

Ciência e Natura, Santa Maria, v. 37 n. 4 set-dez. 2015, p. 725-739

Revista do Centro de Ciências Naturais e Exatas – UFSM

ISSN impressa: 0100-8307 ISSN on-line: 2179-460X

ciência^enatura

Micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em matrizes aquosas do Brasil: uma revisão sistemática

Pharmaceutical micropollutants in brazilian aqueous samples: A systematic review

Beatriz Boger, Fernanda Stumpf Tonin, Patricio Guillermo Peralta Zamora, Ricardo Wagner, Eliane Carneiro Gomes

Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêutica- UFPR

Resumo

A crescente preocupação com o meio ambiente e a saúde da população levam a investigações mais aprofundadas sobre a qualidade e o monitoramento das águas no Brasil, principalmente em termos da presença de resíduos de compostos farmacêuticos. O objetivo deste trabalho foi revisar na literatura estudos que quantifiquem micropoluentes emergentes de origem farmacêutica nas águas do Brasil. Uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed, Science Direct, Scopus e na biblioteca virtual SciELO, juntamente com busca manual para identificação de estudos sobre a detecção de medicamentos em águas superficiais ou esgotos no Brasil, entre os períodos de 1999 a 2014. Somente estudos em inglês e português e aqueles que responderam aos critérios de inclusão foram selecionados. Foi encontrado um total de 1.126 estudos, sendo que somente 11 deles atenderam aos critérios de inclusão para avaliação e três foram acrescentados a partir da busca manual. No Brasil, diferente do que ocorre em países europeus e nos Estados Unidos, os resultados evidenciaram que há poucos estudos sobre a avaliação da qualidade das águas no que se refere a micropoluentes de origem farmacêutica. Desta forma, infere-se que é de fundamental importância que haja mais pesquisas sobre estes micropoluentes e seus efeitos tanto na saúde quanto no meio ambiente, de modo a subsidiar o estabelecimento de parâmetros legais, visando à saúde e ao bem-estar humano e do meio aquático.

Descritores: água, efluentes, contaminação, fármacos, meio ambiente

Abstract

The increasing concern about the environment and population health leads to further research on water quality monitoring in Brazil, mainly related to presence of pharmaceutical chemicals compounds residues. The objective of this study was to extensile review literature studies that quantifies micro emerging pollutants of pharmaceutical compounds in Brazilian waters in order to gather evidences and provide information about the quality of water in the country. A systematic review was conducted in electronic databases PubMed, Science Direct, Scopus and SciELO, along with manual search in order to identify several studies and trends related to drug detection in waters surface or from sewage in Brazil subject, around 1999 up to 2014. Only studies in English and Portuguese and those who answered the inclusion criteria were selected. A total of 1126 studies were initially identified and after screening and selection 11 of them met the inclusion criteria three studies were added from the manual search. In Brazil, differently that occur in European countries and in the United States, it was observed the results showed that there are few studies on the evaluation of water quality related with micro-pollutants of pharmaceutical origin.

Keywords: contamination, water, wastewater, pharmaceuticals, environment

1 Introdução

Nos últimos anos, a ocorrência e destino de compostos farmacologicamente ativos em diferentes corpos hídricos (seja em águas superficiais, do mar, subterrâneas e mananciais) e pelo lançamento de efluentes e esgoto sem tratamento, tem sido reconhecida como uma das questões mais preocupantes na química ambiental (Hernandez *et al.*, 2007; Rodriguez *et al.*, 2007).

Neste contexto, a eliminação de produtos como medicamentos em si, através do esgoto ou nos ambientes aquáticos, representa um problema tão preocupante quanto os produtos de excreção do organismo advindos do uso desses fármacos. Esses produtos podem ser ligeiramente transformados ou permanecer na forma inalterada ou ainda conjugados com outras moléculas polares como, por exemplo, os glucoronídeos. Sabe-se que estes conjugados podem ser facilmente fragmentados durante o tratamento de esgoto, principalmente em estações de tratamento de esgoto/efluentes (ETEs) municipais, sendo então liberados os ativos originais para o ambiente aquático (Ternes, 2001; Castiglioni *et al.*, 2004).

Vários estudos têm apontado que há fortes indícios de que as substâncias de origem farmacêutica, muitas vezes, não são completamente eliminadas durante o tratamento de águas residuais e também não são biodegradadas no ambiente, constituindo assim mais um contaminante emergente persistente, cujo descarte no meio ambiente é tão preocupante por contaminar o homem ou o meio ambiente quanto se houvesse a excreção destes pelo organismo no meio ambiente (Bila *et al.*, 2003; Tundisi, 2005; Hernandez *et al.*, 2007).

Nesse sentido, investigações atuais têm objetivado melhorar o processo de tratamento de esgoto e contribuir para os cuidados com o ambiente (Moreira *et al.*, 2013). Esses trabalhos são impulsionados, principalmente, pelos avanços na análise de resíduos ambientais, especialmente após o estabelecimento na química, de métodos de análise capazes de determinar compostos mais polares em níveis de traços. Destaca-se, aqui, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa como técnica, que permite a identificação e a possibilidade de rastreamento dos micropoluentes orgânicos polares sem derivatização (Ternes, 1998; Kümmerer, 2001; Miao *et al.*, 2002; Van der ven *et al.*, 2006; Zuccato, 2006).

Por conseguinte, muitas análises ambientais têm sido realizadas em diversos países culminando em publicações de artigos a fim de se estabelecer padrões de análise e verificar a qualidade das águas e efluentes (Ternes, 1998; Halling-Sorensen *et al.*, 1998; Van der ven *et al.*, 2006; Zuccato, 2006). Estes estudos referentes ao monitoramento de micropoluentes demonstram que os resíduos de medicamentos em águas residuais e estações de tratamento de água são muito difundidos. Em contraste, pouco se sabe sobre esses poluentes em corpos hídricos no Brasil (Raimundo, 2011).

Resíduos de medicamentos de uso humano em baixas concentrações são possíveis de serem detectados em estações de tratamento de esgoto (ETE), efluentes (Hirscha *et al.*, 1999; Stumpf *et al.*, 1999; Hilton *et al.*, 2003; Boyd *et al.*, 2004; Ghiselli *et al.*, 2007), águas superficiais (Ternes, 1998; Heberer, 2003; Hilton *et al.*, 2003; Weigel *et al.*, 2004), águas do mar (Muller, 2014), águas subterrâneas e alguns na água potável (Ghiselli *et al.*, 2007; Muller, 2014). Em outros estudos, podemos notar que efeitos farmacêuticos em organismos aquáticos têm sido investigados em ensaios de

ecotoxicidade (Boyd *et al.*, 2004; Van der ven *et al.*, 2006). Contudo, no Brasil, esses estudos de quantificação de micropoluentes nas águas são limitados (Raimundo, 2011).

Segundo Muller (2002), em um estudo realizado na Holanda, foram determinados os limites toxicológicos para alguns medicamentos, com base em 10% da dose máxima diária aceitável ou para o limite máximo permitido para resíduo de fármacos de uso veterinário em leite, considerando 60 kg o peso médio de uma pessoa. Então foram estabelecidos os seguintes limites de quantificação para fármacos em água potável: paracetamol, 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$; sulfametoxazol, 75 $\mu\text{g.L}^{-1}$; carbamazepina, 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$; metoprolol, 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$; diclofenaco, 7,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$; bisoprolol, 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$; bezafibrato, 35 $\mu\text{g.L}^{-1}$; eritromicina, 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$; fenofibrato, 1750 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ácido acetil salicílico, 25 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ibuprofeno, 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ácido clofíbrico, 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$; cloranfenicol, 25 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Muller, 2014).

Em águas de superfície, as concentrações de drogas são mais baixas e, por isso, os riscos ambientais de efeitos crônicos são maiores (Bila *et al.*, 2003). No entanto, estudos ecotoxicológicos são escassos e tais investigações são de extrema importância e a necessidade para compreensão dos efeitos ambientais em médio e longo prazo. Estudos dessa natureza permitem melhores e mais abrangentes avaliações de risco ambiental dos produtos farmacêuticos (Tundisi, 2005; Chiaradia *et al.*, 2008; Lanças, 2009). Outro aspecto importante e que exige ainda informações mais apuradas é o reuso de água tratada das ETE's, já que esta se impõe como a solução mais adequada para o gerenciamento sustentável do ciclo da água. Além disso, um dos problemas-chave na reciclagem de esgoto é o problema emergente dos micropoluentes, como os fármacos (Moreira *et al.*, 2013).

Sendo assim, o objetivo deste estudo é reunir informações sobre a presença dos principais micropoluentes (resíduos de drogas farmacêuticas) encontrados em corpos hídricos no Brasil a fim de contribuir com informações para futuras modificações na padronização do monitoramento ambiental e alertar os órgãos competentes para as questões de ecotoxicidade e qualidade da água.

2 Metodologia

Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scopus, biblioteca virtual Scielo, aliada à busca manual nas bibliotecas da Universidade Federal do Paraná, para reunião de informações e revisão sistemática de estudos de detecção e/ou quantificação de poluentes emergentes (medicamentos) em águas superficiais ou em esgoto no Brasil.

Com a finalidade de delimitar o objeto de estudo e o campo de investigação para a realidade que se pretende apreender, optou-se por selecionar apenas produções na forma de artigos publicados em periódicos em português ou em inglês. Os artigos levantados compreenderam o período de 1999 até 2014. Os descritores de assuntos utilizados para a busca de artigos incluíram: Brazil*, water contaminant*, sewage e effluent. Como o interesse foi também em artigos que enfocassem medicamentos psicotrópicos, foram associados os descritores: carbamazepine, chlorpromazine, biperiden, diazepam, fluoxetine, o que refinou a pesquisa. Foram usados os operadores booleanos "AND" e "OR" combinados de diferentes maneiras com os descritores. Os mesmos descritores, em português, também foram utilizados para a pesquisa. Dois revisores independentes realizaram as etapas da revisão sistemática.

Após a identificação inicial dos estudos e retirada de duplicatas, os mesmos passaram por uma triagem inicial a partir da leitura de título e resumo e, então, os estudos restantes foram lidos na íntegra. Foram incluídos no trabalho apenas estudos

desenvolvidos no Brasil e que apresentaram resultados de quantificação de fármacos ou informações sobre a determinação desses poluentes em matrizes aquosas brasileiras. Os estudos incluídos na revisão sistemática tiveram seus dados extraídos e analisados.

O critério de seleção dos artigos foi fundamentado na abordagem do tema proposto. Os artigos excluídos desta revisão foram aqueles que apresentaram as seguintes características:

- 1) a pesquisa não foi realizada em águas do Brasil;
- 2) não tinham como objetivo informar a quantificação ou a detecção de medicamentos em água superficial ou de esgoto;
- 3) não detectavam e/ou quantificavam medicamentos, e
- 4) só continham quantificação de hormônios.

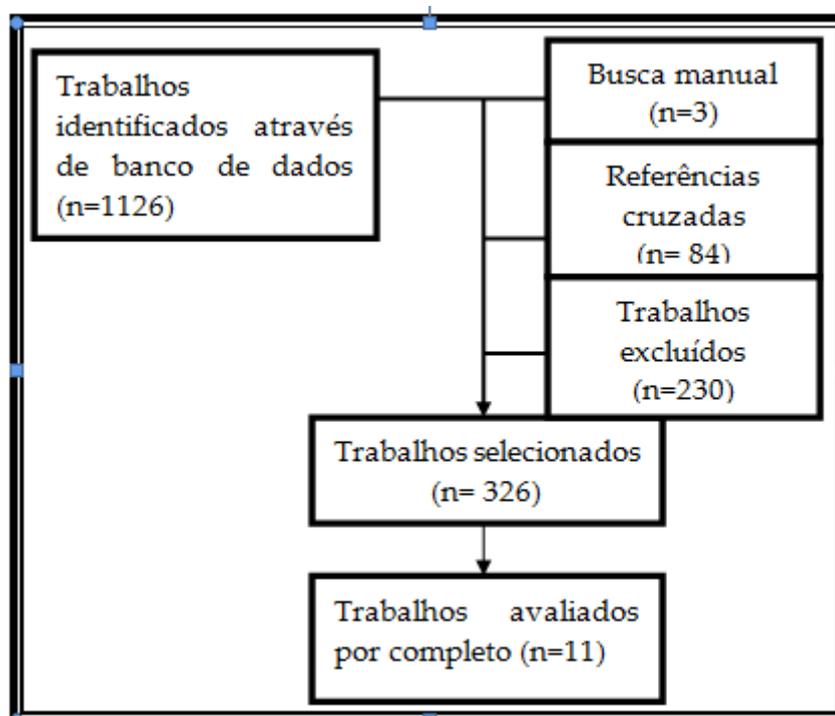
Após esta triagem, foram selecionados somente 11 artigos como objeto de estudo deste trabalho, dos quais oito são trabalhos de quantificação/detecção e três são trabalhos de revisão que incluem o Brasil.

3 Resultados e discussão

3.1 Artigos selecionados e avaliados totalmente

Durante a revisão sistemática foram encontrados 1.126 artigos sobre o tema abordado. Desse total, 256 artigos foram obtidos na base PubMed, 605 na Scopus, 34 na SciELO e 221 no Science Direct. Foram retiradas as referências cruzadas redundantes, constantes em mais de uma base (84 artigos), e ainda adicionados três artigos por busca manual (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de trabalho



A seleção baseou-se na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho, desconsiderados aqueles que, apesar de aparecerem no resultado da busca, não abordavam o assunto sob o ponto de vista ambiental brasileiro. Os estudos

selecionados foram caracterizados segundo o local da realização da pesquisa, o ano de publicação, a revista escolhida para publicação, a metodologia utilizada e os resultados encontrados.

Com relação aos locais de realização dos estudos no Brasil, cinco deles ocorreram no sudeste (Rio de Janeiro e São Paulo), um foi realizado no norte (Amazonas), um no centro-oeste (Mato Grosso do Sul) e um no sul (Rio Grande do Sul), abrangendo, de maneira geral, quase todas as regiões do país.

3.2- Características quanto à quantificação e métodos de detecção constantes nos artigos da revisão

A Tabela 1 contempla as principais características referentes aos estudos de quantificação e detecção incluídos na revisão. Os periódicos pesquisados de publicação dos artigos foram nacionais e internacionais.

As técnicas analíticas para quantificação de fármacos são bem estabelecidas e registradas nos órgãos governamentais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RE nº 899 29/05/2003). As metodologias oficiais são utilizadas tanto para o controle da qualidade da matéria-prima quanto para o controle do produto que entrou no mercado. Entretanto, a detecção e quantificação de fármacos em níveis traços em amostras ambientais é uma área ainda bastante incipiente (Bila *et al.*, 2003).

Em relação às metodologias empregadas e aos resultados de quantificação de poluentes, em todos os artigos analisados houve o reporte de algum fármaco presente nas matrizes aquosas e por se tratar de uma matriz ambiental, foram adotadas etapas de concentração e *clean-up* dos extratos pelo uso de cartucho de troca iônica, extração em fase sólida (SPE). Observou-se nos artigos avaliados que são utilizados diferentes tipos de cartuchos com adsorção de ampla faixa de polaridade de analitos, como poliestireno-divinilbenzeno ou trimetilaminopropilsilano até cartuchos com faixas de polaridades menores como C-18, para etapas de concentração e *clean-up* dos extratos.

Os métodos analíticos utilizados para determinação de contaminantes emergentes em amostras ambientais foram a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) ou a cromatografia gasosa (CG) com detectores de ultravioleta (UV), arranjo diodos (DAD) e/ ou fluorescência (FL), muitas vezes acoplados a um espectrômetro de massas (EM) (Stumpf *et al.*, 1999; Sodr e *et al.*, 2007; *et al.*, 2010; Montagner *et al.*, 2011; Américo *et al.*, 2012; Almeida *et al.*, 2013; Campanha *et al.*, 2014; Thomas *et al.*, 2014).

A CLAE, combinada ao EM, tem muitas vantagens, além da alta seletividade e especificidade na separação dos contaminantes na matriz, oferece também informações sobre a massa molecular do contaminante, apresenta elevada seletividade, limites de detecção em ng.mL⁻¹ a pg.mL⁻¹, sendo uma poderosa ferramenta para análise e separação de misturas complexas para a determinação de compostos em nível de traços (Chiaradia *et al.*, 2008).

Apesar de CLAE-EM ser muito eficaz para a análise simultânea de uma vasta gama de contaminantes, a detecção por EM apresenta elevado custo de instalação, implementação e manutenção; de modo que a detecção de compostos orgânicos por UV e DAD apresenta uma alternativa menos dispendiosa e bastante sensível, permitindo análises ambientais com o propósito de triagem com limites de detecção na faixa de concentração de µg.L⁻¹ (Silva *et al.*, 2011).

Os trabalhos de revisão bibliográfica (n=3) eram dos anos 2002, 2003 e 2007. Estes trabalhos continham o Brasil como objeto de estudo e traziam informações sobre

as concentrações de fármacos em corpos hídricos no país. Os valores encontrados para o Brasil eram iguais ou superiores aos resultados obtidos em outros países do mundo. As amostras ambientais foram de diferentes matrizes e houve uma variedade nas classes farmacológicas de medicamentos pesquisados: anti-inflamatórios, antilipêmicos, β -bloqueadores, anticonvulsivante, ansiolíticos, antimicrobianos e outros. Porém, dentro da gama de medicamentos existentes e pesquisados em outros países, a variedade estudada no Brasil ainda é muito pequena quando comparada aos estudos realizados (Heberer, 2002; Bila *et al.*, 2003; Ghiselli *et al.*, 2007).

Tabela 1. Metodologias e concentrações médias de fármacos detectados no meio ambiente em trabalhos de detecção e quantificação.

Referência	Matriz aquosa e local	Procedimento analítico aplicado	Fármaco detectado	Conc. ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
Sodré <i>et al.</i> , 2007	Rio Atibaia, bacia	EFS- CLAE/	Paracetamol	0,84
	Piracicaba, Campinas-SP	UV/DAD e FL	Cafeína AAS	41,7 4,15
Sodré <i>et al.</i> , 2010	Água de torneira, Campinas –SP	EFS - CG- EM	Cafeína Estigmasterol	0,22 0,34
	Montagner <i>et al.</i> , 2011	Rio Atibaia, bacia	EFS - CLAE/	Acetaminofeno
Piracicaba, Campinas-SP		UV/DAD e FL	Diclofenaco	0,10
			Cafeína AAS	0,02 0,82
Campanha <i>et al.</i> , 2014	Rio Monjolinho, São Carlos – SP	EFS - CLAE-EM	Cafeína	0,129
			Paracetamol	3,672
			Atenolol	0,979
			Ibuprofeno	0,50
			Naproxeno	0,39
			Diclofenaco	0,23
			Triclosan	0,08
			Propanolol	0,04
Stumpf <i>et al.</i> , 1999	Rio Parnaíba do Sul –RJ e água de torneira- RJ.	EFS - CG- EM	Carbamazepina	0,12
			AAS	0,01
			Ácido clofibríco	0,3
			Ácido fenofibríco	0,01
			Bezafibrate	0,025
			Gemfibrozil	0,01
			Ibuprofeno	0,01
			Diclofenaco	0,06
Cetoprofeno	0,01			

			Fenoprofeno	0,01
			Indometacina	0,95
			Naproxeno	0,01
Américo <i>et al.</i> , 2012	ETE em Três Lagoas-MS	EFS - CLAE/ UV/DAD	Ibuprofeno	0,23
			Diclofenaco	0,27
			Naproxeno	0,07
			Paracetamol	0,13
			Piroxicam	0,33
Almeida <i>et al.</i> , 2013	Efluente do HU da UFSM, Santa Maria- RS	EFS - CLAE-EM	Bromazepam	0,14
			Carbamazepina	0,47
			Clonazepam	0,06
			Diazepam	0,58
			Lorazepam	0,05
Thomas <i>et al.</i> , 2014	Rio Negro, Manaus-AM	EFS - CLAE-EM	Propranolol	0,02
			Diclofenaco	0,78
			Amitriptilina	0,02
			Carbamazepina	0,62
			Citalopram	0,07
			Metoprolol	0,02
			Sertralina	0,16

Legenda – AAS: Ácido Acetilsalicílico. Conc.: concentração. CG: Cromatografia gasosa. CLAE: Cromatografia de alta eficiência. DAD: Detector de arranjo de diodos. EFS: Extração em fase sólida. EM: Espectrometria de massa. FLD: Detector de fluorescência. UV: Detector de ultravioleta.

3.3- Micropoluentes e estudos ecotoxicológicos

Dados de quantificação e ecotoxicológicos têm sido relatados por pesquisadores para identificar fármacos que são potencialmente perigosos para o meio ambiente, porém, como observado na revisão sistemática, os dados brasileiros disponíveis na literatura são insuficientes, restringindo-se em 11 estudos.

É importante ressaltar que nosso conhecimento sobre os aspectos ecotoxicológicos da maioria das substâncias existentes ainda é muito primário, visto que não se avalia efeitos sinérgicos, aditivos ou inibições entre as inúmeras substâncias presentes nas matrizes aquosas (Moreira *et al.*, 2013).

Isto pode ser depreendido comparando-se o número aproximado de substâncias químicas conhecidas, documentadas e reguladas por organismos nacionais e internacionais. Sendo assim, fica claro que a preocupação quanto à contaminação hídrica pelos diversos contaminantes, como os fármacos, deve ser prevenida e/ou minimizada, em obediência ao princípio da precaução. Este princípio tem seu fundamento na Política Nacional de Meio Ambiente (lei 6.938 de 31/08/1981) e implica em uma ação antecipatória à ocorrência do dano ambiental, de forma que a ausência da

certeza científica formal, a existência de um risco requer a implementação de medidas que possam prever este dano.

Apesar do potencial do Brasil em desenvolver, em suas universidades, metodologias de quantificação de micropoluentes e estudos toxicológicos, em função de em dissertações e teses encontradas na busca manual (Ghiselli, 2006, Suchara, 2007; Queiroz, 2011; Vicente, 2011; Raimundo, 2011; Colaço, 2013), artigos científicos resultantes destes estudos ainda precisam ser publicados para se tornarem de livre acesso à comunidade acadêmica nacional e internacional.

O período de pesquisa deste trabalho foi abrangente (15 anos), porém foram encontrados apenas 11 artigos publicados em bases de dados científicas. O primeiro estudo encontrado no Brasil, dentro do período pesquisado, foi realizado no Estado do Rio de Janeiro, em 1999, e somente sete anos depois um estudo sobre o mesmo tema foi realizado por Sodré e colaboradores (2007), em São Paulo. Quatro deles foram realizados em parcerias com universidades internacionais ou pesquisadores estrangeiros. Isto sugere que o interesse na investigação de micropoluentes em matrizes aquosas brasileiras ainda não é expressivo.

Na revisão sistemática aqui apresentada também foi observada a análise em matrizes aquosas como águas superficiais, efluentes domésticos, hospitalares e água do sistema de abastecimento. Isso demonstra que esses poluentes persistem no meio ambiente independente da fonte de pesquisa e que não são empregadas tecnologias novas para remoção total dos resíduos de fármacos dos corpos hídricos no Brasil até o momento (Bila *et al.*, 2003; Ghiselli *et al.*, 2007).

3.4- Legislação para micropoluentes

Alguns órgãos regulatórios internacionais como União Europeia (EU), Agência de Proteção Ambiental do Norte da América (USEPA), Organização Mundial de Saúde (WHO) e Programa Internacional de Segurança Química (IPSC) também publicam diretrizes e leis sobre matrizes ambientais. Emendas da USEPA na legislação sobre a qualidade da água potável exigiram que se conhecesse o potencial de atividade endócrina de um produto químico antes de o mesmo ser manufaturado ou usado em processo que pudessem contaminar a água ou alimentos. Entretanto, a legislação americana também não estabelece os limites de concentração para resíduos farmacológicos em corpos de água, somente para alguns resíduos como solventes, agrotóxicos, pesticidas, metais e matérias radioativos (USEPA, 2011; Birkett *et al.*, 2003).

No Brasil, a legislação em vigor é a portaria do Ministério da Saúde nº2914/11 (padrões de potabilidade da água), a resolução Conama 357/05 (padrões de classificação de corpos de água) e a resolução Conama 430/11 (lançamento de efluentes) não dispõem de valores limites sobre resíduos de fármacos, mas sobre parâmetros físico-químicos, metais, solventes, agrotóxicos, pesticidas e contaminantes microbiológicos. Portanto, a preocupação está na possibilidade da remoção ineficiente destes compostos no tratamento de águas naturais para o abastecimento humano, bem como o impacto sobre a biota aquática.

A existência de legislação brasileira que estabeleça parâmetros para os micropoluentes farmacêuticos em matrizes aquosas é importante, porque isto refletirá diretamente na melhoria da qualidade da água com relação a este aspecto. Porém, para um serviço de qualidade e que consiga abranger a quantidade do volume de água tratada deve haver melhorias graduais no processo como um todo. Devem-se levar em conta os aspectos legais e institucionais vigentes, o planejamento, a operacionalização

do sistema de gestão e monitoramento da qualidade da água, sempre acompanhado das peculiaridades e características econômicas de cada região ou território nacional (BRASIL, 2005).

Desde 1960, no Brasil, é utilizado o Índice de Qualidade das Águas (IQA) como uma ferramenta de síntese de um conjunto de variáveis ambientais ou parâmetros adequados, que resume em um único número o índice para facilitar o entendimento dos resultados (Zagatto *et al.*, 1999; Silva *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2009). Atualmente, o IQA é o resultado de nove parâmetros (oxigênio dissolvido, demanda bioquímica de oxigênio, coliformes fecais, nitrogênio total, temperatura, turbidez, resíduo total e pH), cada qual com sua respectiva importância (Souza *et al.*, 2009). Porém, a ferramenta apresenta limitações não contemplando a presença de uma série de substâncias como os medicamentos (Souza *et al.*, 2009; Brasil, 2005).

Em alguns Estados brasileiros existe a complementação do IQA com o Índice de Qualidade das Águas para Abastecimento Público (IAP), que consiste na ponderação dos resultados do IQA com o Isto (Índice de Substâncias Tóxicas Organolépticas); e o Índice de Proteção da Vida Aquática (IVA), composto pelo Índice de Parâmetros Mínimos para Proteção das Comunidades Aquáticas (IPMCA) e Índice do Estado Trófico (IET) (Zagatto *et al.*, 1999; Brasil, 2005).

Frente a isso, a União Europeia já apresenta métodos de monitoramentos destinados a avaliar a toxicidade crônica de certos produtos farmacêuticos e desreguladores endócrinos e, ainda, diretrizes que orientam e estabelecem níveis seguros de concentrações de substâncias farmacêuticas de uso veterinário no meio ambiente (Ariese *et al.*, 2001). Porém, evidências são insuficientes para a implementação de legislação que estabeleça padrões e concentrações limites (Barkett *et al.*, 2003).

Nos Estados Unidos, para a aprovação de novos medicamentos, é necessário um estudo ambiental para a USFDA (*United States Food and Drug Administration*), órgão que regulamenta a presença de substâncias farmacêuticas no meio ambiente. Contudo, em termos de água potável, assim como o Brasil, a USEPA não possui uma regulamentação oficial para monitoramento de produtos farmacêuticos no meio ambiente (Kot-wasik *et al.*, 2006; USEPA, 2013).

4 Conclusão

Com base nos resultados obtidos neste estudo apenas 11 trabalhos foram encontrados num período de 15 anos no Brasil. Observou-se a presença de resíduos farmacêuticos detectados, em sua maioria, por espectrômetro de massa (EM) e nas seguintes matrizes aquosas: esgoto tratado, rios e água tratada. Este aspecto evidencia a necessidade de, em curto prazo, implantar novas tecnologias que possam levar à remoção de resíduos de fármacos da água. Pela importância frente à saúde pública destas substâncias e sob o ponto de vista ecotoxicológico é essencial averiguar suas ocorrências nos sistemas aquáticos superficiais, mesmo que ainda não sejam contempladas em legislações ambientais brasileiras.

É necessário que haja mais pesquisas nessa área e que outros estudos futuros venham a contribuir para o estabelecimento de parâmetros legais dos resíduos de fármacos em matrizes aquosas.

Os resultados apresentados por este trabalho tornam-se fundamentais para a avaliação das águas do país em relação a uma série de compostos emergentes que

recebem pouca atenção no Brasil, principalmente pela comunidade científica, visto os riscos que sua presença no meio ambiente possa representar.

No Brasil, a degradação acentuada da qualidade da água bruta nestes últimos anos e a visível falta de água potável em grandes centros urbanos podem ser frutos de fatores como a alta densidade populacional, a ocupação irregular do solo, uso indiscriminado, entre outros. Aliado a isso, pela baixa cobertura de tratamento de esgoto no país, fica a dúvida sobre a eficiência dos tratamentos em relação à remoção dos resíduos farmacêuticos. Porém, é sabido que a legislação vigente não estabelece parâmetros para tal.

Estas informações nos levam a refletir que as matrizes aquosas do país acabam recebendo substâncias nocivas diversas, como os resíduos poluentes emergentes, entre eles os medicamentos, cujos efeitos ambientais e aos seres vivos são pouco conhecidos.

Referências

Almeida, C.A.A.; Brenner, C.G.; Minetto, L.; Mallmann, C.A.; Martins, A. F. Determination of anti-anxiety and anti-epileptic drugs in hospital effluent and a preliminary risk assessment.

Chemosphere.2013; 93: 2349–2355. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034828>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Américo, J.H.P.A.; Isique, W.D.; Minillo, A.; Carvalho, S.L. Fármacos em Uma Estação de Tratamento de Esgoto na Região Centro-Oeste do Brasil e os Riscos aos Recursos Hídricos.

Revista Brasileira de Recursos Hídricos.2012; 17(3): 61-67. Disponível em:

https://www.abrh.org.br/sgcv3/UserFiles/Sumarios/d8b3636f8df80e826675d6b10f61272a_27322ace54d06ae91011e789da56cbb2.pdf. Acesso em 22 de abril de 2015.

Ariese, F., Wilfried, H. O. E., Dick, T. H. M., Sijm, C. Natural and synthetic organic compounds in the environment a symposium report. **Environmental Toxicology and Pharmacology**.2001; 10(1): 65-80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782560>. Acesso em 23 de março de 2015.

Bila, D. M.; Dezotti, M. Farmacos no meio ambiente. **Química Nova**.2003; 26: 523-530.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n4/16435.pdf>. Acesso em 27 de abril de 2015.

Birkett, J.W.; Lester, J.N. Endocrine disrupters in waswater and sludge treatment processes, 1ªed, IWA Publishing, Lewis Publishers CRC Press LLC:USA. 2003.

Boyd, G. R.; Palmerib, J.M.; Zhangc, S; Grimmd, D.A. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine disrupting chemicals (EDCs) in stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA. **Science of the Total Environment**.2004; 333: 137-148.

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364525>. Acesso em 20 de abril de 2015

Brasil. Agência nacional de águas – ANA. Panorama da qualidade das águas superficiais no Brasil. Agência Nacional de Águas, Superintendência de Planejamento de Recursos Hídricos. - Brasília: ANA, SPR, 2005. Disponível em:

http://arquivos.ana.gov.br/imprensa/publicacoes/Panorama_Qualidade_Aguas_Superficiais_BR_2012.pdf. Acesso em 12 de fevereiro de 2015.

Campanha, M.C.; Awan, A.T.; De Sousa, D.N.; Grosseli, G.M.; Mozeto, A.A.; Fadini, P.S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environ Sci Pollut Res. Int.** 2015; 22 (10): 7936-47. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25516246>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Castiglioni, S.; Fanelli, R.; Calamari, D.; Bagnati, R.; Zuccato, E. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**.2004; 39: 25-32.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993601000784>. Acesso em 20 de abril de 2015.

Chiaradia, M.C; Collins, C. H, Jardim, I. C. F. O. O estado da arte da cromatografia associada a espectrometria de massa acoplada a espectrometria de massa analise de compostos tóxicos em alimentos. **Química Nova**.2008; 31 (3): 623-636. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000300030. Acesso em 24 de abril de 2015.

Colaço, R. Determinação de Diclofenaco e Ibuprofeno em matrizes Aquosas por EFS-CLAE-UV. 2013.119 f. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

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 Pessoas (PFHP).2006. 190 f. Tese [Doutorado em Química Analítica] - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

Ghiselli, G. Wilson F. J. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**. 2007; 30 (3).

Disponível em : <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000300032>. Acesso em 24 de abril de 2015.

Halling-sorensen, B.; Nielsen, S.N.; Lanzky, P.F.; Ingerslev, F.; Liitzhofl, H.C.H.; Jorgensen, S.E. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review.

Chemosphere.1998; 36: 357-393. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653597003548>. Acesso em 20 de abril de 2015.

Heberer, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology Letters**.2002; 131: 5-17. Disponível

em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427402000413>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Hernandez, F.; Sancho, J.V.; Ibanez, M.; Guerrero, C. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. *Trends in Analytical Chemistry*. 2007; 26: 466-485. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993607000295>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Hilton, M. J.; Thomas, K.V. Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2003; 1015: 129-141. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967303012135>. Acesso em 24 de abril de 2015.

Hirscha, R.; Ternesa, T.; Haberera, K.; Kratzb, K. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment*. 1999; 225: 109-118. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028708>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

Kot-wasik, A., Debska, J., Namies'nik, J. Analytical techniques in studies of the environmental fate of pharmaceuticals and personal-care products. *Trends in Analytical Chemistry*. 2006; 26 (6): 557-568. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993606002433>. Acesso em 20 de fevereiro de 2015.

Kümmerer, K. Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks. **Springer**. 2001. Disponível em: <http://www.springer.com/gp/book/9783540746638>. Acesso em 20 de abril de 2015.

Lanças, F.M.A. A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massa finalmente “compatíveis”? *Scientia Chromatographica*. 2009; 1 (2): 35-61. Disponível em: <http://www.scientiachromatographica.com/files/v1n2/v1n2a4.pdf>. Acesso em 20 de abril de 2015.

Miao, X.; Koenig, B.G.; Metcalfe, C.D. Analysis of acidic drugs in the effluents of sewage treatment plants using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2002; 952: 139-147. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967302000882>. Acesso em 20 de abril de 2015.

Montagner, C.C.; Jardim, F.W. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). *Journal of the Brazilian*

- Chemical Society**. 2011; 22 (8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532011000800008>. Acesso em 20 de abril de 2015.
- Moreira, J. C; Gonçalves, E.S. Contaminantes Emergentes.Revista de Química Industrial.2013;738: 6-13. Disponível em: <http://www.abq.org.br/rqi/Edicao-738.html>. Acesso em 22 de abril de 2015.
- Muller, J. J. A. Toxicological limits of medicines in drinking-water. **RIVM Rapport** . 2002. Disponível em: <http://www.rivm.nl/>. Acesso em 22 de abril de 2015.
- Queiroz, B.F. Desenvolvimento e validação de metodologia para determinação de fármacos e perturbadores endócrinos em amostras de esgoto utilizando extração em fase sólida e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. 2011.114f. Dissertação [Mestrado em engenharia Ambiental] – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto. Minas gerais, 2011.
- Raimundo, C.C.M. Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica. 2011.172 f. Tese [Doutorado em Química] – Instituto de Química da UNICAMP . São Paulo, 2011.
- Rodriguez-mozaz, S.; De alda, M.J.L.; Barcelo, D. Advantages and limitations of on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography–mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. **Journal of Chromatography A**.2007; 1152: 97-115. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275010>. Acesso em 24 de abril de 2015.
- Silva, C.G.A.; Collins, C.H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudos de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**.2011; 34 (4): 665-676. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422011000400020&script=sci_arttext. Acesso em 27 de abril de 2015.
- Silva, G. S.; Jardim, W. F.. Um novo índice de qualidade das águas para proteção da vida aquática aplicado ao rio Atibaia, região de Campinas/Paulínia SP. **Química Nova**. 2006; 29 (4); 689-694. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000400012&script=sci_arttext. Acesso em 28 de abril de 2015.
- Sodré, F.F., *et al*. Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). **J. Braz. Soc. Ecotoxicol**.2007; 2 (2): 187-196. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5132/jbse.2007.02.012>. Acesso em 25 de abril de 2015.
- Sodré, F.F.; Locatelli, M.A.; Jardim, W. Occurrence of Emerging Contaminants in Brazilian Drinking Waters: A Sewage-To-Tap Issue. **Water Air Soil Pollut**.2010; 206: 57–67. Disponível

em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11270-009-0086-9>. Acesso em 25 de abril de 2015.

Souza, M. E. T. A.; Libanio, M.. Proposta de Índice de Qualidade para Água Bruta afluenta a estações convencionais de tratamento. **Eng. Sanit. Ambient.**2009; 14 (4). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/esa/v14n4/07>. Acesso em 25 de abril de 2015.

Stumpf, M.; Ternes, T., Wilken, R., *et al.*, Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **The Science of the Total Environment.**1999; 225: 135-141. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003398>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Stumpf, M.; Ternes, T.A.; Wilken, R.; Rodrigues, S.V.; Baumann, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **The Science of the Total Environment.**1999; 225: 135-141. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003398>. Acesso em 25 de abril de 2015.

Suchara, E.A. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de fármacos em fluidos biológicos e amostras ambientais por cromatografia líquida e gasosa. 2007.123f. Tese [Doutorado em Química] – Programa de pós graduação em química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

Ternes, T. A. Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. **Trends in Analytical Chemistry.**2001; 20, 419-434. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993601000784>. Acesso em 26 de abril de 2015.

Ternes, T.A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Res.**1998; 32: 3245–60. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135498000992>. Acesso em 24 de abril de 2015.

Thomas, K.V.; Silva, F.M.A.; Langford, K.H.; Souza, A.D.L.; Nizzeto, L. Waichman, A.V. Screening for Selected Human Pharmaceuticals and Cocaine in the Urban Streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **Jawra.** 2014; 50 (2): 302-308. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jawr.12164/abstract>. Acesso em 22 de abril de 2015.

Tundisi, J. G. Água no século XXI: enfrentando a escassez. Sao Carlos: Rima, 2005: 248.

USEPA- United States Environmental Protection Agency. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Water. 2013. Disponível em:

<http://water.epa.gov/scitech/swguidance/ppcp/index.cfm>. Acesso em 29 de julho de 2015.

Van Der Ven, K.; Keil, D., Moens, Ln.; Moens, L.N.; Hummelen, P.V.; Van Remortel, P.; *et al.*
Effects of antidepressant mianserin in zebrafish: molecular markers of endocrine disruption.
Chemosphere. 2006; 65: 1836–45. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750242>. Acesso em 27 de abril de 2015.

Vicente, L.H.G. Desenvolvimento e validação de um método analítico para determinação dos fármacos Diclofenaco, Nimesulida e Paracetamol em águas superficiais da cidade de São Carlos-SP. 2011.67 f. Dissertação [Mestrado em Química Analítica] –Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Santa Maria, 2011.

Weigel, S.; Kallenborn, R.; Huhnerfuss, H. Simultaneous solid-phase extraction of acidic, neutral and basic pharmaceuticals from aqueous samples at ambient (neutral) pH and their determination by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. 2004; 1023: 183-195. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967303019083>. Acesso em 27 de abril de 2015.

Zagatto, P. A.; Lorenzetti, M. L.; Lamparelli, M. C.; Salvador, M. E.; Menegon, JR., N.; Bertolotti, E. Aperfeiçoamento dos índices de qualidade das águas. **Acta Limnologica Brasiliensia**. 1999; 11: 111-126. Disponível em:

http://www.ablimno.org.br/acta/pdf/acta_limnologica_contents1102E_files/resumo%209_11%282%29.pdf. Acesso em 27 de abril de 2015.

Zuccato, E.; Castiglioni, S.; Fanelli, R.; Reitano, G.; Bagnati, R.; Chiabrando, C.; *et al*
.Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. **Environ Sci Pollut R**. 2006. 13 (1): 15–21. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417127>. Acesso em 24 de abril de 2015.