.2	185.2	5,45	1,0	5,0
Indometacina	358.0	111.0	6,35	1,0	5,0
Ibuprofeno	204.8	161.2	6,83	25,0	50,0

O cromatograma obtido de todos os fármacos, utilizando-se o método selecionado, é apresentado na figura 18.

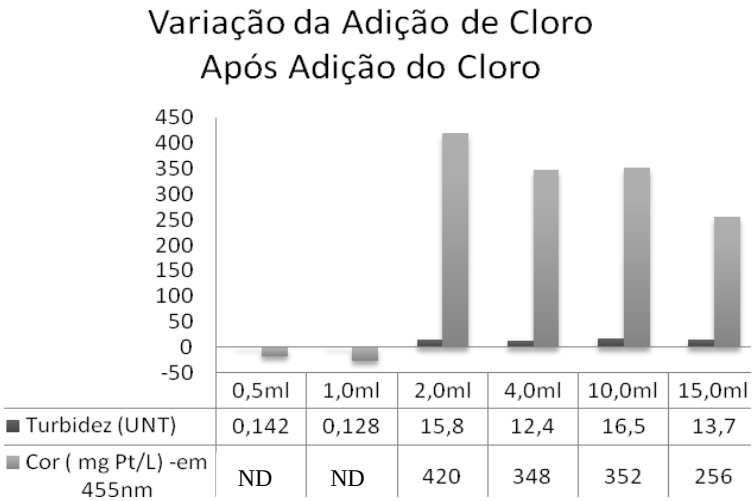
Figura 18. Cromatograma dos fármacos: paracetamol, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno, indometacina e ibuprofeno.



5.2 Padronização do Jar Teste

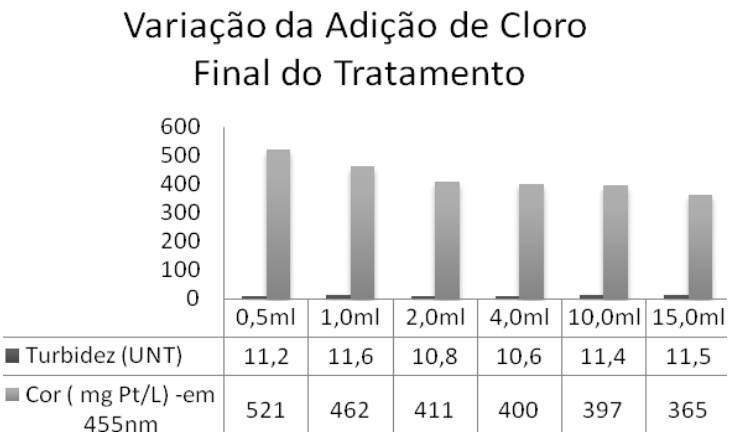
Na padronização do jar-test, as amostras de água com ácido húmico, foram coletadas para avaliação quanto a turbidez e cor, apresentadas no gráfico 7, o pH manteve-se constante ao longo do processo (~6,0), a cor variou e apresentou resultados abaixo do limite de identificação do aparelho (ND).

Gráfico 7. Variação da Adição de cloro, dados coletados no início do tratamento, logo após a adição de cloro.



Após esta coleta, o tratamento prosseguiu de maneira rotineira, adicionando o coagulante (sulfato férrico), em concentração usual utilizada pela SABESP de 20-40mg/L (FERNANDES, 2002). O frequência do sistema de rotação foi reduzida a frequências menores até cessar a rotação, para decantação dos floculantes. Após total decantação, outra amostra foi retirada e avaliada quanto à turbidez e cor (em 455nm). Conforme apresentado no gráfico 8. O pH também manteve-se contante ~ 6.0.

Gráfico 8. Variação da Adição de cloro, dados analisados no final do tratamento completo.



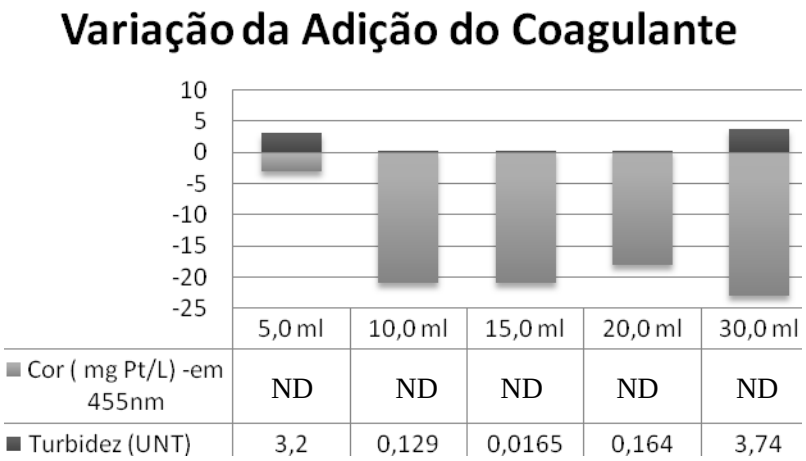
Observando os valores apresentados nos gráficos 7 e 8 constata-se que a maior concentração de cloro resultou em maior coloração e turbidez. Tal fato explica-se pelo excesso de cloro livre que permaneceu na água, indicando que a adição de cloro em volume maior de 1mL, nesta etapa, não seria muito interessante.

Após o tratamento completo, observou-se (gráfico 8) pequena variação de cor e turbidez entre as amostras. Portanto, optou-se por trabalhar com 1mL, da solução de hipoclorito a 20.000 mg/L, para cada jarro (2 L de água), resultando em uma concentração de 10mg/L de cloro inicial. O cloro residual para esta concentração foi avaliado, através do espectrofotômetro e o resultado obtido foi de 0,65 mg/L, considerado dentro dos parâmetros exigidos pela portaria.

Após a padronização do agente oxidante, realizou-se a padronização do agente coagulante. Muito embora alguns trabalhos já citem tal concentração, optou-se por sua padronização, verificando qual seria a melhor concentração para uma coagulação e decantação mais eficazes neste espaço amostral.

Para tanto, adicionou-se dois litros de água destilada em cada jarro, em seguida a solução de ácido húmico, 20 mg/L, sob agitação de 250 rpm. Adicionou o cloro, na concentração anteriormente padronizada (1 mL da solução estoque), após 10 minutos adicionou-se volumes crescentes (5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 30,0mL) da solução estoque de sulfato férrico a 10g/L, em cada jarro. O sistema de agitação foi reduzido gradativamente até total decantação. As amostras foram coletadas e analisadas quanto a cor e turbidez (gráfico 9)

Gráfico 9. Variação da Adição de Sulfato férrico, dados coletados após tratamento completo



Analisando os resultados apresentados no gráfico 9, observou-se que com adição de 5mL e 30mL da solução de 10g/L de sulfato férrico (25mg/L e 150mg/L de sulfato férrico), a turbidez apresentada ultrapassou o valor determinado pela portaria 2914/11 (anexo II), de no máximo 1,0UNT. Observou-se nestes jarros a má formação de flocos, com aumento da cor e turbidez da água, devido às partículas que não aglutinaram e ficaram dispersas no meio. As demais concentrações mostraram-se eficazes na formação de flocos (análise visual) e baixos valores de turbidez e cor, que apresentou valores abaixo do limite de detecção do equipamento. Como a adição de 10mL (50mg/L) já apresentou resultados satisfatórios, tornou-se desnecessária a adição de maior quantidade do coagulante, sendo este portanto, o volume padronizado.

O pH da água deve ser de 6,0-9,5; o cloro residual deve estar entre 0,2 mg/L e 2 mg/L e a turbidez não pode ultrapassar 1uT, de acordo com a Portaria 2914/2011.

5.3 Extração em fase sólida

A validação da extração em fase sólida, que constituiu na avaliação da recuperação dos analitos, realizada em três replicatas, resultou nos valores médios expressos na tabela 24. Os desvios padrão relativos de cada analise em triplicata não ultrapassou 15%.

Tabela 24. Média das três replicatas e desvios padrão obtidos na validação da extração em fase sólida.

	RECUPERAÇÃO (%)					
	Paracetamol	**Diclofenaco**	**Cetoprofeno**	**Naproxeno**	**Indometacina**	**Ibuprofeno***
Análise 1 (água destilada)	22,55	102,35	97,78	113,35	90,25	29,40
Análise 1 (água com ácido húmico)	22,08	113,18	104,26	112,02	88,68	87,75
Análise 2 (água destilada)	19,37	96,02	91,24	94,58	96,30	14,12
Análise 2 (água com ácido húmico)	21,23	94,54	100,82	100,69	75,67	27,87
Análise 3 (água destilada)	16,96	111,85	100,58	102,66	94,17	71,31
Análise 3 (água com ácido húmico)	16,85	103,37	97,78	97,24	96,69	59,40
Valor médio de Recuperação	19,84	103,55	98,74	103,42	90,29	48,30
Desvio Padrão	2,52	7,76	4,39	7,71	7,85	28,82*

Todos os analitos, exceto o ibuprofeno, apresentaram um perfil de recuperação homogêneo nas duas matrizes avaliadas, sendo que o paracetamol teve uma recuperação de aproximadamente 20%, com desvio padrão entre as analises de 2,52%. O diclofenaco apresentou alta recuperação: 100%, com desvio padrão de 7,76%. O cetoprofeno, também apresentou alta recuperação, de aproximadamente 99%, bem como o naproxeno (103,4%) e a indometacina (90,3%), com desvios menores que 10%.

O ibuprofeno apresentou uma variação muito grande nos três controles avaliados, tanto na matriz água destilada quanto na matriz água destilada com ácido húmico. Tal analise foi repetida no dia 18/12/12, com controle rígido de pH e luminosidade. Os resultados encontram-se na tabela 25.

Tabela 25 Média e Desvio Padrão dos resultados da recuperação obtidos da extração em fase sólida do ibuprofeno

Ibuprofeno

Análise 4 (água destilada)	53,64
Análise 4 (água com ácido húmico)	38,29
Análise 5 (água destilada)	58,27
Análise 5 (água com ácido húmico)	42,34
Valor médio de Recuperação	48,14
Desvio Padrão	9,37*

Foram feitas mais quatro extrações para o ibuprofeno, duas com água destilada e duas adicionadas com ácido húmico. Os frascos foram cobertos papel alumínio e o pH das amostras foi rigidamente controlado (pH 2,14). Os resultados mantiveram-se com uma variação entre a água destilada e a água com ácido húmico. Percebeu-se uma recuperação um pouco mais reduzida quando adicionou-se ácido húmico às amostras, provavelmente devido a uma possível saturação do cartucho de extração. Entretanto, a média de recuperação obtida foi a mesma (48%) encontrada nas análises anteriores e o desvio padrão foi menor que 10%.

5.4 Avaliação da Remoção dos compostos

5.4.1 Avaliação das amostras após ensaio Jar test

Para o primeiro jar test realizado para verificar a remoção dos fármacos, foram preparadas cinco amostras adicionadas com concentrações que variaram na faixa de 1-7 ppm e um branco, onde não houve adição de padrão. O processo ocorreu de forma rotineira, com adição de ácido húmico na água, seguida das etapas de cloração, coagulação, floculação, decantação e filtração.

Uma amostra foi coletada de cada jarro antes e após o tratamento completo. A turbidez foi avaliada. O branco apresentou um valor mais elevado, possivelmente devido à falta de matéria orgânica para o cloro oxidar, aumentando a concentração de cloro livre e a turvação da amostra. As demais amostras apresentaram valores de turbidez dentro da faixa de

aceitabilidade. Todas as amostras apresentaram valores de cor aparente dentro da faixa de aceitabilidade. Quanto ao cloro residual, todas as amostras apresentaram valores entre 0,5-0,6mg/L, ou seja, dentro da faixa estipulada pela portaria. O branco, conforme dito, não apresentava matéria orgânica suficiente para consumir o cloro, o que resultou em seu excesso, tal resultado não pôde ser lido no espectrofotômetro por estar acima da faixa de aceitação.

Os resultados das características das amostras analisadas estão apresentados na tabela 26.

Tabela 26. Resultados das características da água antes e depois do tratamento pelo jar test, sem adição de cloro após a decantação.

JAR TEST (sem cloração final)							
Jarro	**Água bruta**			**Água Tratada**			
	pH	Turbidez (uT)	Cor (mg PtCo/L)	pH	Turbidez (uT)	Cor (mg PtCo/L)	Cloro residual (mg/L)
Branco	6,5	9,76	445	6,5	2,22	56	*
Amostra 1	6,5	10,6	469	6,5	0,352	15	0,56
Amostra 2	6,0	10,4	496	6,0	0,240	12	0,62
Amostra 3	6,5	10,6	465	6,5	0,170	11	0,69
Amostra 4	6,0	10,5	417	6,0	0,242	11	0,55
Amostra 5	6,5	10,6	456	6,5	0,349	14	0,69

*acima da faixa limite de 2 mg/L.

Com adição de cloro na etapa de pré-tratamento, observou-se redução significativa da turbidez e da cor aparente das amostras.

A remoção dos fármacos foi avaliada de modo comparativo, analisando os valores dos compostos antes do tratamento e após o tratamento convencional, mimetizado pelo jar test. As tabelas 27 a 32 apresenta os resultados obtidos em três replicatas para cada amostra, sendo, conforme descrito anteriormente:

Branco pré tratamento – amostra com adição dos ácidos húmicos e sem adição dos fármacos, antes do tratamento convencional, portanto bruta.

Branco pós tratamento - amostra com adição dos ácidos húmicos e sem adição dos fármacos, após o tratamento convencional.

Amostra (1-5) pré tratamento – amostra com adição dos ácidos húmicos e com adição dos fármacos, antes do tratamento convencional.

Amostra (1-5) pós tratamento - amostra com adição dos ácidos húmicos e com adição dos fármacos, após o tratamento convencional.

Tabela 27. Avaliação da concentração de paracetamol antes e depois do tratamento convencional.

PARACETAMOL					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,0
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	0,0
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	1650	N/A	2,64	
Amostra 1 pre	Amostra	1620	N/A	2,65	2,21
Amostra 1 pre	Amostra	1690	N/A	2,64	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*14,1*	*N/A*	*2,65*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*13,9*	*N/A*	*2,65*	*0,95*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*14,3*	*N/A*	*2,64*	
MIX 1,0ppb	**CQ**	**1.05**	**105.**	**2,65**	
MIX 5,0ppb	**CQ**	**4.47**	**89.3**	**2,65**	
Amostra 2 pre	Amostra	2960	N/A	2,65	
Amostra 2 pre	Amostra	2910	N/A	2,65	1,21
Amostra 2 pre	Amostra	2900	N/A	2,65	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*241*	*N/A*	*2,64*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*234*	*N/A*	*2,64*	*0,96*
Amostra 2 pos	*Amostra*	*252*	*N/A*	*2,65*	
Amostra 3 pre	Amostra	1530	N/A	2,65	
Amostra 3 pre	Amostra	1490	N/A	2,65	2,02
Amostra 3 pre	Amostra	1480	N/A	2,65	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,0*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 25,0ppb	**CQ**	**26.2**	**105.**	**2,64**	
MIX 50,0ppb	**CQ**	**50.4**	**101.**	**2,65**	
Amostra 4 pre	Amostra	2200	N/A	2,65	
Amostra 4 pre	Amostra	2270	N/A	2,65	2,86
Amostra 4 pre	Amostra	2150	N/A	2,65	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*9,45*	*N/A*	*2,65*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*8,12*	*N/A*	*2,65*	*0,10*
Amostra 4 pos	*Amostra*	*8,54*	*N/A*	*2,64*	
Amostra 5 pre	Amostra	1480	N/A	2,65	
Amostra 5 pre	Amostra	1510	N/A	2,65	1,75

Cont

Amostra 5 pre	Amostra	1530	N/A	2,65	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,0*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	**230**	**92,1**	**2,64**	
MIX 500,0ppb	**CQ**	**493**	**98,6**	**2,64**	
Branco	Branco	N/A	N/A	0.00	0.00

<LD : Abaixo do limite de detecção do método analítico

De acordo com a tabela 27 o desvio padrão relativo e a precisão indicam a confiabilidade dos resultados apresentados. Observa-se a alta remoção deste composto (90-100%)

Tabela 28. Avaliação da concentração de diclofenaco antes e depois do tratamento convencional.

DICLOFENACO 214.0					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	0.00
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	2070	N/A	5,77	
Amostra 1 pre	Amostra	2150	N/A	5,78	3,07
Amostra 1 pre	Amostra	2190	N/A	5,78	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 5,0ppb	**CQ**	**5.26**	**105.**	**5,80**	
MIX 10,0ppb	**CQ**	**9.75**	**97.5**	**5,81**	
Amostra 2 pre	Amostra	3140	N/A	5,79	
Amostra 2 pre	Amostra	2860	N/A	5,79	3,34
Amostra 2 pre	Amostra	2970	N/A	5,79	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 2 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 3 pre	Amostra	2500	N/A	5,79	
Amostra 3 pre	Amostra	2430	N/A	5,79	1,78
Amostra 3 pre	Amostra	2440	N/A	5,79	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	

Cont.

Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 50,0ppb	**CQ**	**48,9**	**97,8**	**5,80**	
MIX 75,0ppb	**CQ**	**72,0**	**96,0**	**5,80**	
Amostra 4 pre	Amostra	3170	N/A	5,79	
Amostra 4 pre	Amostra	3320	N/A	5,79	3,68
Amostra 4 pre	Amostra	3390	N/A	5,79	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 4 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 5 pre	Amostra	3190	N/A	5,78	
Amostra 5 pre	Amostra	3210	N/A	5,78	3,78
Amostra 5 pre	Amostra	3480	N/A	5,78	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	**280**	**112.**	**5,79**	
MIX 500,0ppb	**CQ**	**516**	**103.**	**5,79**	
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	

<LD : Abaixo do limite de detecção do método analítico

De acordo com a tabela 28, o desvio padrão relativo e a precisão indicam a confiabilidade dos resultados apresentados. Observa-se a alta remoção deste composto (cerca de 100%)

Tabela 29. Avaliação da concentração de cetoprofeno antes e depois do tratamento convencional.

CETOPROFENO					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	2130	N/A	5,15	
Amostra 1 pre	Amostra	2040	N/A	5,16	2,31

Cont.

Amostra 1 pre	Amostra	2170	N/A	5,15	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*2270*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*2110*	*N/A*	*5,19*	*3,83*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*2060*	*N/A*	*5,19*	
MIX 1,0ppb	**CQ**	**1.08**	**108.**	**5,17**	
MIX 5,0ppb	**CQ**	**4.90**	**98.0**	**5,18**	
Amostra 2 pre	Amostra	4430	N/A	5,18	
Amostra 2 pre	Amostra	4220	N/A	5,18	1,70
Amostra 2 pre	Amostra	4310	N/A	5,18	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*4940*	*N/A*	*5,18*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*4600*	*N/A*	*5,19*	*2,96*
Amostra 2 pos	*Amostra*	*4650*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 3 pre	Amostra	3360	N/A	5,18	
Amostra 3 pre	Amostra	3360	N/A	5,18	0,13
Amostra 3 pre	Amostra	3350	N/A	5,18	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*2840*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*2830*	*N/A*	*5,19*	*2,69*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*3010*	*N/A*	*5,18*	
MIX 25,0ppb	**CQ**	**25.8**	**103.**	**5,16**	
MIX 50,0ppb	**CQ**	**48.0**	**96.0**	**5,17**	
Amostra 4 pre	Amostra	1460	N/A	5,17	
Amostra 4 pre	Amostra	1470	N/A	5,17	0,46
Amostra 4 pre	Amostra	1450	N/A	5,17	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1520*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1460*	*N/A*	*5,19*	*2,21*
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1550*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 5 pre	Amostra	1900	N/A	5,18	
Amostra 5 pre	Amostra	1880	N/A	5,19	0,93
Amostra 5 pre	Amostra	1930	N/A	5,18	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1890*	*N/A*	*5,19*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1830*	*N/A*	*5,19*	*2,06*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1780*	*N/A*	*5,19*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	**281**	**113.**	**5,17**	
MIX 500,0ppb	**CQ**	**547**	**109.**	**5,16**	
Branco	Branco	N/A	N/A	0	

De acordo com a tabela 29, o desvio padrão relativo e a precisão indicam a confiabilidade dos resultados apresentados. Observa-se a baixa remoção deste composto (inferior a 14%).

Tabela 30. Avaliação da concentração de naproxeno antes e depois do tratamento convencional.

NAPROXENO					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	3250	N/A	5,26	
Amostra 1 pre	Amostra	3150	N/A	5,27	1,45
Amostra 1 pre	Amostra	3260	N/A	5,26	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 5,0ppb	**CQ**	**4.01**	**80.3**	**5,26**	
MIX 10,0ppb	**CQ**	**11.1**	**111.**	**5,26**	
Amostra 2 pre	Amostra	2010	N/A	5,29	
Amostra 2 pre	Amostra	1970	N/A	5,29	1,01
Amostra 2 pre	Amostra	1960	N/A	5,29	
Amostra 2 pos	*Amostra*	<LD	*N/A*	*0,00*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	<LD	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 2 pos	*Amostra*	<LD	*N/A*	*0,00*	
Amostra 3 pre	Amostra	1620	N/A	5,28	
Amostra 3 pre	Amostra	1720	N/A	5,28	3,26
Amostra 3 pre	Amostra	1770	N/A	5,28	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 50,0ppb	**CQ**	**46.6**	**93.2**	**5,26**	
MIX 75,0ppb	**CQ**	**80.6**	**107.**	**5,25**	
Amostra 4 pre	Amostra	2920	N/A	5,27	
Amostra 4 pre	Amostra	2800	N/A	5,28	1,64
Amostra 4 pre	Amostra	2830	N/A	5,28	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*3,49*	*N/A*	*5,28*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*2,60*	*N/A*	*5,29*	24,87
Amostra 4 pos	*Amostra*	*5,14*	*N/A*	*5,29*	
Amostra 5 pre	Amostra	1400	N/A	5,27	
Amostra 5 pre	Amostra	1430	N/A	5,28	4,99
Amostra 5 pre	Amostra	1580	N/A	5,28	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	*0,00*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	**227**	**90.8**	**5,25**	

Cont.					
MIX 500,0ppb	**CQ**	**489**	**97.8**	**5,25**	
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00

<LD : Abaixo do limite de detecção do método analítico

De acordo com a tabela 30, o desvio padrão relativo e a precisão indicam a confiabilidade dos resultados apresentados. A amostra número 4, após o tratamento, apresenta alto desvio padrão, entretanto, tal variação não é representativa para avaliação da remoção deste analito, uma vez que a amostra inicial continha aproximadamente 3000ng/mL de naproxeno, a variação da concentração final de 2,6-5,15 ng/mL acaba se tornando não significativa, ou seja, ocorreu praticamente total remoção deste analito (maior que 99%).

Tabela 31. Avaliação da concentração de indometacina antes e depois do tratamento convencional.

INDOMETACINA					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	0,0
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	0,0
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	1930	N/A	5,90	
Amostra 1 pre	Amostra	1850	N/A	5,92	2,21
Amostra 1 pre	Amostra	1960	N/A	5,91	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*5,74*	*N/A*	*5,95*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*2,73*	*N/A*	*5,94*	*35,54*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 5,0ppb	**CQ**	5,40	108,	5,94	
MIX 10,0ppb	**CQ**	8,63	86,3	5,94	
Amostra 2 pre	Amostra	2170	N/A	5,93	
Amostra 2 pre	Amostra	2280	N/A	5,94	2,18
Amostra 2 pre	Amostra	2280	N/A	5,94	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*6,92*	*N/A*	*5,93*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*3,04*	*N/A*	*5,95*	*72,29*
Amostra 2 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
Amostra 3 pre	Amostra	1320	N/A	5,93	
Amostra 3 pre	Amostra	1280	N/A	5,93	1,86

Cont.					
Amostra 3 pre	Amostra	1350	N/A	5,94	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*3,19*	*N/A*	*5,94*	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*3,92*	*N/A*	*5,86*	*66,67*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*<LD*	*N/A*	*0,00*	
MIX 50,0ppb	**CQ**	48,3	96,6	5,94	
MIX 75,0ppb	**CQ**	76,6	102,	5,94	
Amostra 4 pre	Amostra	792	N/A	5,94	
Amostra 4 pre	Amostra	805	N/A	5,93	2,75
Amostra 4 pre	Amostra	849	N/A	5,94	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*3,24*	*N/A*	*5,93*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*2,79*	*N/A*	*5,93*	*30,87*
Amostra 4 pos	*Amostra*	*5,74*	*N/A*	*5,96*	
Amostra 5 pre	Amostra	3180	N/A	5,91	
Amostra 5 pre	Amostra	3210	N/A	5,92	0,90
Amostra 5 pre	Amostra	3260	N/A	5,92	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*8,36*	*N/A*	*5,95*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*4,74*	*N/A*	*5,95*	*29,70*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*4,25*	*N/A*	*5,95*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	226	90,3	5,93	
MIX 500,0ppb	**CQ**	485	97,0	5,93	
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	0,00

<LD : Abaixo do limite de detecção do método analítico

Os resultados obtidos das análises das amostras após o tratamento apresentaram-se muito dispersos entre si, conforme pode-se observar na tabela 31, resultando em altos valores de desvio padrão relativo. Para avaliação da remoção, esses valores não são tão significativos, tendo em vista que parte-se de uma solução com concentração elevada do analito, cerca de 2000 a 3000ng/mL e obtém-se praticamente total remoção, com concentrações finais inferiores a 10ng/mL.

Tabela 32. Avaliação da concentração de ibuprofeno antes e depois do tratamento convencional.

IBUPROFENO					
Amostra	**Tipo**	**Concentração Calculada (ng/mL)**	**Precisão (%)**	**Tempo De Retenção (min)**	**Desvio Padrão Relativo (%)**
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	-
Branco pre	Branco	N/A	N/A	0,00	

Cont.

Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	-
Branco pos	Branco	N/A	N/A	0,00	
Amostra 1 pre	Amostra	5980	N/A	6,54	
Amostra 1 pre	Amostra	5960	N/A	6,55	0,67
Amostra 1 pre	Amostra	5880	N/A	6,56	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*3540*	*N/A*	*6,55*	
Amostra 1 pos	*Amostra*	*3570*	*N/A*	*6,54*	*0,42*
Amostra 1 pos	*Amostra*	*3560*	*N/A*	*6,55*	
MIX 25,0ppb	**CQ**	29,5	118,	6,37	
MIX 50,0ppb	**CQ**	47,3	94,6	6,39	
Amostra 2 pre	Amostra	2890	N/A	6,53	
Amostra 2 pre	Amostra	2710	N/A	6,50	2,75
Amostra 2 pre	Amostra	2880	N/A	6,51	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*1610*	*N/A*	*6,49*	
Amostra 2 pos	*Amostra*	*1640*	*N/A*	*6,49*	*2,81*
Amostra 2 pos	*Amostra*	*1730*	*N/A*	*6,47*	
Amostra 3 pre	Amostra	2390	N/A	6,48	
Amostra 3 pre	Amostra	2350	N/A	6,49	0,66
Amostra 3 pre	Amostra	2380	N/A	6,50	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*888*	*N/A*	*6,45*	
Amostra 3 pos	*Amostra*	*893*	*N/A*	*6,45*	*1,03*
Amostra 3 pos	*Amostra*	*870*	*N/A*	*6,43*	
MIX 75,0ppb	**CQ**	69,4	92,5	6,40	
MIX 100,0ppb	**CQ**	104,	104,	6,40	
Amostra 4 pre	Amostra	1670	N/A	6,46	
Amostra 4 pre	Amostra	1720	N/A	6,46	1,05
Amostra 4 pre	Amostra	1700	N/A	6,46	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1530*	*N/A*	*6,46*	
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1530*	*N/A*	*6,48*	*2,67*
Amostra 4 pos	*Amostra*	*1440*	*N/A*	*6,47*	
Amostra 5 pre	Amostra	7010	N/A	6,60	
Amostra 5 pre	Amostra	7000	N/A	6,62	1,16
Amostra 5 pre	Amostra	7190	N/A	6,62	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1600*	*N/A*	*6,48*	
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1640*	*N/A*	*6,48*	*1,10*
Amostra 5 pos	*Amostra*	*1600*	*N/A*	*6,48*	
MIX 250,0ppb	**CQ**	249	99,7	6,40	
MIX 500,0ppb	**CQ**	520	104,	6,41	
Branco	Branco	N/A	N/A	0,00	

De acordo com a tabela 32, o desvio padrão relativo e a precisão indicam a confiabilidade dos resultados apresentados. Observa-se que a remoção deste composto varia de 10 a 80%.

Comparando os valores iniciais de todos os analitos e os restantes após tratamento convencional, obtêm-se as porcentagens da remoção, apresentadas na tabela 33.

Tabela 33. Percentual de remoção dos compostos avaliados. Comparação entre as áreas do pico antes e após tratamento convencional

REMOÇÃO COMPARAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DOS ANALITOS AVALIADOS				
Fármacos	**Amostra**	**Concentração Antes (ng/ml)**	**Concentração Depois (ng/mL)**	**Remoção %**
Paracetamol	Amostra 1	1650	14,1	**99,14**
	Amostra 2	2920	24,2	**91,72**
	Amostra 3	1500	<LD	**100,00**
	Amostra 4	2210	8,7	**99,60**
	Amostra 5	1510	<LD	**100,00**
Diclofenaco	Amostra 1	2140	<LD	**100,00**
	Amostra 2	2990	<LD	**100,00**
	Amostra 3	2460	<LD	**100,00**
	Amostra 4	3290	<LD	**100,00**
	Amostra 5	3290	<LD	**100,00**
Cetoprofeno	Amostra 1	2110	2150	**0**
	Amostra 2	4320	4730	**0**
	Amostra 3	3360	2890	**13,88**
	Amostra 4	1460	1510	**0**
	Amostra 5	1900	1890	**3,63**
Naproxeno	Amostra 1	3220	<LD	**100,00**
	Amostra 2	1980	<LD	**100,00**
	Amostra 3	1700	<LD	**100,00**
	Amostra 4	2850	3,74	**99,88**
	Amostra 5	1470	<LD	**100,00**
Indometacina	Amostra 1	1910	2,82	**99,87**
	Amostra 2	2240	3,32	**99,87**
	Amostra 3	1320	2,37	**99,85**
	Amostra 4	815	3,92	**99,59**
	Amostra 5	3220	5,78	**99,84**
Ibuprofeno	Amostra 1	5940	3560	**40,14**
	Amostra 2	2830	1660	**41,20**
	Amostra 3	2370	884	**62,76**
	Amostra 4	1700	1500	**11,74**
	Amostra 5	7070	1610	**77,20**

< LD:Valor abaixo do limite de detecção do método analítico

Avaliando os resultados obtidos na tabela 33 pôde-se concluir que o processo rotineiro de tratamento de água possui alta capacidade de remoção da maioria dos compostos analisados. O paracetamol teve altos índices de remoção, mas em algumas amostras ainda permaneceu na água tratada. O cetoprofeno apresentou baixíssima ou nenhuma remoção, condizendo com o encontrado em literatura assim como o ibuprofeno, que apresentou grande variação na sua remoção (TUMPF *et al*, 1999;VIENO *et al*, 2007; CHEMSPIDER, 2012).

5.4.2. Avaliação da amostra real após SPE e jar test

Após coleta da amostra real, da raia olímpica da USP e da represa Guarapiranga, a turbidez, cor aparente e pH foram avaliados. A água proveniente da raia apresentou pH 9.0, turbidez de 4,38 uT e cor aparente 52 PtCo/L. Enquanto que a água proveniente da represa Guarapiranga apresentou pH em torno de 6.0, turbidez de 10,7uT e cor aparente de 70PtCo/L.

Parte das amostras coletadas foi submetida à SPE para avaliar a concentração real de cada fármaco presente na água. O método de extração ocorreu de modo idêntico àquele validado anteriormente. Após o uso da SPE, o extraído foi ressuspendido com 1mL de metanol. Desta solução foram aliquotados 300µL em vials, completando para 1mL cada, com água e ácido fórmico (pH 4) para análise cromatográfica. Portanto, as concentrações obtidas através do método cromatográfico estão concentradas 300 vezes. Para calcular a concentração da amostra então, basta dividir a concentração obtida pelo método analítico por 300. Deste modo, obtém-se a concentração esperada para uma extração em fase sólida com 100% de recuperação. Para extrações menos eficientes, como o caso do paracetamol e ibuprofeno, fatores de correção (FC) devem ser aplicados a fim de se obter a concentração real destes fármacos no ambiente aquático. Esse fator de correção dependerá da recuperação de cada fármaco na SPE.

A tabela 34 apresenta os resultados da SPE para as amostras reais, com as concentrações obtidas na análise cromatográfica, as concentrações para uma extração de fase sólida com 100% de recuperação e as concentrações finais, após aplicação do fator de correção referente à recuperação da SPE.

Tabela 34. Concentrações dos analitos obtidas após a SPE e concentração real dos analitos nas amostras ambientais, considerando a recuperação da SPE.

Fármacos	**Conc obtida (ng/ml)**		**Conc para SPE de 100% (ng/L)**		**Eficiência da SPE %**	**Resultado da conc final (ng/L)**	
	Raia	**Guarapiranga**	**Raia**	**Guarapiranga**		**Raia**	**Guarapiranga**
Paracetamol	<LD	<LD	<LD	<LD	16-20	<LD	<LD
Diclofenaco	2,27	8,62	7,57	28,73	95-100	7,57-7,96	28,73 - 30,25
Cetoprofeno	<LD	5,60	<LD	18,67	90-100	<LD	18,67 - 19,65
Naproxeno	<LD	3,30	<LD	11,00	95-100	<LD	11,00 - 11,58
Indometacina	<LD	10,70	<LD	35,67	75-97	<LD	36,77 - 47,56
Ibuprofeno	<LD	29,00	<LD	96,67	48	<LD	147,00

Analisando os dados da tabela 34 percebe-se que a água coletada da Raia apresentou somente diclofenaco, em concentração de aproximadamente 8ng/L. Enquanto que a água coletada na represa Guarapiranga constatou a presença de todos os compostos avaliados, exceto do paracetamol, que não foi detectado em nenhuma amostra.

Paralelamente à SPE foram realizados os procedimentos de jar teste, com a amostra real adicionada com os fármacos avaliados. Foram adicionadas concentrações baixas dos analitos, em concentrações que variaram de 35-150ng/mL. As amostras foram analisadas em triplicata, com desvio padrão que ficaram entre 1-20% entre as amostras.

Analisando a tabela 35 verifica-se que a maioria dos compostos foi degradada com o método tradicional de tratamento de água, exceto o ibuprofeno e o cetoprofeno, seguindo a mesma tendência das amostras produzidas em laboratório, com o ácido húmico.

Portanto, apesar do diclofenaco, indometacina e do naproxeno estarem presentes na amostra da Guarapiranga, eles são quase que inteiramente removidos na estação de tratamento de água, após a etapa de cloração, não apresentando risco para a população que fará uso desta água. Entretanto, podem vir a representar riscos às populações aquáticas sensíveis presentes neste meio.

Tabela 35. Valores médios da concentração dos analitos adicionados antes e após o procedimento do Jar test e o percentual de remoção de cada analito nas amostras da Raia e da Guarapiranga.

Amostra: Raia olímpica (ng/mL)				**Amostra: Guarapiranga** (ng/mL)			
		Add 1	**Add 2**			**Add 1**	**Add 2**
Paracetamol	Antes	41,5	17,5	**Paracetamol**	Antes	34,9	53,9
	Depois	<LD	<LD		Depois	<LD	<LD
	Remoção	100%	100%		**Remoção**	100%	100%
Diclofenaco	Antes	93	48,8	**Diclofenaco**	Antes	81,1	157
	Depois	<LD	<LD		Depois	<LD	<LD
	Remoção	100%	100%		**Remoção**	100%	100%
Cetoprofeno	Antes	63,7	36,9	**Cetoprofeno**	Antes	65,23	91,07
	Depois	54,1	43,2		Depois	90	118
	Remoção	15%	0%		**Remoção**	0%	0%
Naproxeno	Antes	65,4	34,7	**Naproxeno**	Antes	59,3	98,1
	Depois	<LD	<LD		Depois	<LD	<LD
	Remoção	100%	100%		**Remoção**	100%	100%
Indometacina	Antes	54,9	25,6	**Indometacina**	Antes	51,47	88,67
	Depois	<LD	<LD		Depois	<LD	<LD
	Remoção	100%	100%		**Remoção**	100%	100%
Ibuprofeno	Antes	57,66	50,17	**Ibuprofeno**	Antes	82,7	85,5
	Depois	37,3	50,9		Depois	93,8	90,23
	Remoção	35%	0%		**Remoção**	0%	0%

<LD: abaixo do limite de detecção do método analítico

O cetoprofeno e o ibuprofeno que estavam presentes na água da Guarapiranga continuaram presentes na água tratada, em concentrações de ng/mL. Para estes dois compostos foi realizada uma avaliação do risco.

Melo *et al*.(2009) cita métodos de tratamento de água que eliminariam tais contaminantes - a *ozonização* - baseada na oxigenação química dos compostos por mecanismos direto ou indireto. Tal tipo de tratamento demonstrou ser eficiente na degradação do Diclofenaco, Ibuprofeno e Paracetamol, porém, apresenta um custo elevado e ainda não é aplicado no Brasil. O processo de *Foto-Fenton* sob radiação solar também é abordado pelo autor para degradação dos fármacos: amoxicilina, bezafibrato, tetraciclina e paracetamol, com eficiência de degradação superior a 95% em intervalos de, no máximo, cinco minutos.

5.5. Análise de um produto de desinfecção do paracetamol

Alguns testes foram realizados ao longo deste trabalho, visando à inclusão da análise de um produto da desinfecção do paracetamol, a 1,4-benzoquinona; entretanto, o modo de

ionização do equipamento disponível (*eletronspray ionization*) não ioniza tal composto e após muitos testes e buscas em literatura, observou-se que o melhor método de ionização deste composto seria o APCI (*Atmosphere Pression Chemical Ionisation*), fonte não disponível no laboratório.

No inicio do primeiro teste de análise da 1,4-benzoquinona, a otimização foi feita manualmente, com as escolhas das quebras mais frequentes, devido a dificuldades com a otimização automática feita pelo equipamento, o composto foi diluído em água/metanol e em água/ácido fórmico para avaliar com qual obteria-se melhor resultado, mas já nos primeiros testes a molécula apresentou problemas de ionização, que em concentrações crescentes não apresentava resultados proporcionais. Para confirmar estes resultados, outro padrão de benzoquinona foi adquirido (Merck 99% de pureza).

No segundo teste, agora com o novo padrão, foi feita nova otimização, na qual se constatou novamente problemas de ionização; as fases móveis e o método foram alterados, de acordo com o encontrado em literatura (BEDNER & MACCREHAN, 2006). Porém, a benzoquinona continuou apresentando picos em todos os brancos, às vezes maiores do que os do próprio padrão. Por fim, trocou-se todas as peças do espectrômetro massas e do HPLC, pensando ser uma possível contaminação. Efetuou-se a limpeza do equipamento com todas as soluções sugeridas pelo fabricante, inclusive água fervente; e a contaminação persistiu. Em busca na literatura, encontrou-se outros autores que também tiveram problemas com o mesmo método, utilizando fonte ESI, tal problema foi selecionado trocando para APCI, porém o equipamento disponível não possui tal fonte para análise.

Portanto, tornou-se inviável analisar o composto, devido ao prejuízo que tal analise causou ao equipamento e a possibilidade de nova contaminação, o que implicaria danos na rotina de análise do laboratório.

5.6. Avaliação de risco humano

A avaliação do risco humano será discutida em torno dos compostos que se fizeram presentes no ambiente aquático e que não obtiveram sucesso na sua remoção no tratamento de água: ibuprofeno e cetoprofeno. Está avaliação foi preparada e enviada para o LARAW (Latin American Risk Assessment Workshop) para discussão em grupo e conclusão dos resultados que serão apresentados a seguir.

As concentrações de ibuprofeno (147ng/L) e cetoprofeno (18,67-19,65ng/L) que ainda permaneceram na água tratada foram utilizadas para fazer uma estimativa da avaliação do risco, considerando que estes dados não são significativos para caracterizar toda água tratada pelo método convencional de tratamento. Tal avaliação apenas caracterizará essas amostras, com essas concentrações específicas, ou ainda, qualquer amostra de água tratada que apresente estes contaminantes, nestas concentrações.

Embora esses fármacos apresentem-se em concentrações inferiores àquelas comumente relatadas, é importante considerar o período da exposição, bem como a população sensível, lembrando que essa exposição é diária, portanto crônica, e os anti-inflamatórios não esteroides podem induzir danos renais em indivíduos que apresentam distúrbios nos sistemas gastrintestinal, adrenérgico e renina-angiotensina ou, por exemplo, naqueles que apresentam redução do fluxo sanguíneo renal.

Outros efeitos relatados devido à exposição crônica aos AINES são os efeitos gastrintestinais, como dispneia, náuseas e vômitos, além de irritação e úlcera. Fazer uso de AINEs por um longo período pode aumentar o risco de doenças renais.

Baseando-se nos estudos toxicológicos do cetoprofeno e do ibuprofeno, e considerando os mais restritivos valores toxicológicos encontrados em literatura (tabelas 8 e 14), foi possível determinar a dose de referencia para encontrar um valor limite para avaliar o risco da exposição, de acordo com a fórmula apresentada no item 2.4 (figura 10).

O risco foi estimado comparando os valores dos critérios estabelecidos através do cálculo com os fármacos encontrados na água tratada.

A tabela 36 apresenta os dados utilizados para determinar a dose de referência (DRf) para o ibuprofeno, por exposição oral e crônica, em água de beber.

Tabela 36 Determinação da Dose de Referência para o ibuprofeno (valor base para substâncias não carcinogênica)

Determinação da Dose de Referência para o Ibuprofeno	
NOAEL	Baseado no mais restritivo NOAEL encontrado em primatas: dose de 16mg/kg/pc/dia por 52 semanas. (COUNCIL OF EUROPE, 2010).
Ponto de Partida (PP)	16 mg/kg-d
Dose equivalente ao homem	16 mg/kg-d
Alocação dos Fatores de Incerteza	10 para extrapolação animal-homem; 10 variabilidade intraespécie;

Cont.

Fator de incerteza total (FI):	100
Dose de Referência (baseado em PP/FI)	**0,16mg/kg/d**
Efeitos críticos	Falência renal e severos problemas gastrintestinais
Co-efeitos críticos	Fendas corticais nos rins de primatas. Em humanos, efeitos gastrintestinais como irritação, nausea, vômitos e úlcera, Altas doses causam depressão do sistema nervoso central e morte, resultado da perfuração do intestino, em ratos.
Considerações adicionais	População sensível que tenha algum problema renal ou distúrbios nos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina devem evitar o consume de ibuprofeno.

Determinando o critério para exposição ao ibuprofeno, de acordo com os valores da tabela 36, usando a formula apresentada, observa-se o seguinte resultado:

$$Cr = \frac{0,16 * 70 * 0,2}{2}$$

$$\boxed{Cr = 1,12mg/L}$$

A tabela 37 apresenta os dados utilizados para determinar a dose de referência (DRf) para o cetoprofeno, por exposição oral e crônica, em água de beber.

Tabela 37 Determinação da Dose de Referência para o cetoprofeno (valor base para substâncias não carcinogênica)

Determinação da Dose de Referência para o Cetoprofeno	
NOAEL	Baseado no mais restritivo NOAEL encontrado para o homem: dose de 6mg/kg/dia por 5 semanas. (MERIAL, 2007).
Ponto de Partida (PP)	6 mg/kg-d
Dose equivalente ao homem	6 mg/kg-d
Alocação dos Fatores de Incerteza	3 por usar dados de exposição subcrônica; 3 incerteza (população sensível)
Fator de incerteza total (FI):	9
Dose de Referência (baseado em PP/FI)	0.667mg/kg/d → **0,67mg/kg/d**
Efeitos críticos	Severos problemas gastrintestinais

Cont.

Co-efeitos críticos	Em humanos, efeitos gastrintestinais como irritação, nausea, vômitos e úlcera, Altas doses, em animais, causaram diarreia, vômitos, ataxia, poliúria e até morte.
Considerações adicionais	População sensível que tenha distúrbios gastrintestinais devem evitar uso do cetoprofeno.

Determinando o critério para exposição ao cetoprofeno, de acordo com os valores da tabela 37, usando a formula apresentada, observa-se o seguinte resultado:

$$Cr = \frac{0.66 * 70 * 0,2}{2}$$

$$\boxed{Cr = 4,69 \text{ mg/L}}$$

Conforme os critérios definidos acima, percebe-se que as concentrações encontradas na água tratada avaliada encontram-se abaixo do limite de exposição definido tanto para o ibuprofeno quanto para o cetoprofeno, não apresentando risco à saúde humana, nestas concentrações.

6 CONCLUSÕES

De acordo com o levantamento bibliográfico e os resultados experimentais obtidos neste trabalho, é possível concluir que:

- O método cromatográfico validado para avaliação dos fármacos apresentou bons parâmetros de linearidade, exatidão e precisão, bem como um limite de detecção e quantificação aceitáveis para analisar amostras contendo tais analitos.
- O método de extração em fase sólida apresentou valores lineares e baixos desvios padrão em todas as amostras, mostrando ser uma técnica extrativa confiável para concentrar os analitos de interesse.
- O ensaio de remoção através do jar test apresentou valores lineares de remoção dos compostos, tanto para as amostras produzidas em laboratório quanto para as amostras reais.
- O paracetamol não foi detectado em nenhuma das duas amostras ambientais e na amostra adicionada apresentou completa remoção pelo jar test. A indometacina e naproxeno foram detectados somente na água da Guarapiranga e o diclofenaco na Guarapiranga e na Raia olímpica da USP. Porém, o diclofenaco apresentou alta remoção pelo *jar test*, após a cloração; portanto dificilmente atingirá a água tratada.
- O cetoprofeno e o ibuprofeno apresentaram picos na água da represa Guarapiranga e apresentaram também baixo ou nenhum percentual de remoção, após o tratamento via *jar test.* Tal fato resulta na presença destes dois compostos na água tratada. Os métodos de remoção destes compostos, que foram sugeridos por Melo *et al*.(2009) – ozonização e foto-fenton - possuem alto custo e não se fazem necessários para eliminação dos compostos analisados, uma vez que estes nas concentrações usualmente encontradas não causam risco à saúde humana.
- O cálculo acerca do risco desta presença indica que não há risco significativo para o homem, nas concentrações encontradas, apresentando risco somente em concentrações superiores a 126µg/L e 462µg/L para o ibuprofeno e cetoprofeno, respectivamente.

- Apesar da indometacina, diclofenaco e do naproxeno não apresentarem picos nos cromatogramas após o tratamento da água, não significa, necessariamente, que estes foram completamente eliminados. A reação com os produtos de oxidação adicionados à água pode ter gerados subprodutos, conhecidos como " *desinfection byproducts*", muitas vezes mais tóxicos do que o seu precursor.

7 RECOMENDAÇÕES

Uma vez que alguns destes compostos, como é o caso do paracetamol e do diclofenaco, ao reagirem com o agente oxidante utilizado nas estações de tratamento de água, podem dar origem a produtos de desinfecção, aparentemente mais tóxicos que o seu precursor, recomenda-se avaliar qualitativamente e quantitativamente a formação destes produtos após o processo de cloração e a partir dos dados realizar uma avaliação do risco humano frente ao consumo desta água.

8 REFERÊNCIAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 14724. Informação e Documentação – Trabalhos Acadêmicos – Apresentação. 2011. Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/53210005/ABNT-2011>. Acesso em: fev/2012.

ACHE, 2012. **Ibuprofeno.** Disponível em: <http://www.ache.com.br/Downloads/ LeafletText/158/BU%20IBUPROFENO%20GTS%202809301.pdf>. Acesso em 30 nov. 2012.

ACHE, 2012. **Ibuprofeno**. Disponìvel em: <http://www.bulas.med.br/bula/2867/ ibuprofeno.htm>. Acesso em 30 nov. 2012.

AHFS, 2009. American Society of Health System Pharmacists**; AHFS Drug Information** 2009. Bethesda, MD, p. 2167.

AHRER W, SCHERWENK E, BUCHBERGER W(2001) Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. **J Chromatogr A** 910:69–78.

ALAM I, FERRELL LD, BASS NM. Vanishing bile duct syndrome temporally associated with ibuprofen use. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1626-30.

ALMEIDA, G. A.; WEBER, R. R. Fármacos na Represa Billings. **Health and Environment Journal**, v. 6, n. 2, dez. 05

ALMEIDA, R. M. ; YONAMINE, M. . Gas chromatographic mass spectrometric method for the determination of the herbicides paraquat and diquat in plasma and urine samples. **Journal of Chromatography**. B, v. 853, p. 260-264, 2007.

ALVES, C.; FLORES, L. C.; CERQUEIRA, T. S.; TORALLES, M. B. P.. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças**. Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, May 2007 .

AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION (2005, January 16). Study Shows Long-term Use Of NSAIDs Causes Severe Intestinal Damage. *ScienceDaily*. Retrieved July 10, 2012, from http://www.sciencedaily.com /releases/2005/01/050111123706.htm

AMERICO, J.H.P.; Ocorrência de Compostos Farmacológicos no Corrégo da Onça, Município de Três Lagoas – MS. **UNESP**. 2009. Disponível em: < http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bis/33004099084P5/2010/americo_jhp_me_ilha.pdf >. Acesso em 30 de outubro de 2011.

ANDREOZZI R *et al*; **Chemosphere** 50: 1319-30. 2003

ARCE, M. G. J**. Escassez Hídrica em Grandes Regiões Metropolitanas: o caso da Região Metropolitana de São Paulo**. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/ SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/seminario/hidrico_11a.pdf >. Acesso em 18 dez. 2010.

ASHTON D, HILTON M, THOMAS KV (2004). Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. Science of the Total Environment , 333:167–184, 2004.

ASHSP American Society of Health System Pharmacists; **AHFS Drug Information 2009**. Bethesda,

MD. (2009), p. 2168.

ATSDR. Agency For Toxic Substances And Disease Registry (2007) Toxicological Profile for Benzene, Atlanta, **US Department of Health and Human Services, Public Health Service.** 2007.

AUCY JL, LASKER JM, LIEBER CS, BLACK M. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. **Arch Biochem Biophys**.;v.271, n.2, p.270-283,. 1989.

AZEVEDO, F.A., CHASIN, A.A.M. **As Bases Toxicologicas da Ecotoxicologia.** 1 ed. São Carlos: RiMa, 2003 – São Paulo: Intertox, 2003. 340p.

BASF, 2011. Ibuprofen. Disponível em: < http://www.basf.com/group/pressrelease/P-12-412> Acesso em 10 jun 2012.

BEDNER,M. MACCREHAN, W.A. Transformation of Acetaminophen by Chlorination Produces the Toxicants 1,4-Benzoquinone and *N*-Acetyl-*p*-benzoquinone Imine Environ. **Sci**. **Technol**. 40 (2006) 516.

BENOTTI, M.J.; TRENHOLM, B.J.; VANDERFORD, B.J.; HOLADY, J.C. STANFORD, B.D.; SNYDER, S.A. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water . **Environmental Science & Technology**. American Chemical Society. 2009.

BERGMAN K, MULLER L, TEIGEN SW. Series: current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view. **Mutat Res**.v.;349, n. 2, p.:263-288. 1996.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M**..** Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, June 2007 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000300027&lng= en&nrm=iso>. Accesso em 01 nov. 2010.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. Fármacos no meio ambiente. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, Aug. 2003 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid =S0100-40422003000400015&lng= en&nrm=iso>. Accesso em 24 out. 2010.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M.. Fármacos no meio ambiente. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, Aug. 2003 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid= S0100-40422003000400015&lng=en&nrm=iso>. Accesso em 24 out. 2010.

BONES *et al*., 2006 . On-line preconcentration of pharmaceutical residues from large volume water samples using short reversed-phase monolithic cartridges coupled to LC-UV-ESI-MS.Talanta, 70 (2006), pp. 1117–1128. **Chemosphere,** 69 (2007), pp. 1673–1680

BOUDREAU J., BEJAN D., AND BUNCE N.J.. Competition between electrochemical advanced oxidation and electrochemical hypochlorination of acetaminophen at boron-doped diamond and ruthenium dioxide based anodes. **Can. J. Chem.** Vol. 88, 2010.

BOYD EM, HOGAN SE. The chronic oral toxicity of paracetamol at the range of the LD50 (100 days) in albino rats. **Can J Physiol Pharmacol**. V. 46, n.2, p. 239-245, 1968.

BOYD GR *et al*; **Sci Total Environ** 311: 135-49 (2003)

BRASIL, 2012. **Manual Analise De Água**. Disnponível em <:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_analise_agua_2ed.pdf>. Acesso em 30 jun. 2012.

BRASIL, MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Qualidade da Água. 2011. Disponível em: <http://www.cnpma.embrapa.br/projetos/ecoagua/princip/qualagua. html> Acessado em jun/2011.

BRASIL. **Biblioteca virtual: Dados Estatísticos de São Paulo**. Disponível em: <http://www.bibliotecavirtual.sp.gov.br/saopaulo-dadosestatisticos.php>. Acesso em: 30 out. 2011.

BRASIL. Lei n° 9.433 de 08 Janeiro de 1997. **Da política nacional de recursos hídricos**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9433.htm>. Acesso em: 30 jun. 2011.

BRASIL. Lei n° 11.445. **Diretrizes Nacionaispara o Saneamento Básico**. Disponível em < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2007/lei/l11445.htm>. Acesso em: 30 jun. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Medicamentos. Inspeção. Centros de Bioequivalência. Legislação. Resolução n.899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>. Acesso em: 01 nov. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Inspeção sanitária em abastecimento de água / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 84 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) 2007.

BRUN GL *et al*; **Environ Toxicol Chem** 25: 2163-76. 2006

CALAMARI D, ZUCCATO E, CASTIGLIONE S, BAGNATI R, FANELLI R. 2003. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Pó and Lambro in northen Italy. **Environmental Science & Technology**, 37, 7, 1241-1258

CALEO Buser HR, Poiger F and Mueller MD (1998). Occurrence and fate of the pharmaceuticals drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a Lake. **Environmental Science & Technology**; 32: 3449-3456.

CALEO (2010) Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) 1907/2006 (REACH) Diclofenac-Natrium.

CANONICA, S, MEUNIER, L GUNTEN, UV. Phototransformation of selected pharmaceuticals during UV treatment of drinking water. **Water Res**, 42 (2008), pp. 121–128.

CARLSSON C, JOHANSSON AK, ALVAN G, BERGMAN K, KÜHLER T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part II: environmental risk assessments of selected pharmaceutical excipients. **Sci Total Environ**. 2006a Jul 1;364(1-3):88-95. Epub 2005 Nov 2. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048969705005516>. Acesso em: 30 jun. 2012.

CARLSSON C, JOHANSSON AK, ALVAN G, BERGMAN K, KÜHLER T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. **Sci Total Environ**. 2006b Jul 1;364(1-3):67-87. Epub 2005 Oct 27. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048969705005528>. Acesso em: 30 jun. 2012.

CARLSSON C, JOHANSSON AK, ALVAN G, BERGMAN K, KÜHLER T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part II: environmental risk assessments of selected pharmaceutical excipients. **Sci Total Environ**. 2006 Jul 1;364(1-3):88-95. Epub 2005 Nov 2. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048969705005516>. Acesso em: 30 jun. 2012.

CARLSSON C, JOHANSSON AK, ALVAN G, BERGMAN K, KÜHLER T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. **Sci Total Environ**. 2006 Jul 1;364(1-3):67-87. Epub 2005 Oct 27. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048969705005528>. Acesso em: 30 jun. 2012.

CARRARA, C; PTACEK, C.J.;. ROBERTSON, W.D;. BLOWES D.W; . MONCUR, M.C SVERKO, E. Fate of pharmaceutical and trace organic compounds in three septic system plumes, Ontario, **Canada Environ Sci Technol**, 42 (2008), pp. 2805–2811

CAS, 2012. Disponível em: < http://www.cas.org/expertise/cascontent/ataglance/index.html>. Acesso em: 30 ago. 2012.

CATANI, D. B. et al. Relationship between fluoride levels in the public water supply and dental fluorosis. Rev.Saude Publica, v.41, n.5, p.732-739, Oct. 2007.

CAYMAN, **Material Safety Data Sheet: Naproxen,** 2005. Disponível em: <https://www.caymanchem.com/msdss/70290m.pdf>. Acesso em 13 fev 2013.

CCRIS, 2000. **Ketoprofene**. Disponível em: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+ccris:@term+@rn+22071-15-4>. Acesso em: 16 dez. 2012.

CENSO, 2010. População total do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_sao_paulo.pdf >. Acesso em 30 Nov. 2011.

CETESB, 2011. Meio Ambiente. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/institucional/institucional/66-meio-ambiente. Acesso em 02 Nov. 2011.

CHASIN, A.A.M.; NASCIMENTO, E.S.; NETO, L.M.R. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem gera**l**. **Rev. Bras. Toxicol**., São Paulo, v.11, n.1, p.1-6, 1998.

CHUAN WANG', HONGLAN SHI, CRAIG D. ADAMS, SANJEEWA GAMAGEDARA, ISAAC STAYTON' Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking-water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Water Res.** Volume 45, Issue 4, February 2011, Pages 1818–1828

CIRANNI, R., BARALE, R., GHELARDINI, G. & LOPRIENO, N. (1988b) Benzene and the genotoxicity of its metabolites. II. The effect of the route of administration on the micronuclei and bone marrow depression in mouse bone marrow cells. **Mutat. Res**., **209**, 23–28

CIRANNI, R., BARALE, R., MARRAZZINI, A. & LOPRIENO, N. (1988a) Benzene and the genotoxicity of its metabolites. I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. **Mutat. Res., 208**, 61–67 .

CLARKE'S ANALYSIS OF DRUGS AND POISONS, Vol 2. Edited by Anthony C Moffat, M David Osselton, Brian Widdop, and Jo Watts. Published by **Pharmaceutical Press**, London, UK, 2004.

CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicol Environ.**, Germany, v. 59, p. 309-15. 2003.

COUNCIL OF EUROPE. Committee of Experts On Cosmetic Products. **Safety survey of active ingredients used in cosmetics** . Strasbourg, France : Council of Europe Pub, 2010.

CPDB. Carcinogenic Potency Database Project. **Ketoprofen**., 2007. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/KETOPROFEN.html>. Acesso em: 13 fev. 2013.

CPDB, 2007. Carcinogenic Potency Database Project (CPDB) **Ketoprofen**. Disponível em: <http://potency.berkeley.edu/chempages/KETOPROFEN.html>. Acesso em 16 dez. 2012.

CSID:1906. Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.1906.html> Acesso em: 23 nov. 2012.

CSID: 2925, **DICLOFENAC**. Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2925.html> Acesso em: 23 nov. 2012.

CUNNINGHAM AND CUNNINGHAM, 2008, Principles of Environmental Science; Inquiry and Applications. 4th Edition. McGraw Hill. Chapter 12 Energy.

D. HARRIS, P. GASKIN, W. HENDERSON, Y. TESSIER, A. TEMPLETON, M. HARTNESS, M. CRAIGON, T. FREEMAN, T. FORSTER, G. RUBIN4, A. IVENS AND P. GHAZAL. Quantitative assessment of whole blood RNA profiling as an early temporal marker of acetaminophen hepatotoxicity. Disponível em: <https://www.fiosgenomics. com/cms/files/Aptuit_Poster_SOT_2009.pdf>. Acesso em> 21 out. 2012..

DEMIREL S, & SARAC O. Late corneal perforation with topical diclofenac sodium use after radiotherapy. ... 2011 Aug;27(4):333-7.

DOUCETTE WJ; pp. 141-188 in Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals. Boethling RS, Mackay D, eds, Boca Raton, FL: **Lewis Publ** (2000).

DRUGBANK. Indomethacin. 2013. Disponível em: < http://www.drugbank.ca/search?query=Indomethacin>. Acesso em 10 jan 2013.

EIDELWEIN, C. Panorama, benefícios e controvérsias da fluoretação da água de abastecimento público no Brasil e no mundo: uma revisão de literatura. Porto Alegre, 2010.

Environmental Fate and Hazards of the Pharmaceutical Diclofenac in Aquatic Environments Contaminants of Emerging Concern in the Environment: Ecological and Human Health Considerations. **ACS Symposium Series**, Vol. 1048 Chapter 11, pp 243–255, Finland, 2010.

ESCHER, B. I., FENNER K. Recent Advances in Environmental Risk Assessment of Transformation Products. **Environ. Sci. Technol**. 2011, 45, 3835–3847.

FDA. Food And Drugs Administration, 1999. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/74986_Doclofenec%20Sodium_prntlbl.pdf> Acesso em: 30 out. 2012.

FDA. Food And Drugs Administration. 1998. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/74986_Doclofenec%20Sodium_bioeqr.pdf>. Acesso em: 30 out. 2012.

FDA. Food And Drugs Administration 2007. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022122_PharmR_P2.pdf>. Acesso em: 30 out. 2012.

FERNANDES A. N. Balanço De Massa E Produção De Lodo Da Estação De Tratamento De Água Alto Da Boa Vista – Sabesp. 2002. Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Engenharia.2002.

FILLMANN, G.. Poluentes emergentes: O risco da contaminação ambiental pelo desconhecido. **USP**. Disponível em: <http://www.eesc.usp.br/ecotox/arquivos/resumos /ResumoGFIlman_.pdf>. Acesso em: 25 out. 2011.

FRAN & BELITZ. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking water supply in California. S**cience of the total environment**. 2011. 409(18); 3409-3417.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. Impactos na Saúde e no Sistema Único de Saúde decorrentes de Agravos Relacionados a um Saneamento Ambiental Inadequado. Relatório Final. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/estudosPesquisas_ImpactosSaude.pdf>. Acesso em: 18 fev 2013.

GAMARRA JR. Estimativa da contaminação ambiental por antiinflamatórios Não-esteroidais em ambiente aquático: Um estudo de caso no estado do paraná. **UnicenP**. Curitiba, 2007.

GARRISON A.W., POPE, J.D., ALLEN, F.R. Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water, Ann Arbor **Sci. Publ**. MI, 1976, p. 517.

GHISELLI, G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP**).** 2006. 190 p. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

GHISELLI, G.; JARDIM, W. F.. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, June 2007 . Disponìvel em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script= sci_arttext&pid=S0100-40422007000300032&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 nov. 2010.

GIBS, P.E. E.T. FURLONG, M. MEYER, S.D. ZAUGG, R.L. LIPPINCOTT Persistence of pharmaceuticals and other organic compounds in chlorinated drinking water as a function of time **Sci Total Environ**, 373 (2007), pp. 240–249.

GÓMEZ, M.; ATROVIC, M. FERNÁNDEZ-ALBA, A.; BARCELÓ. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography – dandem mass spectrometry analysis in hospital efluente wastewaters. **Journal of Chromatography A**. Vol 1114, issue, May 2006, 2274-233.

GOODMAN & GILMAN. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Porto Alegre, AMGH Editora, 2010. 1220 p. Goodman & Gilman´s: manual of pharmacology and therapeutics, c2008. ***Health Perspect.***, **82**, 223–228

GOODMAN & GILMAN. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Porto Alegre, AMGH Editora, 2010. 1220 p. **Goodman & Gilman´s: manual of pharmacology and therapeutics**, c2008.

GOODMAN AND GILMAN'S **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1996., p. 712

GRACIA-LOR E, SANCHO JV, et al. (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. Chemosphere 87 (5): 453-62.

GREEN R E, TAGGART M A, SENACHA K R, RAGHAVAN B, PAIN D J, JHALA Y, CUTHBERT R (2007). Rate of decline of the Oriental white-backed vulture population in India estimated from a survey of diclofenac residues in carcasses of ungulates. **PloS one** Volume 2, Issue 1, 2007.

GRÖNING J, HELD C, GARTEN C, CLAUSSNITZER U, KASCHABEK SR, SCHLÖMANN M. Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate. Chemosphere. 2007 Sep;69(4):509-16. Epub 2007 May 23.

GSK, 2012. 2012, GlaxoSmithKline – Treximet. Disponível em: <. http://us.gsk.com/products/assets/us_treximet.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2012.

GUIOTOKU M M; PEREIRA F P; MIOT H A; MARQUES M E A. Pseudoporphyria induced by dialysis treated with oral N-acetylcysteine **An Bras Dermatol**. 2011*;86(2):383-5.* Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n2a31.pdf> Acesso em 16 dez.2012.

HALL AH, SMOLINSKE SC, STOVER B, CONRAD FL, RUMACK BH. Ibuprofen overdose in adults. J Toxicol Clin Toxicol. 1992;30(1):23-37.

HALL AH, SMOLINSKE SC, KULIG KW, RUMACK BH. Ibuprofen overdose--a prospective study. West J Med. 1988 Jun;148(6):653-6.

HEBERER T. 2002. Ocurrence, fate, ande removal of pharmaceuticals residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology Letter**, 131: 5-17.

HECKMANN, LH; CALLAGHAN, A; HOOPR, H. L. CONNO, R. HUTCHINSON, T.H. MAUND A.J.; SIBLY, R.M. 2007. Chronic toxicity of ibuprofen to Daphnia magna: Effects on life history traits and population dynamics. **Toxicology Letters**, 172 (6) pp 137-145.

HELOU, L.C.; SILVA, L.G. da. “Estudo da operação do reservatório de Guarapiranga”. In: **Revista DAE**, n. 151, mar./jun. de 1988.

HIGNITE C; AZARNOFF, D.L., Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent . **Life Sciences**. Vol 20, Issue 2, 15 January 1977, 337-341

HIGNITE C; AZARNOFF, D.L., Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent . **Life Sciences**. Vol 20, Issue 2, 15 January 1977, 337-341.

HILTON MJ, THOMAS KV (2003) Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatographyelectrospray tandem mass spectrometry. **J Chromat A** 1015:129–141.

HIRATAM, R.T., RODRIGUES, M.E.F., MACEDO, C.C.L., POMPÊO, M.L.M. Projeto Yporã – Proliferação de plantas aquáticas na Guarapiranga. 2008. Disponível em: <http://www.sosguarapiranga.org.br/arquivos/relatorio_tecnico_jun08.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2011.

HIRSCH R, TERNES T, HABERER K, KRATZ KL. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. Sci Total Environ. 1999;225:109–118. [PubMed]

HODGSON, E. **A textbook of modern toxicology**. 3 ed. Stamford, Connecticut: Appleton e Lange, 496p., 2004.

HSDB, 1997. **Indomethacin.** Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~dC6flx:1>. Acesso em: 14 nov. 2012.

HSDB, 2002. **Ibuprofen.** Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~KTtZET:5>. Acesso em: 14 nov. 2012.

HSDB, 2007. **Acetaminophen**. Disponível em: < http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~q8D2CZ:1>. Acesso em: 12 mai. 2012.

HSDB, 2009. **Naproxen** Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~KTtZET:3>. Acesso em 14 nov. 2012.

HSDB, 2012. **Diclofenac**. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~CNg9Xz:1>. Acesso em: 14 mai. 2012.

HUSSAIN I, KHAN MZ, KHAN A, JAVED I, SALEEMI MK. (2008). Toxicological effects of diclofenac in four avian species. Avian Pathol. 37(3):315-21.

IARC. MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO MAN. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work). Disponível em: http://monographs.iarc.fr/index.php p. 73 438 (1999). Acesso em: 18 out 2012

IARC. MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO MAN. **Paracetamol.** 1990. Disponível em : http://monographs.iarc.fr /ENG/ Monographs/vol73/mono73-20.pdf. 401-449. Acesso em: 18 out 2012

IARC. MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO MAN. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work). Disponível em: http://monographs.iarc.fr/index.php p. V15 258 (1977). Acesso em: 18 out 2012

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais., Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2008. Disponível em: <www.ibge..gov.br>. Acesso em: 03 nov. 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Pesquisa de informações Básicas Municipais, 2011. Disponível em: < ftp://ftp.ibge.gov.br/Perfil_Municipios/2011/munic2011.pdf>. Acesso em 18 fev. 2013.

IBOPE, 2012. Consumo de medicamentos movimentará R$ 63 bilhões em 2012. Disponível em: <http://www.ibope.com.br/calandraWeb/servlet/CalandraRedirect?temp=5&proj= PortalIBOPE&pub=T&db=caldb&comp=Noticias&docid=40C4988FE62C87C5832579D6005CB442 >. Acesso em 11 nov. 2012.

INFARMED, 2010. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/ download_ficheiro.php?med_id=48625&tipo_doc=rcm>. Acesso em 11 nov. 2012.

IRIS. Integrated Risk Information System. **Quinone.** 1990. Available in: <http://www.epa.gov/iris/subst/0509.htm#reforal>. Acesso em: 18 out 2012.

JACQZ-AIGRAIN E, SERREAU R, BOISSINOT C *et al*. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. **Ther Drug Monit**. 2007;29:815-8.

JARDIM, WILSON F. ; MONTAGNER, CASSIANA C. ; PESCARA, IGOR C. ; UMBUZEIRO, G.A. ; DI DEA BERGAMASCO, ANA MARCELA ; ELDRIDGE, MELANIE L. ; SODRÃ , FERNANDO F. . An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water**. Separation and Purification Technology (Print)**, v. 84, p. 3-8, 2011.

JASIEWICZ ML *ET AL*; MUTAT. **PubMed Abstract.** Res 190: 95-100. 1987.

JISKRA M & HOLLENDER. Fate of the pharmaceutical diclofenac in the aquatic Environment. 2008. Disponível em: <http://www.up.ethz.ch/education/term_paper/termpaper_hs07/JISKRA _rev_termpaper_ hs07.pdf> Acesso em 30 nov. 2011.

JONES O A., LESTER J N., VOULVOULIS N. **Pharmaceuticals: a threat to drinkingwater?** Trends in Biotechnology, Volume 23, Issue 4, April 2005, Pages 163–167 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2005.02.001>. Acesso em 12 dez. 2012.

JOSHUA E LANE, MD, MARTIN G BELSON, MD, D.KAINE BROWN, BS, ALLISON SCHEETZ, MDChronic acetaminophen toxicity: a case report and review of the literature. **The Journal of Emergency Medicine**, Volume 23, Issue 3, October 2002, Pages 253–256http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679(02)00526-7

KASPRZYK-HORDERN, B.;. DINSDALE, R.; M; GUWY, A.n J. Illicit drugs and pharmaceuticals in the environment – Forensic applications of environmental data. Part 1: Estimation of the usage of drugs in local communities. **Environm. Pollution**. 157 (2009) 1773-1777.

KASPRZYK-HORDERN, R.M. DINSDALE, A.J. GUWY . 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. **J Chromatogr** A, 1161 (2007), pp. 132–145

KASPRZYK-HORDERN, R.M. DINSDALEA, A.J. GUWYA The effect of signal suppression and mobile phase composition on the simultaneous analysis of multiple classes of acidic/neutral pharmaceuticals and personal care products in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography–negative electrospray tandem mass spectrometry. **Talanta**, 74 (2008), pp. 1299–1312

KOSJEK T.; PERKO S.; ZUPANC M.; ZANOSKI HREN M.; LANDEKA DRAGICEVIC T.; ZIGON D.; KOMPARE B; HEATH E; Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment. **Water research**. vol. 46, nº2, 2012, pp. 355-368

KOSJEK, T., HEATH, E. Applications of mass spectrometry to identifying pharmaceutical transformation products in water treatment. **Trends in Analytical Chemistry**, Vol. 27, No. 10, 2008.

LAU, S.S., HILL, B.A., HIGHET, R.J., MONKS, T.J., 1988. Sequential oxidation and glutathione addition to 1,4-benzoquinone: correlation of toxicity with increased glutathione substitution. **Mol. Pharmacol**. 34, 829–836. Disponível em: <http://molpharm .aspetjournals.org/content/34/6/829.long>. Acesso em 12 nov. 2012.

LÖFFLER, D. *et al.* Environmental Fate of Pharmaceuticals in Water/ Sediment Systems**.** **Environmental Science Technology**., vol.39, p. 5209-5218, 2005.

LÖFFLER, D. *et al.* Environmental Fate of Pharmaceuticals in Water/ Sediment Systems**.** **Environmental Science Technology**., vol.39, p. 5209-5218, 2005.

LOPES, L. G. ; MARCHI, M. R. R.;. SOUZA, J. B. G.; MOURA, J. A.; LORENZON, C. S.; CRUZ, C.; AMARAL, L. A.; Estrogens in natural and treated waters in the region of Jaboticabal - São paulo, Brazil. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, 2010 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422010000300029 &lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 out. 2010.

LORAINE GA, PETTIGROVE ME (2006). Seasonal variation ns in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California. Environmental Science & Technology, 40:687–695.

LOURENÇÃO, B. C. ; MEDEIROS, R. A. ; ROCHA FILHO, R. C. ; FATIBELLO FILHO, O. . Simultaneous voltammetric determination of paracetamol and caffeine in pharmaceutical formulations using a boron-doped diamond electrode. Talanta (Oxford), v. 78, p. 748-752, 2009.

LUDEWIG, G., DOGRA, S. & GLATT, H. (1989) Genotoxicity of 1,4-benzoquinone and 1,4-naphthoquinone i n relation to effects on glutathione and NAD(P)H levels in V79 cells. **Environ Health Perspect.** 1989 July; 82: 223–228.

MACHADO, K. S. ; CASALI, M. P. ; OLIVEIRA, D. M.; W.D; MINILLO, A; ISIQUE, W. Bioensaios de toxicidade aguda com fármacos: diclofenaco de sódio e paracetamol. In: 80 Jornada Científica e Tecnológica da UFSCar - Congresso de Meio Ambiente AUGM (Associação das Universidades de Montevidéu) **II Congresso de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação**, 2009, São Carlos. Desenvolvimento ambiental e inovação tecnológica, 2009

MANUAL MERCK, 2009. **Perturbações Gastointestinais**. Seção 9. Capítulo 112. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=138&cn=1133>. Acesso em 14 fev 2013.

MCEVOY, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2184. Em: **HSDB**, 2011. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~ppGrrF:1>. Acesso em 18 nov. 2012.

MCNEIL CONSUMER HEALTHCARE. (2010). TYLENOL Professional Product Information. Disponível em: <http://www.tylenolprofessional.com/assets/TYL_PPI.pdf.>. Acesso em: 15 dez. 2012.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P.; Degradação de Fármacos Residuais por Processos Oxidativos Avançados. **Quim. Nova,** Araraquara – São Paulo, v.32, n. 1, 188-197, 2009.

MERIAL, Safety Data Sheet: **Ketoprofen**. 2007. Disponível em: <http://merial.co.nz/ SiteCollectionDocuments/KETOFENtablets_MSDS.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2013.

MEYER, A.; SARCINELLI, P.N. & MOREIRA, J.C. Are some Brazilian population groups subject to endocrine disrupters? Cadernos de Saúde Pública , 15(4): 845-850, out.-dez. 1999

MODER, M. BRAUN, P , LANGE, F . SCHRADER, S. LORENZ, W. Determination of endocrine disrupting compounds and acidic drugs in water by coupling of derivatization, gas chromatography and negative-chemical ionization mass spectrometry. **Clean**, 35 (5) (2007), pp. 444–451

MOHAN, K.;. , JAYAKUMAR, K.;. NARAYANASWAMY, H. D.; MANAFI, M.; . PAVITHRA, B.H. An initial safety assessment of hepatotoxic and nephrotoxic potential of intramuscular ketoprofen at single repetitive dose level in broiler chickens. ***Poult. Sci.*** **June** 2012 vol. 91 no. 6 1308-1314.

MOMPELAT S, LE BOT B, THOMAS O (2009). Occurrence a nd fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. Environment International , 5:803–814.

MONTEIRO AND A.B.A. BOXALL. Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 202,DOI 10.1007/978-1-4419-1157-5_2, Springer Science.Business Media, LLC 2010.

MORTELMANS K *et al*; **Environ Mutagen** 8:1-119. 1986

MULROY, A.; **Water Environ. Technol**. 2001, *13*, 32.

NAIDENKO, O.; LEIBA, N.; SHARP, R.; HOULIHAN, J. EWG Research: Bottled Water Quality Investigation: 10 Major Brands, 38 Pollutants. **Bottled water contains disinfection byproducts, fertilizer residue, and pain medication**, 2009, pp 33. Disponível em: <http://www.ewg.org/reports/bottledwater, http://www.ewg.org/node/27011>. Acesso em 15 nov. 2012.

NAIDOO, V.; WOLTER, K.; CROMARTY, D.; DIEKMANN, M.; DUNCAN, N.; MEHARG, A.; TAGGART, M.A.; VENTER, L.; CUTHBERT, R. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to *Gyps* vultures: a new threat from ketoprofen. **Biol. Lett**. rsbl20090818; published ahead of print December 9, 2009.

NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 97-140. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1997., p. 272.

NIEUWENHUIJSEN, M. J.; GRELLIER, J.; SMITH, R.; ISZATT, N.; BENNETT, J.; BEST, N.; TOLEDANO, M. The epidemiology and possible mechanisms of disinfection by-products in drinking water. **Philos. Trans. R. Soc.,** *A* 2009, 367 (1904), 4043–4076

NLM, 2012. **Chronic Hepatitis**. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/Phenotypes_ chron.html>. Acesso em: 16 nov. 2012.

OLIVEIRA, Walter Engracia de. "Novo sistema de abastecimento de água para os municípios de Santo André, São Bernardo do Campo e São Caetano do Sul". In: **Revista DAE**, n. 32, dez. de 1958.

P. CALZA, V.A. SAKKAS, C. MEDANA, C. BAIOCCHI, A. DIMOU, E. PELIZZETTI, T. ALBANIS, Photocatalytic degradation study of diclofenac over aqueous TiO_2 suspensions. **Appl. Catal**, B 67 (2006) 197.

PALMER, PM.,. WILSON, L.R,. O'KEEFE, P. SHERIDAN, R , KING, T, CHEN, C.Y. Sources of pharmaceutical pollution in the New York City watershed. **Sci Total Environ**, 394 (2008), pp. 90–102.

PFIZER, **Material safety data sheet**, 2006. Disponível em: <http://www.pfizer.com/files/ products/material_safety_data/PZ00318.pdf> Acesso em 21 out. 2012.

PFIZER. **Oruvail products**, 2008. Disponível em: <http://www.pfizer.com/files/ products/material_safety_data/WP00009.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2013.

POPULATION REFERENCE BUREAU, 1997. Disponível em < http://www.prb.org/Publications/Datasheets.aspx>. Acesso em 17 Nov. 2011.

PORTO, M.F., PORTO, R.L. Gestão de bacias hidrográficas**. Estudos Avançados,** 22 (63), 2008.

PRESSMAN, J.G, RICHARDSON, S.D., SPETH, T.F., MILTNER, R.J., NAROTSKY, M.G., HUNTER III, E.S., RICE, G.E., TEUSCHLER, L.K., MCDONALD, A., PARVEZ, S., KRASNER, S.W., WEINBERG, H.S., MCKAGUE, A.B., PARRETT, C.J., BODIN, N., CHINN, R., LEE, C F.T., AND JANE ELLEN SIMMONS. Concentration, Chlorination, and Chemical Analysis of Drinking Water for Disinfection Byproduct Mixtures Health Effects Research: U.S. EPA's Four Lab Study. Environmental Science and Technology, 44, 7184 - 7192, 2010.

QIN, O. et al. Preparation and Application of Slow-released Solid Chlorine Dioxide Preservatives[J]. FOOD SCIENCE, 2010, 31(18): 441-444.

QUEIROZ, Victor Oscar de Seixas. "Abastecimento de água na cidade de São Paulo". In: **Revista DAE**, n. 52, mar. de 1964.

QUINTANA ,J.B; RODIL , R., S. MUNIATEGUI-LORENZO, P. LÓPEZ-MAHÍA, D. PRADA-RODRÍGUEZ Multiresidue analysis of acidic and polar organic contaminants in water samples by stir-bar sorptive extraction–liquid desorption–gas chromatography–mass spectrometry.J **Chromatogr A**, 1174 (2007), pp. 27–39.

QUINTANA, J.B., RODIL, R., MAHI, P.L., LORENZO, S.M., RODRIGUEZ, D.P., 2010 - Investigating the chlorination of acidic pharmaceuticals and by-product formation aided by an experimental design methodology. **Water Research** 44 (2010) 243–255.

RA, J.S. OH, S.Y. LEE, B.C. KIM , S.D. Effect of suspended particles coated by humic acid on the toxicity of pharmaceuticals estrogens, and phenolic compounds **Environ Int**, 34. 2008, pp. 184–192.

RAIMUNDO C.C.M; Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia, Campinas, SP, 2007.

RAINSFORD KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009 Dec;17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x. Epub 2009 Nov 21.

REALI, Mário Wilson Pedreira. A Represa Billings, sua inserção na Região Metropolitana de São Paulo e os conflitos de sua utilização. Dissertação (mestrado). Faculdade de Arquitetura e Urbanismo, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2002.

REEL J, LAWTON A, LAMB J. Reproductive toxicity evaluation of acetaminophen in Swiss CD-1 mice using a continuous breeding protocol. **Fundam Appl Toxicol**. V. 18, p. 233-239, 1992.

REIS FILHO, R. W.; ARAUJO, J. C.; VIEIRA, E. M.;. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 4, July 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000400032&lng= en&nrm=iso>. Acesso em 01 Nov. 2010.

RICHARDSON & POSTIGO, Drinking water disinfection by-products. Emerging organic contaminants and human health. **The handbook of environmental chemistry**, 2012. Vol. 20/2012, 93-137.

RICHARDSON ML, BOWMAN JM; **J Pharm Pharmacol** 37: 1-12. 1985.

RICHARDSON, S. D. & T. A. TERNES. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues, 2011 Review. ANALYTICAL CHEMISTRY. **American Chemical Society**, Washington, DC, 83(12):4614-4648, 2011.

RICHARDSON, S. D. Environmental Mass Spectrometry: Emerging Contaminants and Current Issues (2010 Review). **Analytical Chemistry. American Chemical Society**, Washington, DC, 82(12):4742-4774, (2010).

RICHARDSON, S. D. Environmental Mass Spectrometry: Emerging Contaminants and Current Issues. (2011 Review). ANALYTICAL CHEMISTRY. **American Chemical Society**, Washington, DC, 84. 747-778, 2012.

RICHARDSON, S. D.; PLEWA, M. J.; WAGNER, E. D.; SCHOENY, R.; DEMARINI, D. M. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research. ***Mutat. Res***., *636*, 178–242. 2007

RIGOBELLO, S.E. Avaliação da remoção do diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água. UFSCAR 2012.

RLI. Roxane Laboratories, Inc. **Naproxen.** 2012. Disponível em: <http://www.drugs.com/pro/naproxen.html>. Acesso em 13 fev. 2013.

ROBERTS PH, THOMAS KV (2006). The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. Science of the Total Environment, 356:143–153. 2006.

RODIL R. . **Chemosphere** Volume 86, Issue 10, March 2012, Pages 1040–1049.

RODRÍGUEZ-GONZÁLES FJ, MONTERO JL, PUENTE J, ET AL. Orthotopic liver transplantation after subacute liver failure induced by therapeutic doses of ibuprofen. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2476-7

SABESP – Companhia de Saneamento do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www2.sabesp.com.br/projetotiete/sistema_tratamento/tratamento_esgoto/tratamento_esgoto.asp#>. Acesso em: 20 out. 2011.

SABESP, 2009. **Água**. Disponível em < http://www.fapesp.br/pdf/sabesp/gesner.pdf>. Acesso em Dez/2011.

SABESP, 2011. **Impacto da Poluição**. Disponível em: <http://www.corregolimpo.com.br/corregolimpo/por_que_despoluir/impacto_poluicao.asp>. Acesso em 30 set. 2011.

SABESP, 2011. **O problema de escassez de água no mundo**. Disponível em: < http://www.cetesb.sp.gov.br/agua/%C3%81guas-Superficiais/37-O-Problema-da-Escassez-de-%C3%81gua--no-Mundo>. Acesso em 30 set. 2011.

SABESP, 2011. Sistema Rio Grande. Disponível em: <http://memoriasabesp.sabesp.com.br/acervos/dossies/pdf/7_dossie_sistema_rio_grande.pdf,> Acesso em 28 ago. 2011.

SABESP. Sistema de Abastecimento de Água do Estado de São Paulo. **Tratamento de água**. 2010. Disponível em: <http://site.sabesp.com.br/uploads/file/asabesp_doctos/Tratamento_Agua_Impressao.pdf.>. Acesso em 30 out. 2010.

SANGSTER J; LOGKOW Databank. A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P) on microcomputer diskette. Montreal, Quebec, Canada: Sangster Research Laboratories (1994) em: **HSDB**, 2011. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~ppGrrF:1>. Acesso em 16 dez. 2012.

SÃO PAULO. Conselho Estadual de Recursos Hídricos. Plano Estadual de Recursos Hídricos: 2004 / 2007 Resumo. São Paulo, **DAE**, 2006. 92p.

SATTERFIELD, Tech Brief - Jar Testing, **Spring**, Vol. 5, Issue 1, 2005.

SCHWAB, B.W. *et al*. Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. **Regulatory Toxicology and Pharmacology** , v.42 , p. 296–312, 2005.

SHULTZ, S. et al. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. Proc R Soc B 2004. 271: S458-S460.

SERVOS, M.R., M. SMITH, R. MCINNIS, B.K. BURNISON, B.-H. LEE, P. SETO AND S. BACKUS. 2007. The presence of selected pharmaceuticals and the antimicrobial triclosan in drinking water in Ontario, Canada. **Water Qual. Res. J.** Canada 42(2): 130-137.

SETTI, A.A.; LIMA, J.E.F.W;CHAVES, A.G.M.;PEREIRA, I.C. Introdução ao gerenciamento de recursos hídricos. Brasília: ANEEL: ANA, 2001. 328p.

SHIENTAG LJ, WHEELER SM, GARLICK DS, MARANDA LS. A therapeutic dose of ketoprofen causes acute gastrointestinal bleeding. **J Am Assoc Lab Anim** *Sci*. 2012;51(6):832-41.

SHORE L. S.; GUREVICH, M.; SHEMESH, M.; *Bull.* **Environ. Contam. Toxicol.** 1993, *51*, 361 *apud* ref. 4.

SKADSEN JM, RICE BL, MEYERING DJ The occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting compounds in a municipal water use cycle. Engineering, Inc., City of Ann Arbor. Cycle: a case study in the city of Ann Arbor. **Water Utilities and Fleis & VandenBrink,** 2006.

SMA, 2012 BRASIL. Disponível em: <http://www.ambiente.sp.gov.br/smaQuem.php>. Acesso em 30 nov. 2012.

SNYDER, S. A., B. J. VANDERFORD, J. E. DREWES, E. DICKENSON, E. M. SNYDER, G. M. BRUCE AND R. C. PLEUS (2008b). State of Knowledge of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals in Drinking Water. Denver, CO, **AWWA Research Foundation.**

SNYDER, S. A., R. A. TRENHOLM, E. M. SNYDER, G. M. BRUCE, R. C. PLEUS AND J. D. C. HEMMING (2008a). Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water. Denver, CO, **AWWA Research Foundation**.

SNYDER, S. A., TRENHOLM, R. A., BRUCE, G. M., SNYDER, E.M., AND PLEUS, R.C. **Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Wat**er. Denver: Awwa Research Foundation, 2008.

SODRÉ FF, MONTAGNER CC, LOCATELLI MAF, JARDIM WF (2007) Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil**). J. Braz. Soc. Ecotoxicol.** 2, 187-196.

SOUZA, A. L. P, KAWANO, M.; MARTINS, M. L.; HANDA, R. M. **Toxicologia dos trihalometanos formados em água de abastecimento**. 2008. Disponível em <http://www.unicentro.br/graduacao/deamb/semana_estudos/pdf_08/TOXICOLOGIA%20DOS%20TRIHALOMETANOS%20FORMADOS%20EM%20%C1GUAS%20DE%20ABASTECIMENTO.pdf >. Acesso em: 16 nov. 2011.

SOUZA, A.L.P., KAWANO, M., MARTINS, M.L., HANDA, R.M. **Toxicologia Dos Trihalometanos Formados Em Águas De Abastecimento.** VI Semana de Estudo de Engenharia Ambiental, 2008.

SOUSA, H. W. O; SILVIA, J. L.; NETO, M. S. A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. Revista Eletrônica de Farmácia. 2008, vol. 5(1), 67-72.

STACKELBERG, P.E. GIBS, J. FURLONG, ET. MEYER, M.T. ZAUGG, S.D. LIPPINCOTT, R.L. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. **Sci Total Environ, 377** (2007), pp. 255–272. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048969707001647.

STERNLIEB P, ROBINSON RM. Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. N Y State J Med 1978; 78: 1239-43.

STUER-LAURIDSEN, F.; BIRKVED, M.; HANSEN, L.P.; HOLTEN LÜTZHØFT, H. -C.; HALLING-SØRENSEN, B. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. **Chemosphere**. v. 40, p.783-793, 2000.

STUMPFF, M.; TERNES, T. A.; HABERER, K.; SEEL, P.; BAUMANN, W. **Vom Wasser** 1996, *86*, 291-303.

STUMPFF, M.; TERNES, T. A.; WILKEN, R.; RODRIGUES, S. V.; Baumann, W.; **Sci. Total Environ**. 1999, *225*, 135.

SVANFELT J., KALLIO, J.M., ERIKSSON, J., KRONBERG, L. SWAN GE, CUTHBERT R, QUEVEDO M *Et al*. (2006). Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. **Biology letters**; 2:279-282.

TIXIER C, SINGER HP, OELLERS S, MULLER SR (2003) Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen. Environ Sci Technol 37:1061–1068

TERNES T. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Res** 32:3245–3260. 1998.

TERNES T, STU¨ BER J, HERRMANN N, MCDOWELL D, RIED A, KAMPMANN M, TEISER B (2003) Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? **Water Res** 37:1976–1982.

TERNES, T. A.; STUMPFF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R.-D.; Servos, M.; **Sci. Total Environ**. 1999, *225*, 81.

TERNES, T. A.; **Water Res**. 1998, *32*, 3245.

TERNES, T. In Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Scientific and regulatory issues; Daughton, C. G., Jones-Lepp, T. L., Eds.; **American Chemical Society**: Washington, DC, 2001, p 39-54.

THOMSON.MICROMEDEX. Drug Information For The Health Care Professional. 24th Ed.2004. In: US NML. United States National Library. Hazardous Substance Data Back (HSDB). **Diclofenac.** 2012. Disponível em: < http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~ W09YhQ:1:FULL> . Acesso em: 18 out. 2012.

THOMPSON, T.; FAWELL, J.; KUNICANE, S.; JACKSON, D.; APPLEYARD, S.; CALLAN, P.; BARTRAM, J.; KINGSTON, P. Chemical safety of drinking-water: assessing priorities for risk management. Geneva: **WHO Library** Cataloguing-in-Publication Data, 2007.

TOGOLA AND BUDZINSKI, 2008 A. TOGOLA, H. BUDZINSKI . Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. **J Chromatogr A**, 1177 (2008), pp. 150–158.

TRIEBSKORN R, H. CASPER, A. HEYD, R. EIKEMPER, H.-R. KOHLER, J. SCHWAIGER, Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss), **Aquat. Toxicol**. 68 (2004) 151–166.

TUMM-ZOLLINGER, E.; FAIR, G. M. Biodegradation of steroid hormones. **Journal Water Pollutant Control Fed.** v. 37, p. 1506-1510, 1965.

UMBUZEIRO G. Para não precisar remediar. Ciência Hoje, Reunião anual da SBPC, 2010.

UNICAMP, 2008. Clima Municipal. Disponível em: <http://www.cpa.unicamp.br/outras-informacoes/clima_muni_565.html>. Acesso em 16 dez. 2011.

UPTON, R.A. WILLIAMS, R. L;. GUENTERT, T. W.; BUSKIN, J. N.; RIEGELMAN , S. Ketoprofen pharmacokinetics and bioavailability based on an improved sensitive and specific assay. **European Journal of Clinical Pharmacology** 1981, Volume 20, Issue 2, pp 127-133

US NML. United States National Library. Hazardous Substance Data Back (HSDB). **acetaminophen.** 2007. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./ temp/~ chUPZU:1> . Acesso em: 03 out 2011.

US NML. United States National Library. Hazardous Substance Data Back (HSDB). **1,4-Benzoquinone.** 2009. Disponível em: < http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+ hsdb: @term +@DOCNO+1111> . Acesso em: 18 ou.t 2012.

USEPA. United States Environmental Protection Agency **Technology transfer network air toxics web site. P-benzoquinone.** Washington, 2007. Disponível em: <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/quinone.html>. Acesso em: 18 out. 2012.

USP Convention. **USPDI** - Drug Information for the Health Care Professional. 16th ed. Volume I. Rockville, MD: U.S. **Pharmaceutical Convention, Inc**. 1996 p. 391.

VELASCO, M, PONT, V; MILLÁN, F; . PUJOL, C; GIMENO E. Pseudoporfiria por naproxeno. A Servicio de Dermatología. **Hospital Arnau de Vilanova**. Valencia. Vol 4, n7. Out. 2001. Disponivel em: <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/publicaciones/dermocosmeticaoct/477-480.pdf> Acesso em 18 de out . 2012.

VERSTEEGH, J. F. M.; VAN DER AA, N. G. F. M.; DIJKMAN, E**. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnnen: Resultaten van het meetprogramma 2005/2006** [Pharmaceuticals in drinking water and resources for drinking water: Results of the measurement program 2005/2006], 2007, RIVM report 703719016/2007, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM, Bilthoven, The Netherlands, pp 53, Disponível em: <http://hdl.handle.net/10029/16416> . Acesso em 18 out. 2012.

VICTORINO, Valério I. P. Luz e poder na dramática conquista do meio natural – a privatização dos rios paulistanos e a reflexividade socioambiental. Dissertação (mestrado) Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Departamento de Sociologia, **Universidade de São Paulo**. São Paulo, 2002.

VIENO *ET AL*, 2007. Occurrence of Pharmaceuticals in River Water and Their Elimination in a Pilot-Scale Drinking Water Treatment Plant. **Environ. Sci. Technol**. 2007, 41, 5077-5084. Disponivel em: < http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/es062720x>. Acesso em 22 nov. 2012.

WALSHE JJ, VENUTO RC; **Ann Intern Med** 91 July: 47. 1979.

WESTERHOFF, P., YOON, Y., SNYDER, S., WERT, E. Fate of Endocrine-Disruptor, Pharmaceutical, and Personal Care Product Chemicals during Simulated Drinking Water Treatment Processes **Environmental Science & Technology.** vol. 39, NO. 17, 2005.

WHO, 2011 **Sanitation**. Disponível em: <.http://www.who.int/topics/sanitation/en>. Acesso em 15 dez. 2011.

WHO, 2011. Pharmaceuticals in drinking-water**.** Switzerland, 2011**.**

WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply and Sanitation.2012

WIEGEL S, AULINGER A, BROCKMEYER R, HARMS H, LO¨ FFLER J, REINCKE H, SCHMIDT R, STACHEL B, VON TU¨ MPLING W, WANKE A (2004) Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries.**Chemosphere** 57:107–126.

XAGORARAKI, I.; HULLMAN, R.; SONG, W.; LI, H.; VOICE, T. Effects of pH on degradation of acetaminophen and production of 1,4-benzoquinone in water chlorination. **Journal of water supply**. 57.6 (2008).

ZHANG S, ZHANG Q, DARISAW S, EHIE O, WANG G. Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA. **Chemosphere** 2007;66:1057–69.

ZHANG, Y.; GEIßEN, S.; Prediction Of Carbamazepine In Sewage Treatment Plant Effluents And Its Implications For Control Strategies Of Pharmaceutical Aquatic Contamination. **Chemosphere,** Germany, v. 80 (2010) 1345–1352.

ZIYLAN A., & INCE N. H. The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes. **Journal of Hazardous Materials,** Volume 187, Issues 1–3, 15 March 2011, Pages 24–36. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.057> Acesso em: 18 out. 2012.

ZIYLAN A., & INCE N. H. The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes. **Journal of Hazardous Materials,** Volume 187, Issues 1–3, 15 March 2011, Pages 24–36. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.057> Acesso em: 18 out. 2012.

ZIYLAN AND INCE, 2011 A. Ziylan, N.H. Ince The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non-conventional processes **J. Hazard**. **Mater., 187** (2011), pp. 24–36.

ZUCCATO E, CALAMARI D, NATANGELO M, FANELLI R (2000): Presence of therapeutic drugs in the environment. Lancet 355, 1789–1790