



Universidade Federal de Itajubá
Instituto de Ciências Puras e Aplicadas



Programa de Pós-Graduação em Gestão e Regulação de Recursos
Hídricos PROFÁGUA

Nathalia Gonçalves Maltez

**Avaliação da biopersistência e da remoção de fármacos do
ambiente aquático: um estudo de segurança hídrica da sub-bacia
do Rio do Peixe**



Itabira - Minas Gerais
2020

Nathalia Gonçalves Maltez

**Avaliação da biopersistência e da remoção de fármacos do ambiente aquático:
um estudo de segurança hídrica da sub-bacia do Rio do Peixe**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos, Curso de Mestrado Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos (PROFÁGUA), na Universidade Federal de Itajubá. Área de concentração: Regulação e governança de recursos hídricos. Linha de Pesquisa: Segurança hídrica e usos múltiplos da água.

Aprovada em 10 de agosto de 2020.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Cristian Ferreira Soares
Instituto de Ciências Puras e Aplicadas - UNIFEI

Coorientador: Prof. Dr. Edison Aparecido Laurindo
Instituto de Ciências Puras e Aplicadas - UNIFEI

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo de Aguiar do Couto
Instituto de Ciências Puras e Aplicadas - UNIFEI

Prof. Dr. Eduardo Coutinho de Paula
Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental - UFMG

Itabira - Minas Gerais

2020

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, agradeço ao Programa de Mestrado Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos – PROFÁGUA, Projeto CAPES/ANA AUXPE Nº. 2717/2015, pelo apoio técnico científico aportado até o momento.

Agradeço ainda ao Prof. Dr. Christian Fernandes da Faculdade de Farmácia da UFMG por ceder gentilmente os padrões farmacêuticos, ao orientador Prof. Dr. Daniel Cristian Ferreira Soares e coorientador Prof. Dr. Edison Aparecido Laurindo pelas valiosas contribuições dadas ao longo de todo o trabalho. Por fim, agradeço aos membros da banca examinadora Prof. Dr. Eduardo de Aguiar do Couto e Prof. Dr. Eduardo Coutinho de Paula, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

RESUMO

MALTEZ, Nathália Gonçalves. **Avaliação da biopersistência e da remoção de fármacos do ambiente aquático: um estudo de segurança hídrica da sub-bacia do Rio do Peixe**. 2020. 89 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos – PROFÁGUA), Instituto de Ciências Puras e Aplicadas, Universidade Federal de Itajubá, Campus de Itabira, Minas Gerais, 2020.

Poluentes orgânicos emergentes vêm chamando a atenção da comunidade científica uma vez que apresentam risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente. Dentre esses compostos, destacam-se os produtos farmacêuticos que têm sido encontrados em diversas matrizes ambientais. Considerando a falta de legislação específica no Brasil que aborde sobre a contaminação e o descarte de efluentes contendo fármacos, este trabalho avaliou a persistência e a remoção dos fármacos cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana que são integrantes de medicamentos de uso comum na prática clínica, nos recursos hídricos da sub-bacia do Rio do Peixe localizada na região de Itabira - MG. Para a determinação e quantificação dos fármacos, utilizou-se a técnica de Cromatografia Líquida da Alta Eficiência (CLAE-DAD). As coletas foram realizadas nos meses de abril e julho de 2019, em seis pontos do Rio do Peixe, três deles a montante e outros três a jusante da Estação de Tratamento de Esgotos (ETE) da cidade de Itabira - MG. Os compostos com maior concentração em ordem decrescente foram o ciprofloxacino (1,46 a 2,99 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), a losartana (0,31 a 1,09 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e o cetoprofeno (0,31 a 0,37 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) para as amostras coletadas em abril de 2019. Já para as amostras de julho de 2019, apenas o ciprofloxacino foi detectado com concentração média entre 0,66 a 1,06 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Não há dados disponíveis na literatura de que as concentrações encontradas possam causar efeitos nocivos à saúde humana. Entretanto, é importante considerar que ainda existem poucos estudos que abordam a respeito dos efeitos crônicos e da exposição à diferentes compostos para se afirmar que os níveis determinados são seguros. Para a remoção dos fármacos estudados nas amostras de água, utilizou-se um material adsorvente baseado em nanopartículas de sílica mesoporosa. Após 24 horas de incubação do material mesoporoso com amostras de água coletadas, observou-se que o adsorvente nanoestruturado foi capaz de reduzir significativamente a presença dos fármacos. Observou-se eficiências de adsorção da ordem de 98% do cetoprofeno, 70% de ciprofloxacino e 100% da losartana. Com base nesses resultados, o emprego das SBA-16 mostrou-se como uma técnica promissora na remoção dessas substâncias. Assim, o desenvolvimento tecnológico como o emprego de nanotecnologia pode ser uma importante ferramenta para auxiliar na recuperação de ambientes aquáticos degradados.

Palavras-chave: Poluentes Orgânicos Emergentes. Fármacos. Recursos Hídricos. CLAE.

ABSTRACT

MALTEZ, Nathália Gonçalves. **Avaliação da biopersistência e da remoção de fármacos do ambiente aquático: um estudo de segurança hídrica da sub-bacia do Rio do Peixe**. 2020. 89 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos – PROFÁGUA), Instituto de Ciências Puras e Aplicadas, Universidade Federal de Itajubá, Campus de Itabira, Minas Gerais, 2020.

Emerging organic pollutants have been receiving the attention of the scientific community since they could present a potential risk to human health and the environment. Among these compounds, pharmaceutical products that have been found in several environmental matrices. Considering the lack of specific legislation in Brazil that addresses the contamination and disposal of effluents containing drugs, this study evaluated the persistence and removal of drugs ketoprofen, ciprofloxacin and losartan, which are part of medicines in common use in clinical practice, in the water resources of the Rio do Peixe (fish's river) sub-basin located in the Itabira - MG region. For the determination and quantification of drugs, the High Efficiency Liquid Chromatography (HPLC) technique was used. The collections were carried out in April and July 2019 at six points in Rio do Peixe river. three of them upstream, and three others downstream of the wastewater treatment plant (WWTP). The compounds with the highest concentration in decreasing order were ciprofloxacin (1.46 to 2.99 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), losartan (0.31 to 1.09 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) and ketoprofen (0.31 to 0.37 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) for samples collected in April 2019. For samples of July 2019, only ciprofloxacin was detected with an average concentration between 0.66 to 1.06 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. There is no evidence in the literature that the concentrations found in the determinations may cause harmful effects on human health. However, it is important to consider that there are still few studies that address the chronic effects and exposure to different compounds to assert that the levels are safe. For the removal of the drugs studied in the water samples, nanoparticles synthesized from SBA-16 mesoporous silica were used. After 24 hours of incubation of the mesoporous material with collected water samples, achieving efficient removal of the studied drugs. Adsorption efficiencies of 98% of ketoprofen, 70% of ciprofloxacin and 100% losartan. Based on these results, the use of SBA-16 proved to be a promising technique in the removal of these substances. In addition, technological development such as the use of nanotechnology can be an important auxiliary tool in the recovery of degraded aquatic environments.

Keywords: Emerging Organic Pollutants. Drugs. Water Resources. HPLC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.....	19
Figura 2 – Componentes básicos de um sistema de CLAE	26
Figura 3 – Esquema da estrutura cristalina de nanopartículas do tipo SBA-16	30
Figura 4 – Localização do município de Itabira no contexto da Bacia do rio Doce....	32
Figura 5 – Hidrografia de Itabira - MG.....	33
Figura 6 – Localização da sub-bacia do Rio de Peixe.....	34
Figura 7 – Imagem aérea de parte do município de Itabira - MG onde estão indicados os pontos de coleta de amostras de água denominados de M1, M2 e M3 que estão a montante da ETE municipal.	36
Figura 8 – Imagem aérea de parte do município de Itabira - MG onde estão indicados os pontos de coleta de amostras de água denominados de J1, J2 e J3 que são a jusante da ETE municipal.....	37
Figura 9 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M1 que está a montante da ETE municipal.	37
Figura 10 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M2 que está a montante da ETE municipal	38
Figura 11 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M3 que está a montante da ETE municipal	39
Figura 12 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J1 que está a jusante da ETE municipal.....	40
Figura 13 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J2 que está a jusante da ETE municipal.....	40
Figura 14 – Imagem de parte do Rio onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J3 que está a jusante da ETE municipal.....	41
Figura 15 – Cromatogramas das soluções padrão de calibração do cetoprofeno ...	53
Figura 16 – Gráfico de calibração do cetoprofeno contendo sete pontos, com faixa de concentração compreendida entre 10 e 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$	54
Figura 17 – Cromatogramas soluções padrão de calibração da losartana	58
Figura 18 – Gráfico de calibração da losartana.....	59
Figura 19 – Cromatogramas soluções padrão de calibração do ciprofloxacino	61
Figura 20 – Gráfico padrão de quantificação do ciprofloxacino.....	62

Figura 21 – Espectro da amostra SBA-16.....	64
Figura 22 – Análise de adsorção física e química para SBA-16.....	65
Figura 23 – Imagens de MET de amostras SBA-16 (A) e (B)	66
Figura 24 – Adsorção de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana pelas nanopartículas de sílica mesoporososas SBA-16.....	67
Figura 25 – Adsorção de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana pelas nanopartículas de sílica mesoporososas SBA-16, tempo 0, 4, 12 e 24 horas.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Níveis de ocorrência de fármacos em recursos hídricos da Ásia, Europa e América.	21
Tabela 2 – Coordenadas dos seis pontos de amostragem do Rio do Peixe.	35
Tabela 3 – Consumo médio de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana nos meses de janeiro a dezembro de 2019 no município de Itabira – MG.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Exemplos de contaminantes emergentes presentes nas classes de produtos farmacêuticos.....17

Quadro 2 – Consumo e excreção médios dos fármacos estudados em Itabira - MG52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Teores de cetoprofeno nas amostras coletadas no Rio do Peixe a montante e a jusante da ETE no mês de abril de 2019.....	56
Gráfico 2 – Doseamento losartana amostras abril de 2019	60
Gráfico 3 – Doseamento ciprofloxacino amostras abril de 2019	63
Gráfico 4 – Doseamento ciprofloxacino amostras julho de 2019.....	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEMADEN	Centro Nacional de Monitoramento e Alertas de Desastres Naturais
CLAE	Cromatografia Líquida De Alta Eficiência
DAD	Arranjo de Diodos
EPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
IDT	Ingresso Diário Tolerável
DRf	Dose de Referência
IDA	Ingestão Diária Aceitável
IRIS	Sistema Integrado de Informação de Risco
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
K _{OW}	Coeficiente de Partição
K _{AD}	Coeficiente de Adsorção
K _{BIO}	Coeficiente de Biodegradação
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
NOAEL	Nível de Efeito Adverso Não Observado
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PBS	Tampão Fosfato Salino
POE	Poluentes Orgânicos Emergentes
R ²	Coeficiente de Determinação da Regressão Linear
SAAE	Serviço Autônomo de Água e Esgoto
SBA	Santa Barbara Amorfo
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TR	Tempo de Retenção

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 Segurança hídrica	15
3.2 Poluentes Orgânicos Emergentes (POE)	16
3.3 Contaminação do meio ambiente com fármacos	17
3.4 Ocorrência de fármacos nos recursos hídricos	20
3.5 Impactos a saúde humana	22
3.6 Quantificação de fármacos	24
3.7 Remoção de POEs por adsorção	27
<i>3.7.1 Nanopartículas de sílicas mesoporosa</i>	<i>29</i>
3.8 A área de estudo	31
4 METODOLOGIA	35
4.1 Amostragem	35
<i>4.1.1 Eventos de amostragem</i>	<i>42</i>
4.2 Caracterização do consumo de fármacos objetos do estudo no município de Itabira - MG	45
4.3 Desenvolvimento de metodologias e análises quantitativas	46
4.3.1 Gráficos de calibração dos fármacos	46
<i>4.3.1.1 Gráfico de calibração do cetoprofeno</i>	<i>47</i>
<i>4.3.1.2 Gráfico de calibração da losartana</i>	<i>48</i>
<i>4.3.1.3 Gráfico de calibração do ciprofloxacino</i>	<i>48</i>
4.4 Síntese e caracterização de nanopartículas de sílica mesoporosa SBA-16	49
4.5 Estudo da capacidade adsorvedora de fármacos das nanopartículas	50
4.6 Análise estatística	50
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1 Estudo do consumo de fármacos no município de Itabira - MG	51
5.3 Análise das amostras de água	52
<i>5.3.1 Doseamento cetoprofeno</i>	<i>53</i>
<i>5.3.2 Doseamento losartana</i>	<i>57</i>
<i>5.3.3 Doseamento ciproflaxacino</i>	<i>61</i>

5.4 Caracterização de nanopartículas de sílica mesoporosa SBA-16	64
5.5 Estudo da adsorção de fármacos	66
CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

1 INTRODUÇÃO

Dados do Conselho Nacional de Saúde e do Conselho Federal de Farmácia mostram que havia em 2016, uma farmácia ou drogaria para cada 2.500 habitantes no Brasil. Isso faz com que o país seja o sexto maior mercado farmacêutico do mundo. As facilidades de acesso às farmácias e drogarias, bem como de aquisição de medicamentos, têm levado a um aumento do consumo de produtos farmacêuticos pela população brasileira (BRASIL, 2016). Nas últimas décadas, estudos têm apontado a presença de fármacos em água destinada ao consumo humano, caracterizando a existência de rotas de exposição envolvendo a disposição inadequada de resíduos (indústria, hospitais e população geral), bem como a liberação em esgoto hospitalar e doméstico (descarte inadequado e excreção após consumo) (LI, 2014; SANTOS, 2015; GAVRILESCU *et al.*, 2015).

Sabe-se que os métodos convencionais de tratamento utilizados nas Estações de Tratamento de Água (ETA) e Estações de Tratamento Esgoto (ETE) possuem capacidade limitada de remoção de fármacos. Assim, a pequena ou moderada biodegradabilidade destes compostos bioativos contribuem para a sua persistência e prevalência no meio e por consequência, afetam tanto o ecossistema quanto a saúde e a qualidade de vida dos seres humanos (LIMA *et al.*, 2017). Trabalhos disponíveis na literatura mostram que esses contaminantes podem causar efeitos adversos tais como: toxicidade aquática, seleção de bactérias multirresistentes, feminização de peixes masculinos, além daqueles especialmente relacionados aos humanos, como o aumento da incidência de câncer de mama, testicular e próstata, infertilidade, abortos espontâneos, distúrbios metabólicos, incidência de tumores malignos, endometriose e os riscos associados à resistência de bactérias a antibióticos (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013; LUNA *et al.*, 2015; BORGES, 2016; BISOGNIN; WOLFF; CARISSIMI, 2018).

Neste ínterim, a presença de fármacos nos recursos hídricos representa, atualmente, um desafio às companhias de saneamento. Em todo o mundo, avaliações criteriosas vêm sendo realizadas sobre os limites seguros de concentrações de fármacos na água potável, a fim de estabelecer diretrizes e regulamentações que protejam a saúde humana e os ecossistemas naturais dos indesejáveis efeitos dessas substâncias (CUNHA, 2016). Valores de referência podem ser encontrados em

dispositivos legais e normativos internacionais em países da Europa e nos Estados Unidos da América, em que foram reconhecidos e regulamentados limites ambientais para fármacos classificados como compostos prioritários de risco. No entanto, no Brasil ainda são escassas políticas de tratamento adequadas à remoção desses contaminantes (VETTORELLO, 2017).

Diante dessa realidade, a pesquisa científica possui papel fundamental na elucidação da presença de fármacos em ambientes aquáticos que são fonte de abastecimento humano e animal. Além disso, esses estudos podem ajudar a explicar os efeitos nocivos da exposição crônica aos seres humanos, mesmo em situações onde baixas concentrações de moléculas bioativas podem representar um risco, bem como estudar métodos de remoção destes do meio. Neste contexto, este trabalho buscou identificar a presença de fármacos no ambiente aquático da sub-bacia do Rio do Peixe, bem como propor uma alternativa para a remoção destes compostos do meio aquoso, de forma a contribuir para a segurança hídrica como uma importante ferramenta para a proteção do meio ambiente e da saúde das pessoas.

2 OBJETIVO

O trabalho teve por objetivo investigar a persistência e a remoção dos fármacos cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana por meio de adsorção com nanopartículas de sílica mesoporosa nos recursos hídricos da sub-bacia do Rio do Peixe, localizada na região de Itabira - MG.

Para que o objetivo principal fosse alcançado, os seguintes objetivos específicos foram propostos:

- a) Caracterizar o consumo dos fármacos objetos do estudo no município de Itabira - MG;
- b) Desenvolver metodologias analíticas para a determinação e a quantificação dos fármacos objetos do estudo por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE);
- c) Determinar quantitativamente os fármacos nas amostras de água;
- d) Sintetizar e caracterizar nanopartículas de sílica mesoporosa SBA-16;

e) Estudar a capacidade adsorvedora das nanopartículas na remoção dos fármacos presentes nas amostras de água coletadas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Segurança hídrica

A segurança hídrica, de acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), existe quando há o equilíbrio hídrico, ou seja, disponibilidade de água em quantidade e qualidade suficientes para o atendimento às necessidades humanas, à prática das atividades econômicas e à conservação dos ecossistemas aquáticos. Além disso, para garantir a proteção contra a poluição e outros desastres relacionados à água (UN-WATER, 2013).

Os fatores que ameaçam uma desejada situação de equilíbrio hídrico são o aumento populacional, principalmente nas áreas urbanas, e o crescimento econômico, que geram ampliação da demanda de água, bem como as mudanças climáticas e os seus efeitos nos eventos hidrológicos extremos. Esses fatores de desequilíbrio de balanço hídrico, associados à ausência de planejamento e ações institucionais coordenadas e de investimentos em infraestrutura hídrica e saneamento, desencadeiam cenários de insegurança hídrica e, no limite, a instalação de crises (ANA, 2019).

Essa insegurança está diretamente relacionada com as pressões do crescimento urbano global e sua interferência nos recursos hídricos, o que, por sua vez, afeta a sustentabilidade e a proteção da saúde humana. As demandas futuras de água estão expostas a incertezas crescentes à medida que a escassez de água aumenta continuamente. Desta forma, a sociedade está cada vez mais suscetível aos riscos associados a demandas inadequadas de água e/ou qualidade diminuída (WHO, 2012).

As regiões metropolitanas brasileiras, devido a fatores como a alta demanda por água e o lançamento de efluentes, principalmente, in natura apresentam as condições mais críticas com segurança hídrica. A escassez de água e a baixa

qualidade desse recurso é capaz de afetar o desenvolvimento das populações em vários aspectos, além de ameaçar o funcionamento dos ecossistemas naturais e a saúde humana (MELO, 2016).

3.2 Poluentes Orgânicos Emergentes (POE)

Os POE's ou, simplesmente, contaminantes emergentes, referem-se a qualquer composto químico presente numa variedade de produtos comercialmente disponíveis tais como medicamentos, produtos de uso veterinário, embalagens de alimentos, produtos de higiene, agrotóxicos, dentre outros, ou, ainda, qualquer microrganismo, que pode ser encontrado em matrizes ambientais e biológicas, que não são usualmente monitorados ou que ainda não possuem legislação regulatória correspondente, mas que apresentam risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente (SILVA, 2015). São um grupo especial de substâncias com características peculiares devido ao seu crescente nível de utilização pela sociedade e pelo seu real potencial de contaminação. A ampla utilização desses compostos químicos favorece que eles sejam encontrados, frequentemente, nos descartes domésticos urbanos, o que tem gerado uma crescente preocupação ambiental (GOMES, 2018). Os POE's podem ser estabelecidos em três categorias (HOUTMAN, 2010):

(i) Compostos introduzidos recentemente no ambiente, como novos produtos industriais;

(ii) Compostos que, mesmo presentes no ambiente durante longos períodos, só agora podem ser detectados graças ao desenvolvimento de técnicas analíticas e/ou biológicas avançadas;

(iii) Substâncias já conhecidas por muito tempo, mas cujo potencial tóxico para ecossistemas e humanos foi determinado recentemente.

Dentre os POE's, destacam-se os produtos farmacêuticos por conterem em sua composição substâncias químicas biologicamente ativas sintetizadas com intuito de produzir respostas fisiológicas em humanos, animais e plantas, a fim de promover uma melhora na saúde e aumento da expectativa de vida (LIMA *et al.*, 2017). O Quadro 1 mostra alguns exemplos de contaminantes emergentes presentes nas classes de produtos farmacêuticos.

Quadro 1 – Exemplos de contaminantes emergentes presentes nas classes de produtos farmacêuticos.

Classes de produtos farmacêuticos	Exemplos
Antibióticos (uso humano ou veterinário)	Clorotetraciclina, Eritromicina, Sulfametoxazol, Lincomicina, Trimetoprima
Analgésicos e anti-inflamatórios	Ácido acetilsalicílico, Diclofenaco, Paracetamol, Cetoprofeno, Acetoaminofeno, Ibuprofeno
Drogas de uso psiquiátrico	Diazepam, Fluoxetina, Carbamazepina, Paroxetina
Reguladores lipídicos e seus metabólitos	Benzafibrato, Ácido clofibrico, Ácido fenofibrico
β -Bloqueadores	Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Betaxolol
Meio de contrastes de raio-X	Lopamidol, Diatrizoato, Lopromida, Lomeprol
Contraceptivos	Etinilestradiol, Desogestrel, Mestranol

Fonte: Bila; Dezotti (2003), Barceló (2003), Ghiselli (2006, 2007).

Sabe-se que após ingestão de produtos farmacêuticos, certa dose administrada pode ser excretada em sua forma inalterada ou como um metabólito biologicamente ativo juntamente com urina e fezes (VALCÁRCEL *et al.*, 2011). No ambiente, os fármacos podem ser prejudiciais, uma vez que possuem características de estabilidade e biopersistência por longos períodos (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012).

Assim, o elevado consumo e produção de diversos fármacos em todo o mundo, associado à sua incompleta assimilação pelo corpo humano e tendência de persistir no ambiente, tornam esses compostos uma classe de micropoluentes extremamente preocupante para a qualidade ambiental, principalmente dos recursos hídricos (KÜMMERER, 2010; VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012).

3.3 Contaminação do meio ambiente com fármacos

A ação dos fármacos administrados a humanos e animais ocorre em três fases. A primeira, denominada de fase farmacêutica que se refere à desintegração da forma de dosagem, seguida da dissolução da substância ativa (BARREIRO; FRAGA, 2014). A segunda fase, conhecida como farmacocinética, abrange os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ou seja, refere-se à assimilação propriamente dita e está relacionada ao tempo em que as moléculas do fármaco ficam no seu local de ação. Por último, tem-se a fase farmacodinâmica, na qual ocorre a interação do fármaco com o seu receptor e, conseqüentemente, a produção do efeito terapêutico. Como resultado da biotransformação dos fármacos, muitos de seus metabólitos são excretados pela urina e pelas fezes e, conseqüentemente, são liberados no meio ambiente ou, ainda, são descartados nas suas formas originais (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A contaminação do meio ambiente com produtos farmacêuticos e seus metabólitos pode ocorrer por várias outras fontes antropogênicas pontuais e/ou difusas (LAPWORTH *et al.*, 2012). As fontes pontuais envolvem, por exemplo, lixiviado de aterros sanitários, emissários de efluentes domésticos, hospitalares e industriais, cujos principais receptores são o solo e as águas superficiais e subterrâneas (LI, 2014). Já as fontes difusas, por vezes de difícil identificação, contemplam dejetos de animais pela exploração pecuária e a aplicação desses dejetos em áreas agrícolas, descarte clandestino de efluentes domésticos, vazamentos nas redes de esgoto e, ainda, a eliminação inadequada de medicamentos não utilizados ou vencidos em diferentes locais (ZHANG; GEISSEN; GAL, 2008; SANTOS *et al.*, 2010; LI, 2014; GAVRILESCU *et al.*, 2015).

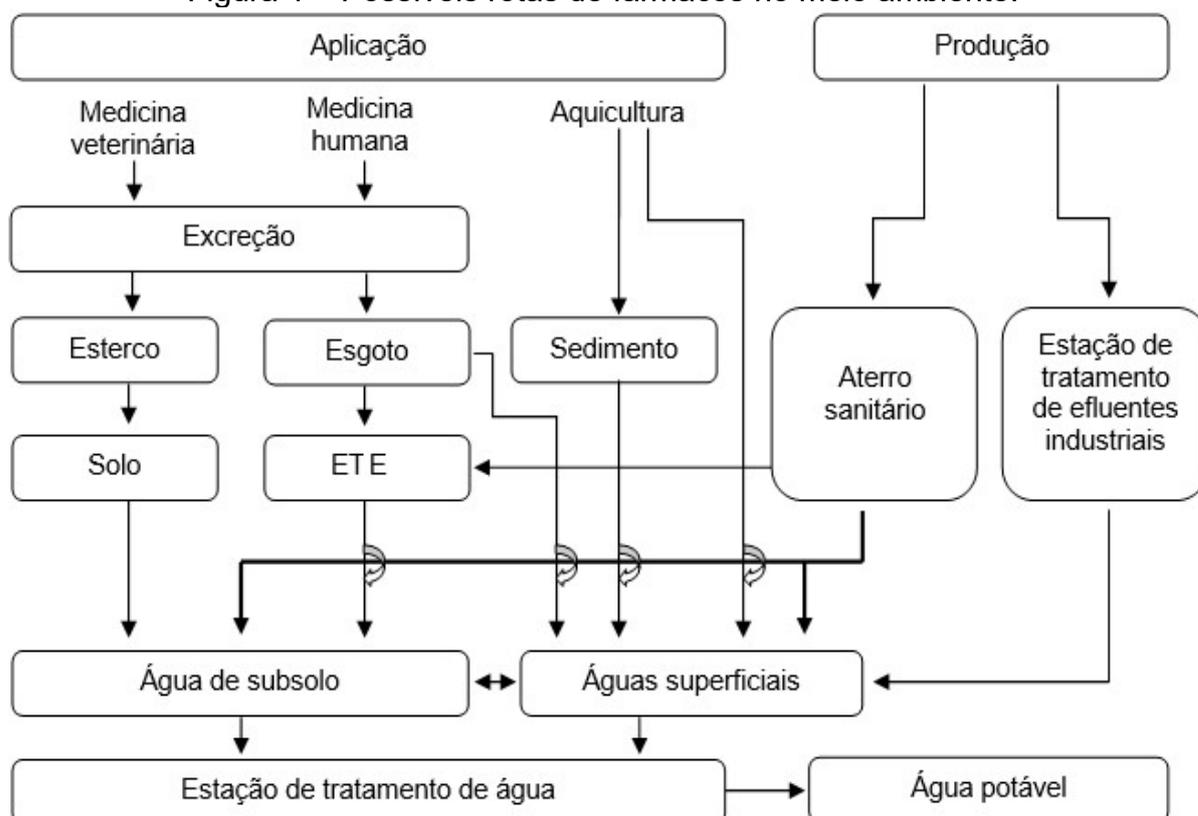
Independentemente da fonte, muitos fármacos e seus metabólitos têm como destino final, direta ou indiretamente, os corpos hídricos e os sedimentos, onde podem persistir e retornar aos seres humanos e animais pelo consumo das águas (SANTOS *et al.*, 2013; GAVRILESCU *et al.*, 2015). Este fato torna-se preocupante, pois podem afetar a saúde humana e a biota aquática (BILA; DEZOTTI, 2003).

Na Figura 1 está apresentado um esquema com as possíveis rotas dos fármacos quando descartados no meio ambiente. Observa-se na figura que os recursos hídricos podem ser contaminados tanto por águas residuárias descartadas diretamente sem o devido tratamento (de origem doméstica, hospitalar ou industrial) quanto por efluentes de ETE (MELO *et al.*, 2009; BOTTONI, 2010). Além disso,

fármacos podem atingir os corpos d'água via lançamento de lixiviados de aterro e drenagens superficiais agrícolas (LIMA *et al.*, 2017). A recarga das águas no subsolo por sua vez ocorre, na maioria dos casos, devido à infiltração da água em excesso no solo. Por esse motivo, atividades realizadas neste solo podem ameaçar a qualidade da água subterrânea. No entanto, de todas essas fontes, as descargas de efluentes de ETE são consideradas como a principal rota de entrada desses poluentes no meio ambiente (ALI *et al.*, 2017).

Dessa forma, devido ao seu potencial ecotoxicológico, os compostos farmacológicos, podem representar um expressivo comprometimento à qualidade das águas superficiais e subterrâneas, podendo causar efeitos adversos à vida e à qualidade ambiental dos ecossistemas (VERLICCHI; AUKIDY; ZAMBELLO, 2012; GALUS *et al.*, 2013).

Figura 1 – Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.



Fonte: Adaptado de Bila; Dezotti (2003).

3.4 Ocorrência de fármacos nos recursos hídricos

A contaminação por fármacos nos corpos hídricos representa, atualmente, um desafio em todo o mundo. Avaliações criteriosas vêm sendo realizadas sobre as concentrações desses micro contaminantes na água, a fim de estabelecer diretrizes e regulamentações que possam proteger a saúde humana e os ecossistemas naturais dos indesejáveis efeitos dessas substâncias (CORCORAN *et al.*, 2010). Há relatos de concentrações de diferentes classes de fármacos e alguns de seus metabólitos em diferentes países presentes em águas residuárias, rios e córregos, oceanos, águas subterrâneas e, até mesmo, em água de consumo humano (FENT; WESTON; CAMINADA, 2016).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicaram diretrizes e leis que visam alertar a respeito dos riscos da presença de medicamentos em águas para o abastecimento humano, bem como, exigiram a realização de estudos visando as suas remoções (ESPLUGAS *et al.*, 2007).

No Brasil, a resolução CONAMA 430/2011, que dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes (BRASIL, 2011), bem como a Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre o controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade (BRASIL, 2017b), não mencionam questões acerca da presença dos fármacos e seus níveis. Desta forma, no Brasil, o descarte de medicamento é regulado, mas não de forma específica, e a abordagem com relação à toxicidade ambiental que pode acometer o meio ambiente não é considerada.

A falta de legislação específica e o descarte de efluentes contendo fármacos podem resultar em alta toxicidade para o meio ambiente (PALMEIRA FILHO; PAN, 2013) sendo uma das consequências da contaminação a longo prazo. Por esse motivo, cresce o interesse na determinação desses contaminantes no ambiente, seus níveis de concentração, toxicidade e efeitos aos seres vivos (HERNÁNDEZ *et al.*, 2007).

O contínuo aumento da presença de compostos farmacológicos nos mananciais de abastecimento representa uma das problemáticas mundiais do

comprometimento da qualidade das águas destinadas para consumo humano e dos prejuízos inerentes sobre os ambientes aquáticos impactados por estes compostos. Por consequência, torna-se relevante o estudo da biopersistência dos fármacos no ambiente, com intuito de retratar o mais fidedignamente possível a atual realidade das águas em ambientes nos quais estamos inseridos (AMÉRICO *et al.*, 2012).

Nesse sentido, a preocupação quanto à preservação dos ecossistemas aquáticos e ao risco potencial de contaminação da água de abastecimento público tem incentivado a identificação e quantificação desses resíduos para que se possa minimizar o descarte e desenvolver processos eficientes para removê-los. Além disso, deve-se fomentar o desenvolvimento de políticas públicas que possam mitigar os efeitos da contaminação aquática que possam afetar a saúde humana (MELO *et al.*, 2009). Na Tabela 1 está apresentado um levantamento realizado na literatura mundial, sobre a ocorrência e concentração de alguns fármacos detectados em recursos hídricos da Ásia, Europa e América.

Tabela 1 – Níveis de ocorrência de fármacos em recursos hídricos da Ásia, Europa e América.

Compostos	Faixa de concentração ($\mu\text{g.L}^{-1}$)		
	Ásia	Europa	América
	Vietnã e Malásia	Espanha e República Tcheca	EUA e Brasil
Antibióticos			
Trimetoprima	1,81	0,06	0,15
Ciprofloxacino	Não avaliado	Não avaliado	0,08
Sulfametoxazol	4,33	0,03	0,25
Eritromicina	Não avaliado	Não avaliado	0,02
Analgésicos/ anti-inflamatórios			
Naproxeno	Não avaliado	0 - 1,42	<0,001 - 0,39
Ibuprofeno	0,03	0 - 3,21	<0,001 - 22,30
Cetoprofeno	0,62	0 - 0,93	0,01
Diclofenaco	0,06 - 0,22	0 - 0,11	0,06 - 6,00
Ácido salicílico	0,04	Não avaliado	Não avaliado
Acetaminofeno	0,01	Não avaliado	0,03 - 8,30
Antiepiléticos			
Carbamazepina	0,12	0,37	0,04 - 0,62
Anti-hipertensivos			
Losartana	Não avaliado	0,09 - 0,79	0,01 - 2,50
Propranolol	Não avaliado	Não avaliado	0,02 - 0,04

Reguladores lipídicos			
Ácido clofíbrico	Não avaliado	Não avaliado	0,003 - 0,03
Antiácidos			
Cimetidina	Não avaliado	Não avaliado	0,001 - 0,20
Genfibrozila	Não avaliado	Não avaliado	0,01
Psicoestimulante			
Cafeína	Não avaliado	0,57	<0,001 - 4,17

Fonte: Souza (2011); Guimarães *et al.* (2012); Oosterhuis *et al.* (2013); Vella (2015); Bisognin; Wolff; Carissimi (2017); Veras (2019).

Na Tabela 1 é possível observar que dos compostos avaliados, os que apresentaram maiores concentrações na Ásia foram os antibióticos, já na Europa assim como na América, as concentrações de maior expressividade foram encontradas nos analgésicos e anti-inflamatórios.

3.5 Impactos a saúde humana

Teoricamente, para proteger a saúde humana, todas as substâncias químicas às quais os indivíduos estão expostos deveriam ser conhecidas e controladas. Essas quantidades são, em geral, designadas por diferentes grandezas toxicológicas como: Ingresso Diário Tolerável (IDT), Dose de Referência (DRf) ou Ingestão Diária Aceitável (IDA) (SILVÉRIO; UMBUZEIRO, 2011). De acordo com o Sistema Integrado de Informações de Risco (IRIS), a DRf é uma estimativa, com incertezas que podem chegar até uma ordem de magnitude, da exposição por via oral diária a que uma população humana pode estar exposta sem que ocorram efeitos adversos apreciáveis durante toda a vida (EPA, 2020).

Para que esse valor seja determinado, é necessário que se conheça, preferencialmente, o Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) (AZEVEDO; CHASIN, 2003). Para as substâncias cancerígenas genotóxicas não se estabelecem IDT, DRf ou IDA, porque assume-se que não há limite de tolerância. Nesses casos, assume-se que há probabilidade de dano em qualquer nível de exposição (UMBUZEIRO, 2012).

Dessa forma, muitos contaminantes emergentes que vêm sendo encontrados na água potável, devido à falta de dados, ainda não podem ser regulamentados,

apesar da exposição ocorrer. Por isso, afirma-se que a água pode atender integralmente aos padrões de potabilidade para as substâncias listadas na norma legal vigente de um país e, mesmo assim, oferecer riscos à saúde de uma população específica em função da presença desses contaminantes não regulamentados nas normas vigentes. As normas legais compreendem apenas um conjunto mínimo de parâmetros que visam da forma praticável, garantir a saúde da população (UMBUZEIRO, 2012).

O risco para os seres humanos ocorre em função da extensão da exposição. Em baixas concentrações, esse risco ainda não é bem conhecido e existem poucos dados disponíveis no domínio público sobre os efeitos a longo prazo desses compostos, principalmente devido à confidencialidade comercial (GWRC, 2004; SANTOS, 2015; SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

As avaliações de risco enfatizam a toxicidade crônica, em vez da toxicidade aguda. Isso porque esses produtos possuem características como a bioatividade e liberação contínua em ambiente em baixas concentrações (níveis vestigiais), além de serem persistentes e bioacumulativos. Além disso, o nível de toxicidade desses compostos está diretamente relacionado com o princípio ativo específico do qual é formado, sendo que o efeito por ele causado pode atingir células, órgãos, organismos, população e ecossistemas (CARLSSON *et al.*, 2006; SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

As doenças causadas por exposição a esses poluentes podem não ser causadas por somente uma substância e sim por uma mistura delas que pode ter efeito sinérgico (KLAVARIOTI *et al.*, 2009). Tal situação dificulta a aplicação de resultados obtidos por ensaios laboratoriais que, geralmente, avaliam a interferência de somente uma substância (WHO, 2012).

Entretanto, possíveis efeitos da exposição a longo prazo a produtos farmacêuticos foram discutidos por diversos autores, dentre os quais, destaca-se: atividade de desregulação endócrina, indução de resistência a antibióticos, genotoxicidade, infertilidade, carcinogenicidade, alteração comportamental e da pressão arterial, dentre outros (BILA; DEZOTTI, 2003; FALQUETO; KLIGERMAN; FACCHETTI, 2010; KUMMERER, 2010; HENRIQUES *et al.*, 2010; MIRANDA *et al.*, 2011; MIRANDA, 2014).

Certas classes de medicamentos como os antibióticos podem ainda, em longo prazo, promover modificações irreversíveis no genoma de microrganismos, tornando-

os resistentes à sua presença, ainda que em baixas concentrações (KLAVARIOTI *et al.*, 2009). Estudo de Nikolaou *et al.* (2017), mostra que alterações na saúde reprodutiva dos seres humanos, incluindo o declínio da fertilidade masculina, defeitos congênitos e câncer de mama e testicular, podem estar ligadas à exposição a medicamentos.

Os danos causados pelos fármacos aos seres humanos dependem de sua concentração no ambiente, do tempo de exposição, dos mecanismos de biotransformação e das características do contaminante, tais como capacidade lipofílica e persistência ambiental. Sabe-se ainda que alguns compostos, quando sofrem biotransformação, geram metabólitos ou subprodutos tão ou mais danosos que os compostos originais (BILA; DEZOTTI, 2007).

Souza *et al.* (2020) afirmaram que as consequências dos resíduos de fármacos para o ambiente ainda não são completamente conhecidas, o que exige precaução em relação à sua presença. Os resíduos de fármacos detectáveis a níveis de traço, combinados com a falta de informação sobre exposição ambiental crônica, merecem atenção das autoridades públicas e comunidade científica.

3.6 Quantificação de fármacos

As primeiras detecções de contaminação ambiental com micropoluentes foram relatadas na década de 1970 nos Estados Unidos da América e 1980 na Inglaterra. No entanto, foi com o avanço das técnicas analíticas e o desenvolvimento de equipamentos mais sensíveis que, a partir de meados dos anos 90, os micropoluentes passaram a receber maior atenção, sendo os fármacos, um dos principais analitos investigados (SANTOS *et al.*, 2010; SILVA; COLLINS, 2011).

Para alcançar resultados satisfatórios na determinação de fármacos em matrizes aquosas, a etapa de extração, limpeza e concentração dos analitos é crucial, em virtude das baixas concentrações em que os compostos se apresentam no meio ambiente (PETRIE; BARDEN; KASPRZYK-HORDEN, 2015).

A extração em fase sólida é uma das técnicas utilizadas e baseia-se em cartuchos contendo adsorventes, pelos quais a amostra percola. Nesse instante, os

analitos são pré-concentrados para que na próxima etapa, conhecida como eluição, sejam eluídos para só então serem analisados (BISOGNIN, 2018).

A análise dos produtos farmacêuticos em matizes ambientais pode ser realizada ainda por cromatografia, e a seleção da técnica de separação do poluente de interesse é feita com base nas propriedades físico-químicas do composto, como volatilidade e polaridade (GIGER, 2009; SILVA; COLLINS, 2011).

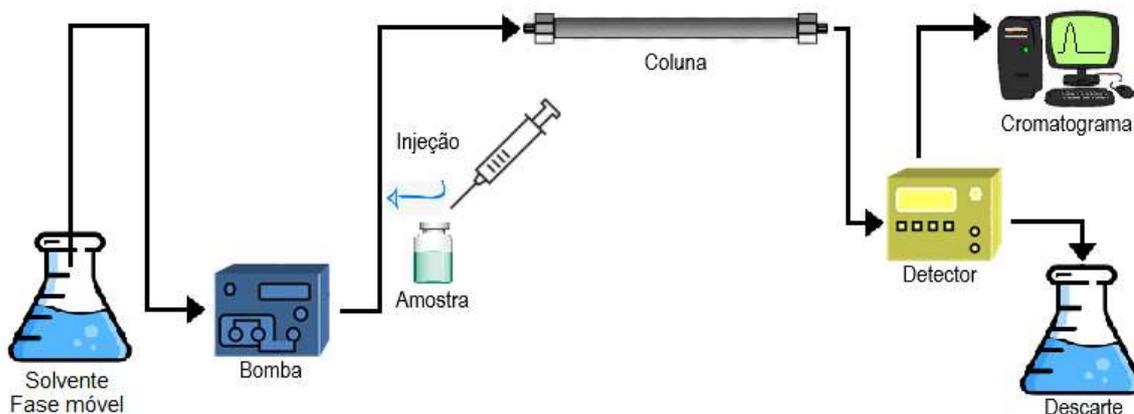
Poluentes voláteis, semivoláteis e lipofílicos são frequentemente separados por Cromatografia Gasosa (CG), enquanto compostos com polaridade mais alta e volatilidade mais baixa são mais facilmente separados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Como a maioria dos fármacos apresenta polaridade intermediária e se enquadra dentro de uma zona de interface, pode ser separada pelos dois métodos (GIGER, 2009; SILVA; COLLINS, 2011).

No entanto, métodos de separação por CLAE passaram a ser as técnicas mais empregadas para investigação de fármacos (JANK *et al.*, 2014; CAMPANHA *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2016), haja vista a possibilidade de identificação de substâncias em matrizes como águas superficiais, efluentes, solos, sedimentos, lodos, amostras biológicas, bem como em alimentos, com limites de detecção da ordem de ng.L^{-1} (COSTA JUNIOR *et al.*, 2014).

Cass e Cassiano (2015) afirmam que a CLAE é a técnica analítica mais usada para quantificação de fármacos em águas, por possuir sensibilidade, seletividade e possibilidade de identificação inequívoca de compostos alvo. A aplicação da CLAE justifica-se devido à inerente capacidade da técnica de separar os constituintes da amostra. Deste modo, procedimentos são empregados na análise de amostras contendo vários fármacos, concomitantemente, sendo possível separá-los e quantificá-los em uma única análise (WEINERT, 2008).

Assim, o principal objetivo da CLAE é separar individualmente os diversos constituintes de uma mistura por meio de uma interação entre as moléculas da amostra e de duas fases, uma estacionária e outra móvel. Os seus principais componentes são um sistema de bombas, um sistema de injeção da amostra, a coluna cromatográfica, o detector e um sistema que permite registrar e fazer o tratamento da resposta analítica do detector – software e computador, conforme ilustrado na Figura 2 (SILVA, 2016).

Figura 2 – Componentes básicos de um sistema de CLAE



Fonte: Adaptado de Silva, 2016.

O sistema de bombas tem como função promover a circulação da fase móvel, a um determinado fluxo, ao longo de todo o sistema cromatográfico. A fase móvel flui continuamente através do sistema arrastando a amostra injetada, pelo sistema de injeção, através da fase estacionária constituída pela coluna cromatográfica. A separação dos componentes da solução amostra ocorre mediante a sua interação com a fase móvel e a fase estacionária (SILVA, 2016).

As substâncias presentes na amostra, devido às suas distintas estruturas moleculares e grupos funcionais, dispõem de distintos graus de afinidade com as fases móvel e estacionária e, por conseguinte as suas velocidades de migração serão igualmente distintas, assim permitindo o desenvolvimento da separação cromatográfica. A substância com maior afinidade com a coluna é aquela que elui por último e, por oposição, a substância que elui em primeiro lugar será a de menor afinidade com a fase estacionária (SKOOG *et al.*, 2011).

Ao sair da coluna, os componentes seguem para o detector que tem como função identificar os compostos de interesse ao monitorar o fluxo da fase móvel, logo após a saída da coluna. O detector mede de forma contínua, propriedades físicas ou físico-químicas da amostra, ou da solução que a contém, enviando um sinal, registrado por um processador de dados ou por um registrador conveniente, que é, geralmente, diretamente proporcional à concentração do componente na amostra. Os dados obtidos pelo detector são enviados para um sistema de aquisição de dados, que por meio de um software que processa a informação na forma de um cromatograma (SILVA, 2016). A interpretação desse registo produz dados qualitativos e quantitativos sobre a amostra e os seus constituintes (SILVA, 2012).

O detector escolhido deverá ter a sensibilidade para registrar as diferentes variações de sinal das concentrações dos analitos que são separados pelo sistema. Existem vários tipos de detectores, sendo que a escolha dependerá fortemente das características químicas ou físicas das espécies a se detectar. Os detectores geralmente utilizados são: ultravioleta-visível, arranjo de diodos, também conhecidos como DAD, fluorescência, índice de refração, dispersão de luz por evaporação, detector de aerosol carregado e espectrometria de massas. Em geral, os detectores de CLAE devem possuir várias características, dentre elas: alta sensibilidade, seletividade, linearidade (correspondente a aumento da concentração do analito), pouco sensível às variações de temperatura e fluxo, preciso e com reprodutibilidade (NETO *et al.*, 2013; SIQUEIRA, 2019).

O detector DAD consiste numa série de fotodiodos detectores posicionados lado a lado num cristal de silício de modo que cada comprimento de onda difratado pela grade atinge um ponto deste arranjo, e conseqüentemente um detector. Este detector permite que a absorbância de uma amostra em todos os comprimentos de onda seja determinada de modo simultâneo. O seu princípio é baseado na absorção de luz ultravioleta ou visível, por parte da amostra (SILVA, 2012).

Outro fator importante para estes detectores de diodo é que eles têm sensibilidades diferentes para diferentes comprimento de onda, de modo que é necessário que se especifique em que região do espectro se vai trabalhar, mas a resolução espectral depende do tipo e do número de diodos que compõe o arranjo (SKOOG, 2002). Estes são os detectores mais utilizados, pois apresentam baixo custo, aceitam o uso de gradiente e geralmente não são afetados por pequenas mudanças de fluxo e temperatura (SILVA, 2016).

Em suma, a CLAE é amplamente utilizada uma vez que apresenta várias vantagens tais como: a utilização de pequenos volumes de fase móvel, bem como menores quantidades de analito; alto poder de resolução; separações rápidas; monitorização contínua do eluente; medidas quantitativas aperfeiçoadas; análises repetitivas e reprodutíveis com a mesma coluna, e; automação do procedimento analítico e do manuseio dos dados (SILVA, 2016).

3.7 Remoção de POEs por adsorção

As ETAs e ETEs do Brasil não são projetadas para a remoção de POEs, tornando necessário o uso de técnicas alternativas avançadas de tratamento (TAMBOSI, 2018). Dentre as tecnologias de tratamento disponíveis, pode-se destacar a ozonização, degradação fotocatalítica, extração por solvente, micro e ultrafiltração, sedimentação e separação por gravidade, flotação, precipitação, coagulação, oxidação, evaporação, destilação, osmose inversa, adsorção, troca iônica, eletrodialise, eletrólise, membranas de MF e UF, nanofiltração, destilação por membranas, dentre outras (SANTHOSH, 2016; LLADÓ *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017; SELLAOUI *et al.*, 2017; FONSECA, 2019).

Das técnicas acima mencionadas, a adsorção é uma das utilizadas para o tratamento de águas residuárias, devido à sua fácil operação, baixo custo e disponibilidade de uma ampla variedade de adsorventes. Além disso, pode ser aplicada para a remoção de poluentes orgânicos, inorgânicos e biológicos solúveis e insolúveis. Também pode ser usada para a redução e recuperação de fontes para fins de água potável, industrial e outras (SANTHOSH, 2016).

O processo de adsorção é caracterizado como um processo que envolve a interação entre uma ou mais espécies, conhecidas como adsorvato com outra espécie que contém sítios de adsorção, denominado adsorvente. Dependendo da força entre as moléculas envolvidas no processo, a adsorção pode ser classificada como química ou física (MURARI, 2016).

A quimissorção ou adsorção química envolve o compartilhamento de elétrons entre as moléculas do adsorvato e da superfície do adsorvente, resultando numa reação química e tornando o processo irreversível (NASCIMENTO *et al.*, 2014). Já a adsorção física ou fisissorção acontece por meio de interações de van der Waals entre a superfície sólida e as unidades do adsorvato, e como as forças têm caráter fraco, o processo pode ser reversível (TAFAREL, RUBIO, 2010).

Existem alguns fatores que podem influenciar na capacidade da adsorção, tais como: temperatura, razão sólido-líquido, tamanho das partículas, velocidade de agitação, concentração inicial, natureza do adsorvente, área superficial, ionização do adsorvato, solubilidade do adsorvato, dentre outros (TAFAREL, RUBIO, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2014).

Os adsorventes mais utilizados atualmente são a sílica (mesoporosa), sílica-gel (microporoso), carvão ativado (microporoso) e as zeólitas (microporosos) (REIS,

2013; SILVA, 2015; GUELFÍ; SCHEER, 2017; SCHIMMEL, 2018). Os materiais microporosos possuem um diâmetro de poro que não excedem 2,0 nm (20 Å) e os mesoporosos são materiais com diâmetro de poro entre 2,0 nm (20 Å) e 50 nm (500 Å). Essa definição foi estabelecida pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) (IUPAC, 1972).

Os materiais mesoporosos são sistemas altamente ordenados com elevada área superficial. Além disso, outras características podem ser observadas, como diâmetro de poros bem definidos e um ordenamento de poros a longo alcance. Esses materiais, ainda, podem ser promissores para uso comercial por serem economicamente favorável e possuir uma estabilidade que beneficia sua produção em larga escala. Além desses fatores, a presença de geometria regular, possibilita diversificadas atuações desses materiais devido ao elevado potencial nas aplicações como: catálise, adsorção, separação, uso médico, ecológico e em nanotecnologia (VINU, 2016).

3.7.1 Nanopartículas de sílicas mesoporosa

A nanotecnologia é um campo da ciência em expansão onde se busca o controle individual dos átomos e moléculas para criar estruturas milhares de vezes menores que a tecnologia disponível atualmente. Um nanômetro equivale a um bilionésimo do metro ($1 \text{ nm} = 0,000000001 \text{ m} = 10^{-9} \text{ m}$) o que na escala natural de comprimentos corresponde à criação de dispositivos em dimensões comparadas ao tamanho dos átomos e moléculas criados naturalmente (SAHOO, 2007; CARLES, 2008).

Esta tecnologia pode ser modificada de acordo com a escala extremamente reduzida, com o rearranjo dos átomos e moléculas, visando um produto que seja mais resistente, barato, leve, preciso e adequado à aplicação desejada. Isso acontece pelo fato de que sensíveis modificações na forma estrutural das moléculas podem acarretar grandes melhorias nas características físicas, químicas, mecânicas e biológicas destes nanomateriais (FREITAS, 2013; OLIVEIRA, 2011).

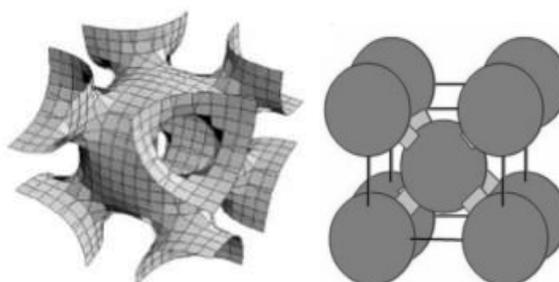
Do ponto de vista tecnológico, materiais mesoporosos nanoestruturados podem ser manipulados quimicamente mediante a modificação de suas superfícies

com moléculas orgânicas específicas. As propriedades desses materiais os tornam atrativos para serem aplicados em processos de adsorção, catálises, nanotecnologia, aplicações eletrônicas, e como hospedeiros de uma incontável variedade de moléculas. Cada aplicação requer certas qualidades em termos da estrutura de sua fase nanométrica e organização da macroestrutura (ANDRADE, 2011).

Dentre os diferentes tipos de materiais mesoporosos nanoestruturados, destaca-se a sílica mesoporosa estruturalmente ordenada denominada Santa Barbara Amorfo (SBA). As nanopartículas de sílica, quando comparada com nanopartículas de outros materiais, apresentam papel dominante devido às suas características fundamentais, tais como, tamanho em geral de 5 a 1000 nm, propriedades ópticas únicas, elevada área superficial específica, baixa densidade, capacidade de adsorção e encapsulação, excelente biocompatibilidade e ausência de toxicidade (BITAR *et al.*, 2012; BIJU, 2014).

As nanopartículas classificadas como materiais do tipo SBA-16 estão representadas na Figura 3. A SBA-16 é sintetizada por meio de extensos blocos de óxido de polietileno, sob condições ácidas em temperatura ambiente. Além disso, a falta de interligação entre os canais permite poros individuais para servirem como reservatórios independentes para a impregnação de fármacos (SLOWING, 2008; GAO, 2009; MENG, 2010; HE, 2010; HE, 2011).

Figura 3 – Esquema da estrutura cristalina de nanopartículas do tipo SBA-16



Fonte: Sakamoto, 2000; Zhou, 2007.

A SBA-16 possui elevada área superficial ($400-1000 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$) e alta estabilidade térmica. A estrutura dos mesoporos é tridimensional, cúbica ordenada, obtida por remoção da fase orgânica. Com um formato esférico, apresenta estrutura de poros cúbica de corpo centrado, podendo ser descrita, de acordo com estudos de cristalografia, como um material com estrutura de corpo centrado e poros

correspondentes ao grupo espacial $1m^3$ em que, cada poro está conectado com oito vizinhos mais próximos (RASMUSSEN, 2010). A estrutura 3D confere a esses materiais aplicações variadas na catálise, na detecção e separação química e na adsorção (KRUK, 2003; SACON; MANIEZZO; RINALDI, 2018).

Outra característica vantajosa da SBA-16 é que ela pode ser regenerada quimicamente depois de esgotada. A regeneração de adsorventes para possível reutilização é um ponto importante no que diz respeito a aplicações práticas (WALCARIUS; MERCIER, 2010). A SBA-16 pode se regenerar por combustão sem perdas, devido à estabilidade de sua estrutura em até 850 °C (BUI; XOI, 2009).

Devido à sua alta porosidade, tamanho pequeno e superfície ativa, os nanoadsorventes de sílica mostram-se capazes de sequestrar os contaminantes com massas moleculares, hidrofobicidade e comportamentos variados. Assim, as nanopartículas de sílica mesoporosas são adsorventes promissores para remoção de produtos farmacêuticos, não apenas para águas superficiais, mas também para águas residuais de manufaturas industriais farmacêuticas, onde podem ser observadas concentrações de produtos farmacêuticos de alto nível (BUI; XOI, 2009).

Bui e Xoi (2009) estudaram em seu trabalho a remoção de cinco produtos farmacêuticos por meio da adsorção por sílica SBA-16: carbamazepina, ácido clofíbrico, diclofenaco, ibuprofeno e cetoprofeno. Altas taxas de remoção de fármacos individuais foram alcançadas e atingiram 85,2% para carbamazepina, 88,3% para diclofenaco, 93,0% para ibuprofeno, 94,3% para cetoprofeno e 49,0% para ácido clofíbrico.

A sílica mesoporosa também foi investigada por Kim *et al.* (2014) para remover doze compostos farmacêuticos de soluções aquosas, sendo eles: ioprometo, paracetamol, carbamazepina, estrona, atenolol, trimetoprima, ácido clofíbrico, sulfametoxazol, cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco e gemfibrozila. A maioria dos produtos farmacêuticos foi removida efetivamente (80–100%) e a sílica mesoporosa exibiu capacidade de adsorção altamente eficaz.

3.8 A área de estudo

Itabira é um município brasileiro do interior do estado de Minas Gerais, pertencente à região sudeste do país. Localiza-se a 19° 39' 57" Sul, 43° 12' 44" Oeste,

estando na região leste da capital do estado, distando desta cerca de 110 km. Está inserido no Quadrilátero Ferrífero, onde estão concentradas grandes reservas minerais, sendo a mineração de ferro a principal atividade econômica do município, enquanto a pecuária extensiva é a atividade que ocupa a maior parte de seu território (ITABIRA, 2014). Possui uma área de 1.253,704 km², com população estimada em 2019 de 120.060 pessoas (IBGE, 2020). Segundo Brasil (2019c), o índice de atendimento da população deste município com coleta de esgotos é de 80% e, 65%, quando considerado o índice de tratamento. O município está inserido na área de abrangência das Unidades de Planejamento e Gestão de Recursos Hídricos DO2 Piracicaba e DO3 Santo Antônio, que compõem a bacia do Rio Doce, como ilustra a Figura 4.

Figura 4 – Localização do município de Itabira no contexto da Bacia do rio Doce.



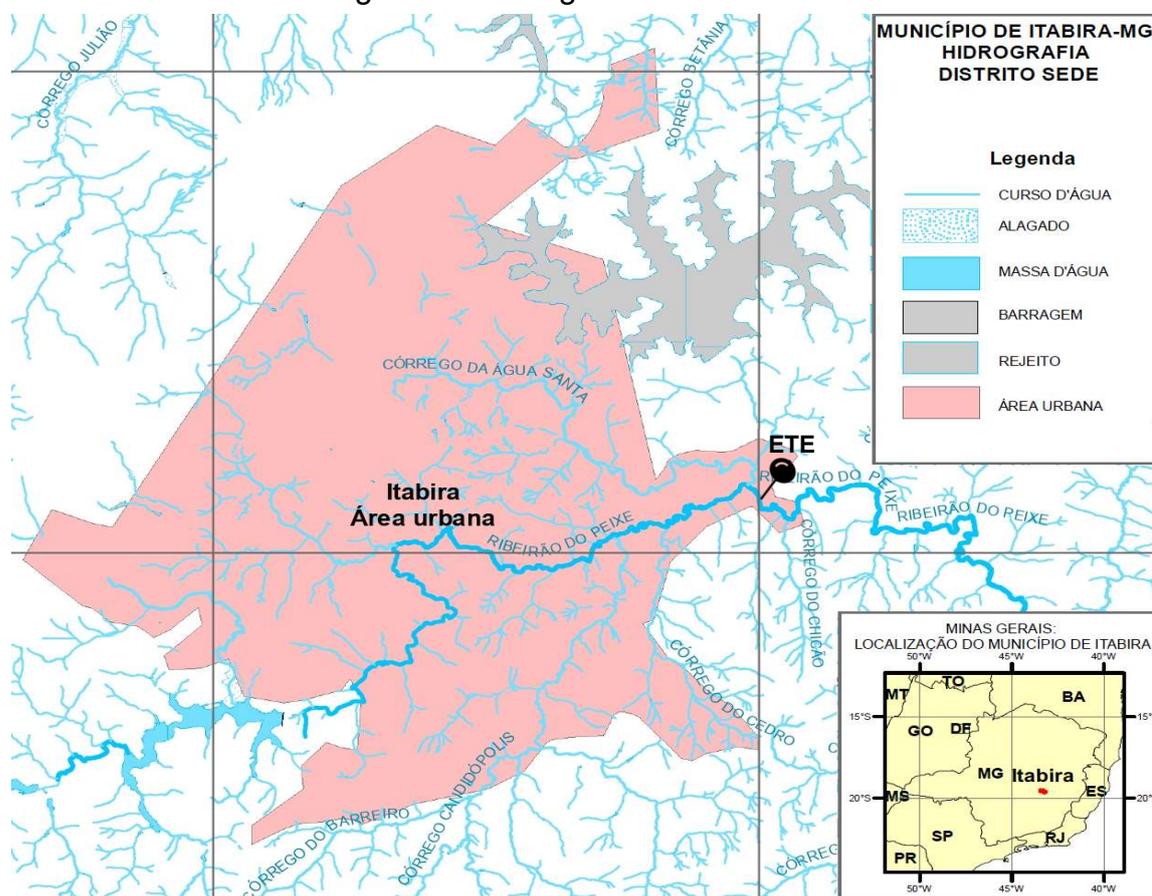
Fonte: IBGE, 2014

A cidade é cortada pelos Rios do Peixe e Santa Bárbara, afluentes do Rio Piracicaba, e pelo Rio Tanque, afluente do Rio Santo Antônio. A Figura 5 mostra a hidrografia do município de Itabira em que a delimitação em rosa apresenta a mancha da área urbana e em azul os principais cursos d'água, dentre eles o Córrego da Água Santa, Córrego do Barreiro, Córrego Candidópolis, Córrego do Cedro, Córrego do

Chicão, Córrego do Engenho, Córrego do Tambor e o Rio do Peixe, cuja sub-bacia é o objeto deste estudo, conforme mostra a Figura 6.

Logo após a confluência do Córregos Água Santa com o Rio do Peixe, existe uma ETE, que recebe contribuição referente aos esgotos domésticos, bem como contribuição industrial proveniente do Distrito Industrial. O corpo receptor do efluente tratado é proveniente do Rio do Peixe, que de acordo com a Deliberação Normativa COPAM nº 09, de 19 de abril de 1994 no ponto de lançamento é classificado como classe 2 (COPAM, 1994; ENGENCORPS, 2015).

Figura 5 – Hidrografia de Itabira - MG.



Fonte: Itabira, 2018

Figura 6 – Localização da sub-bacia do Rio de Peixe.



Fonte: Cardoso; Paula; Vieira, 2015.

O curso de água principal do Rio do Peixe percorre uma distância aproximada de 53 km desde sua nascente até sua confluência com o Rio Piracicaba, sendo 38 km dentro da área do município de Itabira. A área de drenagem, considerando sua foz como seção de referência, é de 405,790 km² em que está inserida a malha urbana e o distrito industrial do município (CARDOSO; PAULA; VIEIRA, 2014; ENGECORPS, 2015).

A cidade de Itabira tem o seu crescimento condicionado ao vale formado pelo Rio do Peixe. O córrego Candidópolis é um de seus afluentes e dele é captada a água para a sede municipal após tratamento convencional na ETA Pureza do Serviço Autônomo de Água e Esgoto (SAAE). Ressalta-se que a captação realizada no córrego é responsável por abastecer 55% da população urbana do município. A montante do ponto de captação, são lançados efluentes domésticos e industriais (ENGECORPS, 2015; SAAE 2020). Assim, é possível constatar que a ocupação desordenada vem poluindo o manancial, seja pela contribuição de sedimentos das áreas com solo exposto, pela presença da criação de animais, pelo lançamento de algumas residências e indústrias do esgoto *in natura* ou ainda pela descarga da drenagem pluvial urbana (pontos de macrodrenagem). Os fatores acima justificam uma atenção especial a esse recurso, tanto pela visão da saúde pública quanto pela visão ambiental.

4 METODOLOGIA

4.1 Amostragem

A etapa de amostragem é muito importante no processo de monitoramento e diagnóstico de um recurso hídrico, uma vez que o material coletado deve representar de forma fidedigna o local amostrado. Assim, a seleção dos pontos de amostragem e a escolha de técnicas adequadas de acondicionamento, coleta, preparação e preservação de amostras são primordiais para a confiabilidade e representatividade dos dados gerados (ANA, 2011).

Assim, foram escolhidos seis pontos de amostragem no Rio do Peixe, sendo três pontos a montante e outros três a jusante da ETE Laboreaux. Os pontos a montante foram escolhidos por estarem sujeitos à intensa degradação da qualidade das águas em função do despejo inadequado de esgoto sanitário residencial e industrial *in natura*; do aporte de substâncias provindas do sistema de drenagem urbano e de sedimentos de áreas com solo exposto; e pela presença de criação de animais, fatores ocasionados pela ocupação desordenada nas sub-bacias (ENGEORPS, 2015). Já os pontos a jusante foram escolhidos com intuito de avaliar a persistência dos fármacos ao longo do recurso hídrico e sua capacidade de depuração. As coordenadas desses pontos estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Coordenadas dos seis pontos de amostragem do Rio do Peixe.

Pontos		Latitude	Longitude	Distância da ETE (m)
A montante da ETE	M1	19° 38' 37" S	43° 10' 44" O	370
	M2	19° 38' 39" S	43° 10' 41" O	275
	M3	19° 38' 39" S	43° 10' 42" O	218
A jusante da ETE	J1	19° 38' 35" S	43° 09' 53" O	1187
	J2	19° 38' 34" S	43° 09' 54" O	1221
	J3	19° 38' 34" S	43° 09' 55" O	1244

Fonte: Da autora, 2019.

Na Figura 7 está detalhada uma fotografia aérea de parte do município de Itabira - MG onde há a intercessão as rodovias MG 129 e MGC 120. Neste trecho é possível observar o ramal da Estrada de Ferro Vitória a Minas que liga o município de Itabira a Nova Era, o Córrego Água Santa e Rio do Peixe. Os locais dos três pontos de coleta, denominados M1, M2 e M3, que estão a montante da ETE municipal, também estão marcados com percevejos amarelos. Os pontos se encontram após a confluência do córrego Candidópolis e Água Santa, que abrangem grande parte da mancha urbana de Itabira - MG.

Figura 7 – Imagem aérea de parte do município de Itabira - MG onde estão indicados os pontos de coleta de amostras de água denominados de M1, M2 e M3 que estão a montante da ETE municipal.



Fonte: Google Earth, 2019.

Na Figura 8 está disponível uma imagem aérea de outra região do município de Itabira - MG em que os três pontos de coletas a jusante da ETE, denominados J1, J2 e J3, estão detalhados por percevejos amarelos. Nela é possível observar a Ferrovia Itabira Nova Era, a MGC 120 e o Rio do Peixe. Os pontos estão localizados próximos à comunidade do Engenho na macrozona rural de Itabira.

Figura 8 – Imagem aérea de parte do município de Itabira - MG onde estão indicados os pontos de coleta de amostras de água denominados de J1, J2 e J3 que são a jusante da ETE municipal.



Fonte: Google Earth, 2019.

Segundo o Plano Diretor do Município de Itabira (ITABIRA, 2016), os pontos a montante estão localizados na macrozona urbana. Neste estudo, os pontos de coleta foram escolhidos por representarem locais onde a pressão urbana exercida na qualidade dos recursos hídricos dessa sub-bacia, é bastante alterada pelas atividades humanas. Além disso, nesses pontos, foi possível verificar a ausência de mata ciliar e a presença de áreas de pastagem. Observou-se ainda despejos de esgoto doméstico no recurso hídrico, constatado pela presença de odores característicos, além de espumas e materiais flutuantes.

Na Figura 9 está disponível uma fotografia na qual está detalhado o ponto de coleta M1. Nela é possível observar taludes em erosão, com desprendimento e arraste das partículas de solo. Apesar de ser um procedimento natural, a erosão encontra-se acelerada pelas atividades humanas, como a agricultura não conservacionista, a urbanização e o desmatamento. Além da erosão, é possível observar o assoreamento, com deposição de solo nas partes mais baixas do terreno, e dentro do Rio do Peixe.

Figura 9 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M1 que está a montante da ETE municipal.



Fonte: Da autora, 2019.

Na Figura 10 está disponível uma fotografia na qual está detalhado o ponto de coleta M2. Nela também é possível observar taludes em erosão e ausência de cobertura vegetal nativa, causada pela presença de áreas de pastagens. Na parte superior da figura é possível verificar uma ponte, trecho da MG 129.

Figura 10 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M2 que está a montante da ETE municipal



Fonte: Da autora, 2019.

Na Figura 11 está disponível uma fotografia que mostra o ponto de coleta M3, em que é possível observar acúmulo excessivo de material sedimentar no leito do Rio

do Peixe, causando o estreitamento de sua calha. Na parte superior da figura é possível verificar uma ponte, trecho da MG 129.

Figura 11 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado M3 que está a montante da ETE municipal

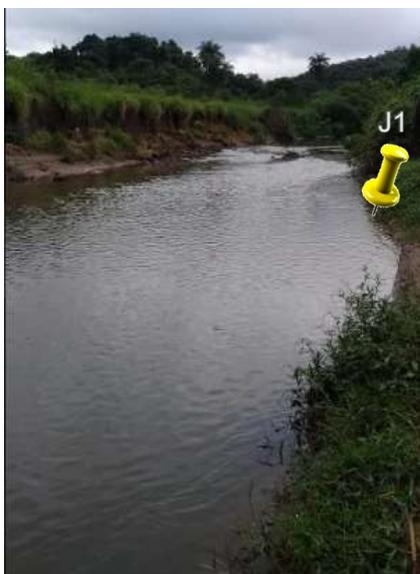


Fonte: Da autora, 2019.

As coletas de amostra de água nos pontos a jusante, ou seja, localizados após a ETE municipal, tiveram o propósito de mensurar a persistência dos fármacos ao longo do recurso hídrico e sua capacidade de depuração. Diferentemente dos pontos a montante, esses pontos estão localizados na macrozona rural de recuperação ambiental (ITABIRA, 2016), em que a mata ciliar encontra-se mais preservada que a montante, como mostrado nas Figuras 12, 13 e 14.

Na Figura 12 está disponível uma fotografia que indica o ponto de coleta J1, em que é possível observar erosão marginal, que contribui para o assoreamento do trecho (COGO; LEVIEN; SCHWARZ, 2020).

Figura 12 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J1 que está a jusante da ETE municipal



Fonte: Da autora, 2019.

Na Figura 13 está disponível uma fotografia que mostra o ponto de coleta J2, no qual é possível observar que em uma das margens a mata ciliar encontra-se mais preservada, o que contribui para maior conservação do ambiente, assim protegendo-a contra processos erosivos.

Figura 13 – Imagem de parte do Rio do Peixe onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J2 que está a jusante da ETE municipal



Fonte: Da autora, 2019.

Na Figura 14 está disponível uma fotografia que mostra o ponto de coleta J3, sendo possível observar que no local possui um acesso que é utilizado para dessedentação do gado, em que o solo apresenta-se compactado pelo pisoteio animal, vegetação removida e presença de processo erosivo e assoreamento.

Figura 14 – Imagem de parte do Rio onde está indicado o ponto de coleta de amostra de água denominado J3 que está a jusante da ETE municipal



Fonte: Da autora, 2019.

As técnicas adotadas para acondicionamento e coleta foram estabelecidas com base no Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras (ANA, 2011) e no trabalho de Oliveira (2017). Para acondicionamento das amostras, foram utilizados frascos de vidro âmbar, boca larga e tampa rosqueada, com capacidade para 250 mL de amostra, que para evitar contaminação, passaram antecipadamente por um processo de limpeza conforme descrito a seguir.

Todos os frascos e tampas foram lavados com o auxílio de solução de detergente alcalino 0,1% para a remoção dos resíduos e enxaguados com água corrente, por no mínimo cinco vezes. Para o enxague final, utilizou-se água ultrapura produzida em um purificador da marca Thermofisher Scientific, Waltham USA. Em seguida, os frascos, juntamente com suas tampas, foram secos em estufa com o bocal

protegido, a 100 °C por duas horas. Por fim, os frascos foram tampados e armazenados em local apropriado (ANA, 2011; OLIVEIRA, 2017).

Para coleta, optou-se pelos métodos: pontual (simples ou instantânea) e superficial. O método pontual é aquele coletado em uma única tomada de amostra, em um determinado instante, para a realização das determinações e ensaios. Adotou-se também a coleta de água do tipo superficial, que em função da profundidade, ocorre entre 0 e 30 centímetros da lâmina d'água (ANA, 2011).

Ao todo foram coletadas 18 amostras, três para cada ponto e cada uma delas foi coletada mergulhando-se o frasco de coleta, com a boca voltada contra a corrente no líquido a ser amostrado. Antes da coleta, todos os frascos foram ambientados com a água do próprio local. Durante todo o período de amostragem, foram utilizadas luvas nitrílicas para evitar a contaminação das amostras (ANA, 2011). Após a coleta, os frascos foram acondicionados em caixa de isopor com gelo e destinados ao Laboratório de Bioengenharia da Unifei, sendo armazenados em geladeira na temperatura de $4\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

Como etapa de preparação, as amostras foram submetidas à filtração a vácuo, com membranas de polietersulfona (PES) (Merck - São Paulo) para que as partículas visíveis e os sólidos pudessem ser extraídos, conforme metodologia adotada por Silva, Freitas e Silveira (2012). As membranas de tamanho de poros de 0,7 μm ; 0,45 μm e 0,22 μm foram empregadas na filtração, obtendo-se no final do processo amostras de água estéril. Por fim, as amostras preparadas foram armazenadas em refrigerador a $4\text{°C} \pm 2\text{°C}$ para sua preservação até que as análises quantitativas fossem realizadas.

4.1.1 Eventos de amostragem

Em função do volume de precipitação pluviométrica, a concentração dos POEs nos ambientes aquáticos podem variar significativamente. Períodos de estiagem favorecem o aumento da concentração desses compostos e, nos períodos de chuvosos, naturalmente ocorrerá a redução da concentração dos POEs em função do processo de diluição (AQUINO *et al.*, 2013).

Colaço (2013) identificou maiores concentrações do fármaco diclofenaco ao se analisar amostras de águas residuárias no período de inverno em Curitiba-PR. Este fato, segundo ele, pode ter sido ocasionado por se tratar de uma estação climática que apresenta um declínio de temperatura, de umidade e do índice pluviométrico, que acaba propiciando prejuízos na saúde humana e o aumento no consumo irracional de medicamentos.

Da mesma forma, Corrêa (2018) detectou maiores concentrações de paracetamol em amostras em período de baixo índice pluviométrico, coletadas próximo à cidade de Conselheiro Lafaiete-MG, cujo lançamento de esgoto sanitário encena como a maior fonte de contaminação ao Rio Maranhão. Entretanto, nesse mesmo estudo, a maior concentração do surfactante 4-nonilfenol foi detectada em período chuvoso, no Rio Maranhão a jusante do município de Congonhas-MG. Assim, o autor ressaltou que, diferentemente dos microcontaminantes orgânicos cujas maiores ocorrências predominaram nas campanhas do período de estiagem, os inorgânicos apresentaram concentrações mais altas nos períodos chuvosos. Afinal, os elementos inorgânicos tendem a estar em sedimentos ou em sólidos suspensos de forma adsorvida (BAIRD, 2002).

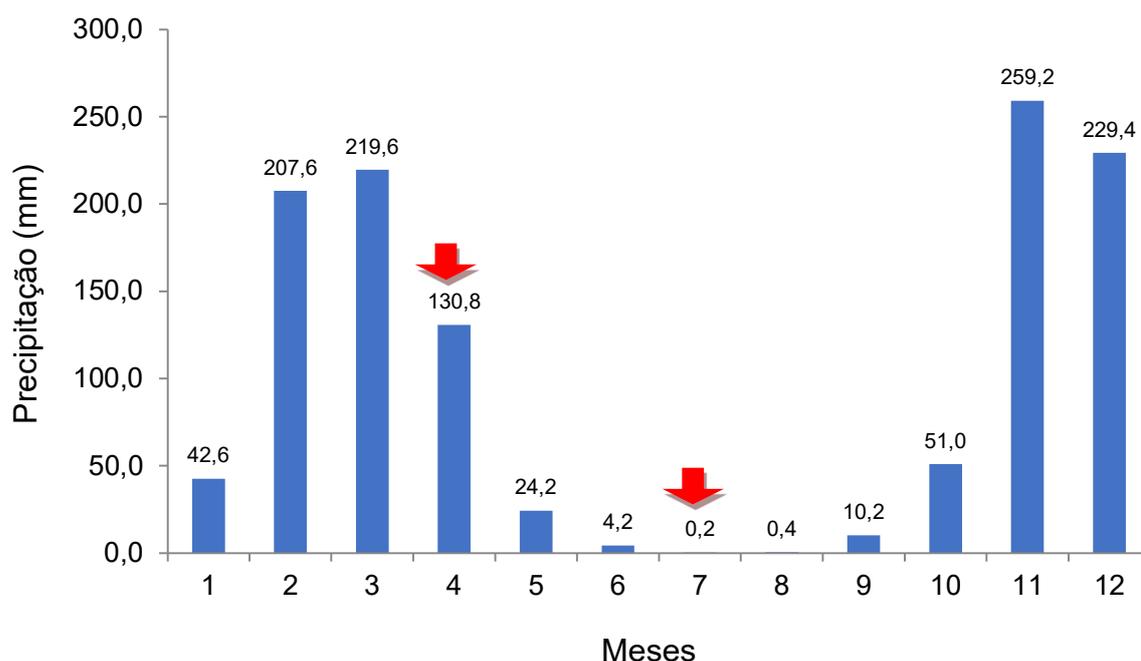
Stelato *et al.* (2016) também avaliaram a influência da pluviosidade na presença de diclofenaco e ibuprofeno em períodos de chuva e de estiagem. Nele, foi detectada a presença desses compostos em córregos de Presidente Prudente - SP e os maiores níveis de concentração foram detectados nos períodos chuvosos. Neste caso, estes valores possivelmente estão relacionados com a formação geológica do município que favorece a ocorrência de alagamentos e propicia o arraste de resíduos sólidos para as águas naturais. Além disso, verificou-se uma possível dessorção desses fármacos dos sedimentos do córrego.

Vieno e Sillanpää (2014) salientam que a capacidade de adsorção dos fármacos depende de fatores ambientais, como temperatura, força iônica, pH, dentre outros. Dessa forma, a maior ocorrência desses compostos no período chuvoso pode estar associada a mudanças em características ambientais que podem ter contribuído para dessorção, conforme estabelecido por Verlicchi, Al Aukidy e Zambello (2012).

Dessa forma, baseando-se em trabalhos semelhantes, as coletas das amostras foram realizadas em dois eventos distintos, o primeiro em abril de 2019 e o segundo

em julho de 2019, caracterizados por diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) dos índices pluviométricos que ocorreram no município de Itabira - MG no mesmo ano. Os dados detalhados sobre os índices de precipitação pluviométrica foram obtidos por meio do Centro Nacional de Monitoramento e Alertas de Desastres Naturais (Cemaden) e mostram que os meses de maior índice de precipitação pluviométrica foram os meses de fevereiro, março, abril, novembro e dezembro de 2019. Já o período de maior estiagem do ano de 2019, ocorreu nos meses de junho, julho e agosto, conforme mostra a Figura 15. Em 2019 a precipitação acumulada apresentou valor de 1.179,4 mm (CEMADEN, 2020).

Figura 15 – Índices pluviométricos que ocorreram no município de Itabira - MG no ano de 2019, em que os meses de destaque representam os eventos de coleta das amostras de água no Rio do Peixe.

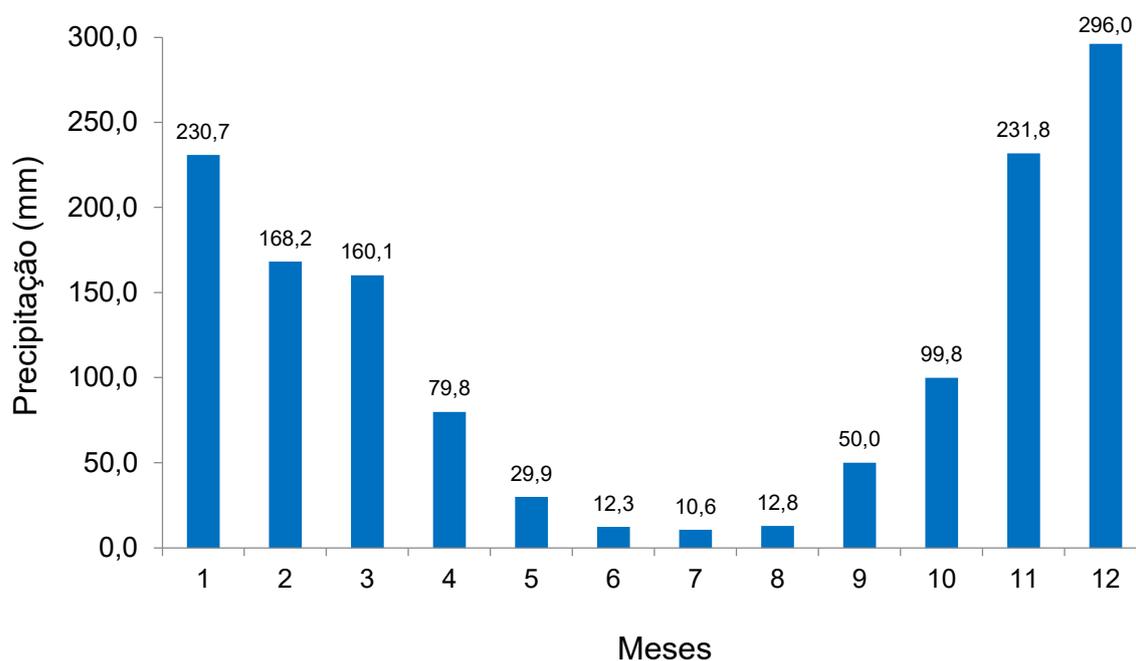


Fonte: Cemaden, 2020.

As médias climatológicas calculadas a partir de uma série de dados de 30 anos observados entre 1941 e 1992, conforme Figura 16, mostram que os meses de maior índice de precipitação pluviométrica historicamente são os meses de janeiro, fevereiro, março, abril, outubro, novembro e dezembro. Já o período de maior estiagem ocorre nos meses de junho, julho e agosto. Em média, a precipitação acumulada apresenta valores de 1.378,6 mm (BRASIL, 2019a).

Assim, comparando-se as médias climatológicas com os dados de 2019, é possível verificar que as precipitações acumuladas apresentam valores semelhantes. Entretanto, os meses de janeiro e novembro de 2019 foram atípicos, o primeiro com precipitação abaixo da média histórica e o segundo com a maior precipitação anual.

Figura 16 – Índices pluviométricos médios calculadas a partir de uma série de dados de 30 anos observados entre 1941 e 1992



Fonte: Brasil, 2019a.

A quantidade de chuvas abaixo da média histórica, observada no mês de janeiro de 2019, ocorreu graças a um bloqueio atmosférico que se estabeleceu entre o Oceano Atlântico e o Centro-Leste do Brasil, tendo impacto direto sobre as condições do tempo na Região Sudeste, assim dificultando a ocorrência de chuvas. Já no mês de novembro, o excesso hídrico foi causado pela presença contínua de nebulosidade sobre esta região em função da Zona de Convergência do Atlântico Sul (ZCAS) que atuou entre os dias 15 e 19 de novembro (BRASIL, 2019a).

4.2 Caracterização do consumo de fármacos objetos do estudo no município de Itabira - MG

Os serviços farmacêuticos no Sistema Único de Saúde (SUS) têm a finalidade de propiciar o acesso qualificado aos medicamentos essenciais disponibilizados pela rede pública a seus usuários. O acesso a medicamentos ocorre em diversos pontos da rede de serviços de saúde, e a dispensação se dá prioritariamente no âmbito ambulatorial da rede, seja básica ou especializada. A dispensação de medicamentos pelo SUS é um procedimento documentado mediante sistema informatizado e inclui informações sobre o usuário e a farmacoterapia. Esses dados auxiliam no acompanhamento do serviço de dispensação além de ser subsídio de intervenções (BRASIL, 2009). Assim, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Itabira foram levantados dados de dispensação dos medicamentos cetoprofeno, losartana e ciprofloxacino pela rede pública municipal, do período de janeiro a dezembro de 2019. Foram utilizados neste trabalho o número de unidades dispensadas no ano de 2019 e as dosagens dos fármacos.

Os três fármacos foram escolhidos por serem integrantes de medicamentos de uso comum na prática clínica e pela disponibilidade de padrões farmacêuticos (padrões primários da Farmacopeia Americana - USP).

4.3 Desenvolvimento de metodologias e análises quantitativas

4.3.1 Gráficos de calibração dos fármacos

A determinação quantitativa dos fármacos foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência. Foi utilizado um sistema cromatográfico VWR Hitachi, modelo 903-0355, composto por uma bomba quaternária com purga manual 5160, auto injetor 5260, forno coluna 5310 e detector de arranjo de diodos 5430 conectado a um computador. Todos os cálculos relativos à análise quantitativa foram realizados com padronização externa pela medição da área do pico que foram integrados automaticamente usando o software Chromaster System Manager na versão 1.1.

Os padrões farmacêuticos (padrões primários da Farmacopeia Americana - USP) foram gentilmente fornecidos pela Faculdade de Farmácia da UFMG e a quantificação dos compostos foi realizada por meio da construção de gráficos de calibração, segundo a recomendação da Resolução RDC n° 166 de 24 de julho de

2017 (BRASIL, 2017a) e os procedimentos foram realizados em triplicata. Os gráficos de calibração foram elaborados a partir de amostras de soluções de trabalho contendo o fármaco em diferentes concentrações. Foi construída, projetando-se no eixo das abcissas as concentrações do fármaco em $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e no eixo das ordenadas as relações de áreas obtidas entre os picos de concentração obtidos a partir da diluição da solução padrão. Os gráficos de calibração foram montados de acordo com o estabelecido por Brasil (2017a), tendo como critério mínimo aceitável o coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,99, trabalhando-se com cinco concentrações diferentes e com análises de regressão linear para a obtenção da equação da reta, usada para quantificação dos compostos. A pureza dos picos foi determinada por meio de análise espectral das amostras conduzidas por detector DAD e calculada automaticamente pelo software Chromaster System Manager Versão 1.1.

4.3.1.1 Gráfico de calibração do cetoprofeno

As condições experimentais para a construção do gráfico de calibração e análises do cetoprofeno foram baseadas na metodologia desenvolvida e validada por Allegrini *et al.* (2009), com algumas modificações. As seguintes condições cromatográficas foram empregadas: coluna C-18-Purospher® (100 mm x 4,6 mm; 5 μm , Merck, São Paulo, Brasil); fase móvel constituída de acetonitrila (CRQ, São Paulo, Brasil), tampão fosfato salino-PBS (pH 3,5) e ácido ortofosfórico (Synth, São Paulo, Brasil) na razão de 40:59:1; volume de injeção de 90 μL ; fluxo da fase móvel de 5 mL.min^{-1} ; temperatura do forno de coluna igual a 25°C; comprimento de onda de detecção de 254 nm; eluição isocrática; temperatura do porta amostras igual a 10°C.

Para a construção do gráfico analítico, inicialmente, preparou-se a solução mãe (solução padrão fármaco – farmacopeia americana – USP) pela diluição de 2 mg de cetoprofeno em 5 mL da fase móvel. A partir da solução mãe, por diluição, foram obtidos os padrões nas concentrações de 10; 20; 30; 40; 50; 80; 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (n=5). A partir do gráfico analítico, calculou-se o coeficiente de determinação (R^2).

4.3.1.2 Gráfico de calibração da losartana

As condições experimentais para a construção do gráfico de calibração e análises da losartana foram baseadas na metodologia desenvolvida e validada por Maio, Dias e Bergold (2005), com algumas modificações. As seguintes condições cromatográficas foram empregadas: coluna C-18-Purospher® (100 mm x 4,6 mm; 5 µm, Merck, São Paulo, Brasil); fase móvel constituída de acetonitrila (CRQ, São Paulo, Brasil) e trietilamina padrão PA (Sigma Aldrich, St. Louis, EUA) na razão de 60:40; volume de injeção de 20µL; fluxo da fase móvel de 1mL.min.⁻¹; temperatura do forno de coluna igual a 20°C; comprimento de onda de detecção de 225 nm; eluição isocrática; temperatura do porta amostras igual a 10°C.

Para a construção do gráfico analítico, inicialmente, preparou-se a solução mãe (solução padrão fármaco – farmacopeia americana – USP) pela diluição de 2 mg de losartana em 5 mL da fase móvel. A partir da solução mãe, por diluição, foram obtidos os padrões nas concentrações de 5; 10; 20; 30; 40; 50 µg.ml⁻¹ (n=5). A partir do gráfico analítico, calculou-se o coeficiente de determinação (R²).

4.3.1.3 Gráfico de calibração do ciprofloxacino

As condições experimentais para a construção do gráfico de calibração e análises da losartana foram baseadas na metodologia desenvolvida e validada por Kassab *et al.* (2005), com algumas modificações. As seguintes condições cromatográficas foram empregadas: coluna C-18-Purospher® (100 mm x 4,6 mm; 5 µm, Merck, São Paulo, Brasil); fase móvel constituída de água destilada, acetonitrila (CRQ, São Paulo, Brasil) e trietilamina padrão PA (Sigma Aldrich, St. Louis, EUA) na razão de 80:20:0,3; volume de injeção de 20µL; fluxo da fase móvel de 1mL.min.⁻¹; temperatura do forno de coluna igual a 24°C; comprimento de onda de detecção de 279 nm; eluição isocrática; temperatura do porta amostras igual a 10°C.

Para a construção do gráfico analítico, inicialmente, preparou-se a solução mãe (solução padrão fármaco – farmacopeia americana – USP) pela diluição de 2 mg de ciprofloxacino em 5 mL da fase móvel. A partir da solução mãe, por diluição, foram

obtidos os padrões nas concentrações de 4; 8; 12; 16; 20 e 24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=5$). A partir do gráfico analítico, calculou-se o coeficiente de determinação (R^2).

4.4 Síntese e caracterização de nanopartículas de sílica mesoporosa SBA-16

As nanopartículas de sílica foram preparadas seguindo o método desenvolvido por Gobin (2006), com modificações. Assim, 3,0 g Pluronic F-127 (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil) foi dissolvido em uma mistura de 144 mL de água destilada e 13,98 mL de ácido de HCl (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil) 38%, e mantida sob agitação, a temperatura de 30 °C, durante 30 minutos para garantir uma homogeneização completa. Em seguida, 11 mL de uma mistura de F127 e Butanol (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil) 1:3 (v/v) foram adicionados à mistura reacional. Após uma hora de agitação dessa mistura, 15,3 mL de tetraetilortossilicato (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil) foram adicionados lentamente durante três horas para garantir a formação de micelas no menor tamanho possível. A solução obtida foi mantida em refluxo por 24 horas a 100 °C. Em seguida, foi lavada com água, filtrada e seca a 40 °C em estufa por cinco horas. O sólido obtido foi calcinado em mufla (VitchLab 2189, São Paulo, Brasil) a 550 °C por seis horas sob atmosfera de nitrogênio com uma taxa de aquecimento de 5 °C por minuto.

A técnica de adsorção e dessorção gasosa (BET) foi utilizada para determinar a área total da superfície e o tamanho médio dos poros de amostras. Para tanto, cerca de 100 mg de material foi preparado e conduzido usando o equipamento Quantachrome NOVA 1000e. Os parâmetros utilizados serão 77,3K como temperatura do banho e 284 minutos o tempo de análise.

A técnica de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) foi utilizada para se obter imagens do material desejado e fazer estudo da estrutura dos poros. Os ensaios foram realizados no Centro de Microscopia da UFMG e as imagens foram adquiridas usando um microscópio Tecnai G2 12 (Spirit Biotwin FEI Company, Tóquio, Japão), com um potencial de aceleração de 200 kV. As amostras foram dispersas usando água deionizada e sonificadas por 5 minutos, usando banho de ultrassom. Em seguida, a dispersão obtida foi acondicionada em grades de cobre revestidas com

carbono de 200 malhas. As análises de MET foram realizados 24 horas após a preparação da amostra, assim permitindo a secagem completa da amostra.

4.5 Estudo da capacidade adsorvedora de fármacos das nanopartículas

O experimento foi planejado para investigar a capacidade de adsorção dos fármacos presentes nas amostras pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16. Assim, neste estudo, amostras de SBA-16 de 50 mg foram dispersas com 1 mL de amostras aquosas contendo fármaco. Para esse experimento, foram escolhidas amostras dos pontos de interesse do Rio do Peixe que revelaram maior concentração dos fármacos estudados, considerando-se os dois eventos de amostragem.

As amostras foram acondicionadas em tubos do tipo Eppendorf e incubadas à temperatura ambiente em agitador orbital *shaker*, com rotação constante de 125 rpm. Após 4, 12 e 24 horas as amostras foram analisadas quantitativamente pela técnica de CLAE, seguindo os respectivos métodos descritos nas seções 5.3.1, 5.3.2 e 5.3.3. Os experimentos foram realizados em triplicatas e os resultados foram expressos como a média seguida do desvio padrão.

4.6 Análise estatística

Para todas as análises uma replicata mínima de $n=3$ foi empregada. Análises de variância (ANOVA) ou teste t de *student* (*T-Test*) quando aplicáveis foram utilizados e as diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (intervalo de confiança mínimo de 95 %). As análises foram realizadas pelo software GraphPad Prism, versão 5.0 (GraphPad Software Inc., CA, USA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo do consumo de fármacos no município de Itabira - MG

Conforme mencionado, os dados de consumo dos quatro fármacos escolhidos para este trabalho, nos meses de janeiro a dezembro de 2019, foram obtidos por meio da Secretaria Municipal de Saúde Itabira (ITABIRA, 2019). Esses dados encontram-se ilustrados na Tabela 3 e se referem aos dados de dispensação desses pela rede pública municipal.

Tabela 3 – Consumo médio de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana nos meses de janeiro a dezembro de 2019 no município de Itabira – MG.

Fármaco	Consumo médio mensal
Cetoprofeno 50 mg.mL ⁻¹	80 unidades injetáveis de 2 mL
Ciprofloxacino 500 mg	5.000 comprimidos
Losartana 50 mg	240.000 comprimidos
Losartana 25 mg	21.000 comprimidos

Fonte: Itabira, 2019.

Dentre os fármacos escolhidos, a losartana foi o que apresentou maior consumo. Esse medicamento é indicado para o tratamento de hipertensão, que afeta pelo menos um a cada quatro adultos no país, conforme dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019b). Dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (BRASIL, 2019d) mostram que a parcela da sociedade mais afetada é formada por idosos com idade acima de 65 anos e na faixa etária de 55 a 64 anos.

O segundo medicamento de maior consumo é o ciprofloxacino que é um antibiótico de largo espectro, indicado para o tratamento de infecções do trato respiratório, dos ouvidos, dos olhos, dos rins, dentre outras. Por fim, tem-se o cetoprofeno que é um fármaco que possui atividades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central (ANVISA, 2019).

Após a administração, parte desses compostos será degradada e absorvida pelo organismo e outra parte será excretada de forma inalterada ou de metabolito pelas fezes ou urina, onde serão encaminhadas para as águas residuárias e como consequência atingirão os recursos hídricos (BOUND; VOULVOULIS, 2015). Estima-

se que 75% a 90% da dose administrada de cetoprofeno é eliminada na urina e 1% a 8% nas fezes. O ciprofloxacino por sua vez é excretado de forma inalterada pela urina (30 a 45%), na forma de metabólitos (15%) e pelas fezes (20 a 35%). Por fim, aproximadamente 35% da radioatividade da losartana é recuperada na urina e 58% nas fezes (ANVISA, 2019).

Considerando o consumo médio mensal de medicamentos, conforme Tabela 3 (Itabira, 2019) e a porcentagem de fármacos excretada na forma inalterada pela urina e fezes após consumo (ANVISA, 2019), estima-se que os pacientes do SUS contribuíram com o lançamento mensal de aproximadamente 0,007 kg de cetoprofeno, 2 kg de ciprofloxacino e 11,6 kg de losartana nos esgotos domésticos e, como consequência, a contaminação dos recursos hídricos locais (ITABIRA, 2019; ANVISA, 2019). O detalhamento da estimativa está disponível no Quadro 2.

Quadro 2 – Consumo e excreção médios dos fármacos estudados em Itabira - MG

Fármaco	Dosagem	Consumo médio mensal (a)	Excreção inalterada (b)	Dosagem mensal excretada (a x b)
Cetoprofeno	50 mg.mL ⁻¹	60 unidades injetáveis de 2 mL	75 a 90% urina e 1 a 8 % fezes	6.960 mg (~0,007 kg)
Ciprofloxacino	500 mg	5.000 comprimidos	30 a 45% urina, 15% metabólitos e 20 a 35% fezes	2.000.000 mg (~2 kg)
Losartana	50 mg	240.000 comprimidos	35% urina e 58% fezes	11.160.000 mg (~11,1 kg)
	25 mg	21.000 comprimidos		488.250 mg (~0,49 kg)

Fonte: Itabira, 2019; ANVISA, 2019; Da autora, 2019.

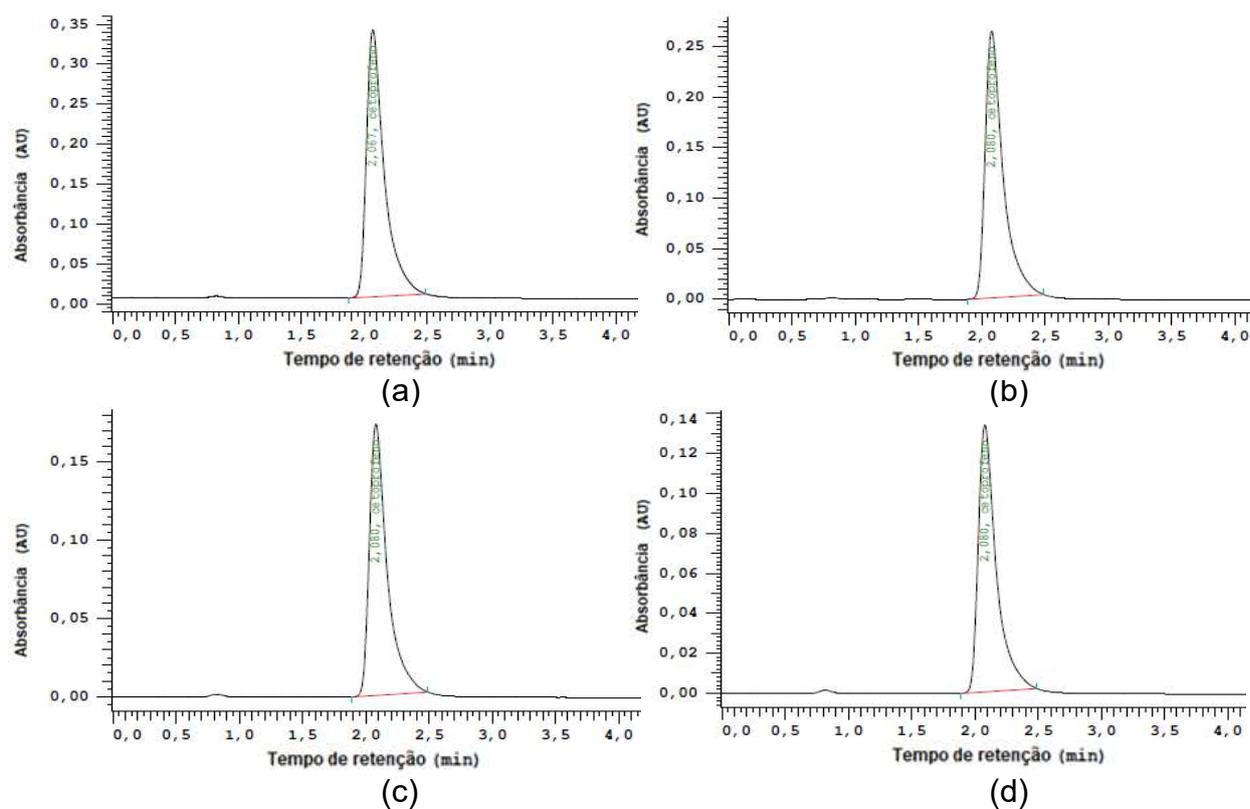
5.3 Análise das amostras de água

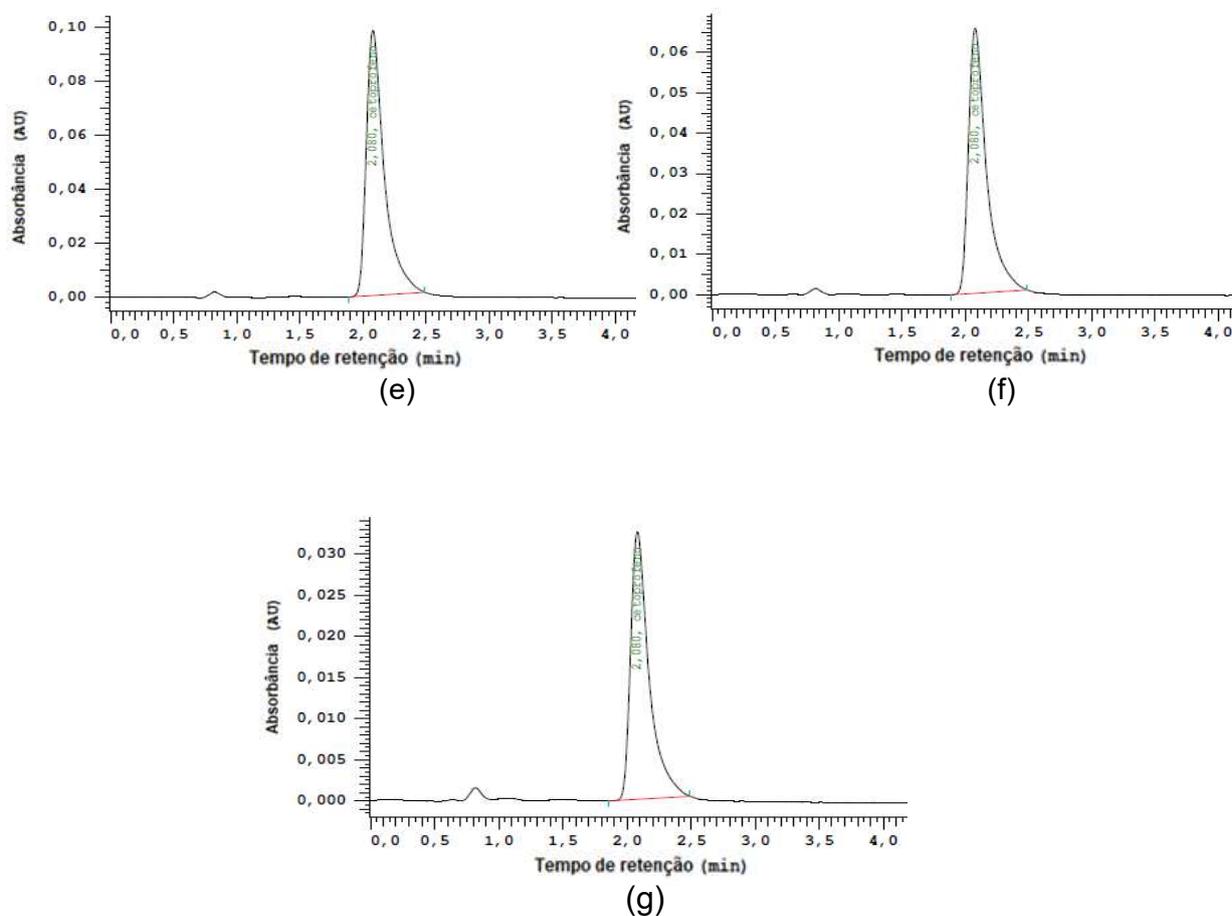
Através das metodologias descritas no item 4.2.1, os gráficos de calibração do cetoprofeno, do ciprofloxacino e da losartana foram construídas. A partir destes gráficos, obteve-se os dados analíticos que foram utilizados para a quantificação desses compostos nos recursos hídricos. Foram analisadas as amostras de águas superficiais coletadas no Rio do Peixe em abril e julho de 2019.

5.3.1 Doseamento cetoprofeno

Na Figura 15 estão disponíveis os cromatogramas obtidos para os padrões de diferentes concentrações de cetoprofeno caracterizadas por (a) 100,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (b) 80,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (c) 50,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (d) 40,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (e) 30,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (f) 20,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (g) 10,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Em todas as amostras houve a manutenção do tempo de retenção de 2,06 minutos. Observa-se que os picos de absorbância são praticamente simétricos, apresentando grau de pureza mínima de 99,99%. Observa-se que nas diferentes amostras, ocorre importante redução da absorbância (unidades arbitrárias UI) à medida que amostras com menor concentração são analisadas.

Figura 15 – Cromatogramas das soluções padrão de calibração do cetoprofeno



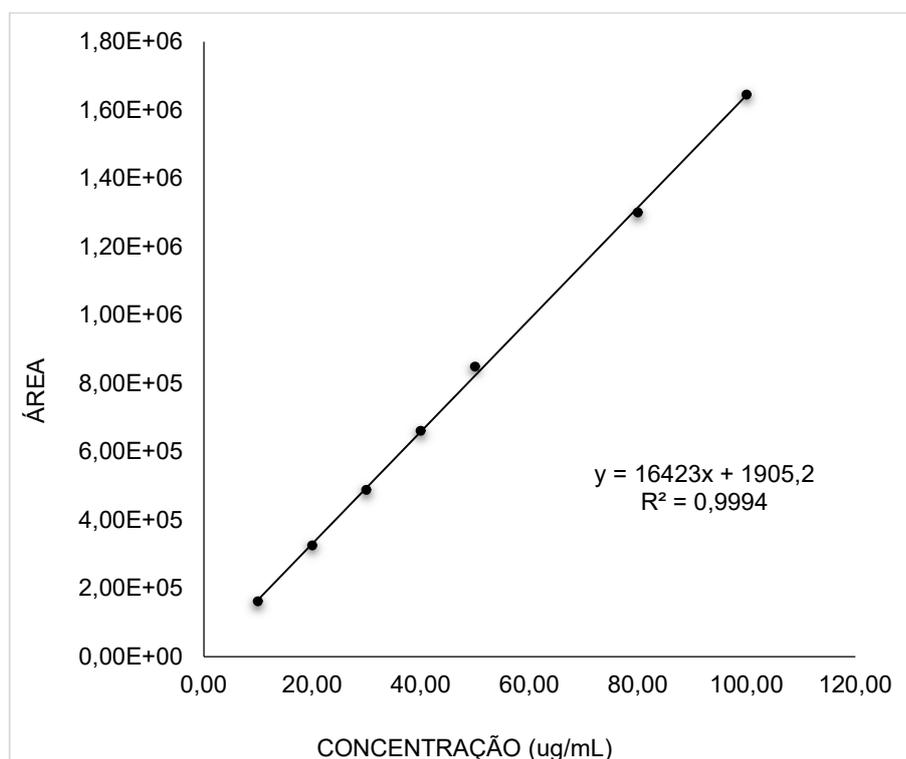


Legenda: (a) 100,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (b) 80,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (c) 50,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (d) 40,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (e) 30,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (f) 20,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (g) 10,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Fonte: Da autora, 2019.

A partir dos cromatogramas obtidos e do cálculo das áreas sob as curvas foi possível obter o gráfico analítico do cetoprofeno contendo sete pontos, com faixa de concentração compreendida entre 10 e 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (Figura 16).

Figura 16 – Gráfico de calibração do cetoprofeno contendo sete pontos, com faixa de concentração compreendida entre 10 e 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

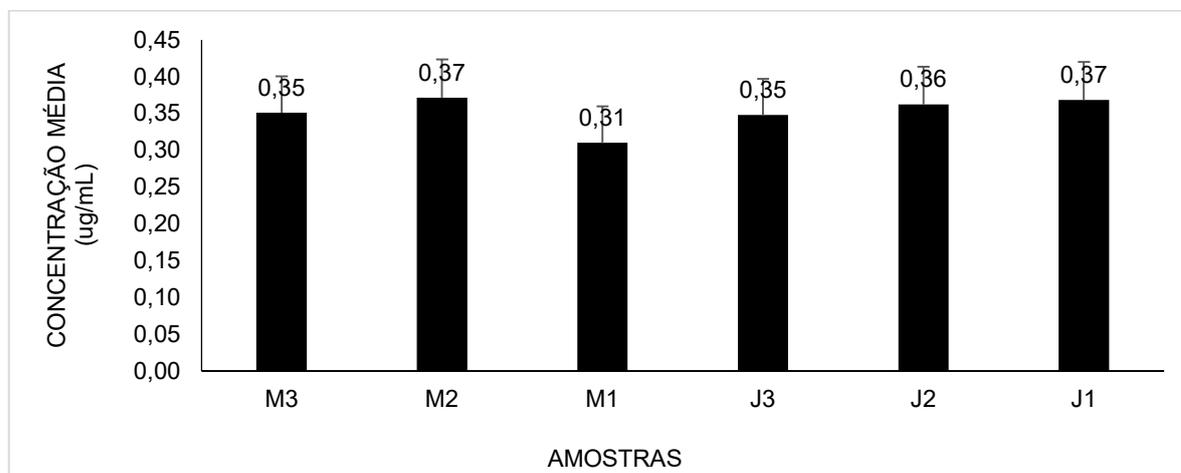


Fonte: Da autora, 2019.

Em relação ao método desenvolvido localmente, pode-se observar que o tempo de retenção do fármaco ficou em torno de 2,06 minutos e o coeficiente de determinação igual a 0,9994. Valores próximos a 1,0 do R^2 demonstram excelente linearidade para a metodologia adaptada (BRASIL, 2017).

Posteriormente, as amostras de água foram analisadas vislumbrando a detecção do cetoprofeno nas diferentes amostras obtidas. Nas amostras coletadas no mês de abril de 2019, a faixa de concentração do fármaco atingiu valores médios entre $0,31 \pm 0,05$ a $0,37 \pm 0,05$ $\text{ug} \cdot \text{mL}^{-1}$ nos pontos de coleta M1, M2, M3, J3, J2, J1 (Gráfico 1). A análise estatística (ANOVA - *one way*) revelou que não há diferença estatisticamente significativa entre os pontos de coleta.

Gráfico 1 – Teores de cetoprofeno nas amostras coletadas no Rio do Peixe a montante e a jusante da ETE no mês de abril de 2019



Fonte: Da autora, 2019.

A detecção do fármaco ocorreu em todos os pontos a montante e a jusante da ETE, o que mostra que este não houve degradação ao longo do percurso. Nas amostras de água do mês de julho de 2019, analisadas para detecção dos resíduos de cetoprofeno, o fármaco não foi identificado.

Segundo Aquino *et al.* (2013), a presença ou ausência de fármacos nos recursos hídricos está relacionada com as características químicas dos fármacos e pelas configurações dos sistemas de tratamento, seja pela forma em que encontra (conjugados ou não) ou adsorvido aos sólidos suspensos, do que correlacionado à sazonalidade.

Dentre as características químicas, estão os coeficientes de partição (K_{ow}), adsorção (K_{ad}) e biodegradação (K_{bio}), que podem influenciar na maior degradabilidade dos fármacos em esgoto doméstico e, assim, apresentar uma concentração final maior ou menor no efluente. Acredita-se que essas características podem amortecer/mascarar as diferenças entre o consumo e a sazonalidade climática (LOPES, 2014).

A ocorrência de baixos índices pluviométricos no mês de julho possivelmente implicou na redução da vazão do Rio do Peixe e conseqüentemente na altura da lâmina d'água. A redução da lâmina acarreta o aumento da proporção da coluna d'água com presença de radiação, que pode intervir de forma significativa na degradação dos poluentes (CAVALCANTE, 2017).

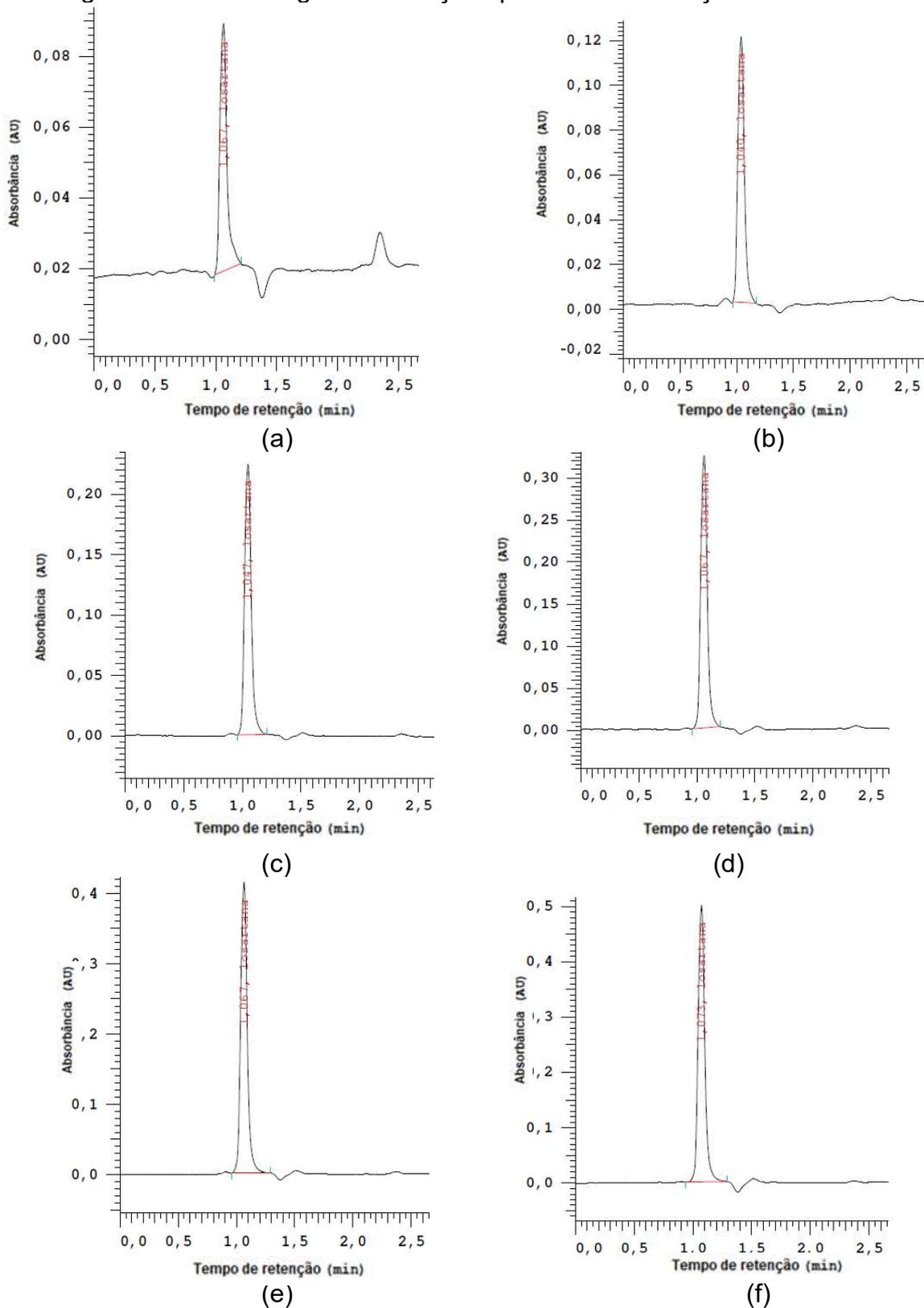
Kim *et al.* (2009) constataram que o cetoprofeno submetido à radiação UV foi degradado rapidamente. Ao avaliar a estrutura química da molécula em questão, observa-se que as substâncias que apresentam insaturações em seus anéis, como o cetoprofeno, são degradadas com maior eficiência do que aquelas que apresentam ligações saturadas em seus anéis. Isto indica que a fotólise atua, principalmente, nas ligações insaturadas dos anéis aromáticos, dos fármacos (BOSCO, 2012).

Estudos realizados por outros pesquisadores mostraram que é possível verificar a presença do cetoprofeno no rio Taff e no rio Ely no Reino Unido, com valores máximos de $14,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $12,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivamente (KASPRZYK-HORDERN, DINSDALE, GUWY; 2008). Migowska *et al.* (2012) o identificaram no rio Wierzyca, na Polônia, com concentração máxima de $25,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$. No Brasil, o cetoprofeno também foi detectado em amostras do Rio Iguaçu no Paraná, estando presente em concentrações variando de $90 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $2.540 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (IDE, 2014).

5.3.2 Doseamento losartana

Na Figura 17 estão disponíveis os cromatogramas obtidos para os padrões de diferentes concentrações da losartana caracterizadas por (a) $5,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (b) $10,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (c) $20,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (d) $30,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (e) $40,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (f) $50,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Em todas as amostras houve a manutenção do tempo de retenção de 1,07 minutos. Observa-se que os picos de absorbância são praticamente simétricos, apresentando grau de pureza mínima de 99,99%. Observa-se que nas diferentes amostras, ocorre importante redução da absorbância (unidades arbitrárias UI) à medida que amostras com menor concentração são analisadas.

Figura 17 – Cromatogramas soluções padrão de calibração da losartana

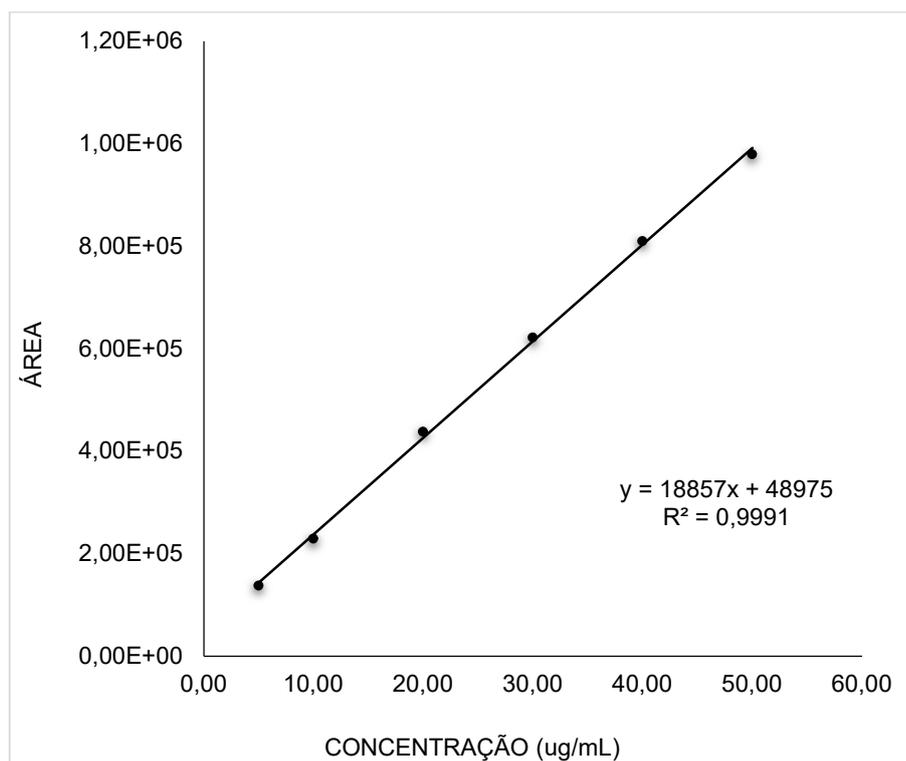


Legenda: (a) 5,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (b) 10,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (c) 20,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (d) 30,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (e) 40,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; (f) 50,00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

Fonte: Da autora, 2019.

A partir dos cromatogramas obtidos e do cálculo das áreas sob as curvas, foi possível obter o gráfico analítico da losartana contendo seis pontos, com faixa de concentração compreendida entre 5 e 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Figura 18).

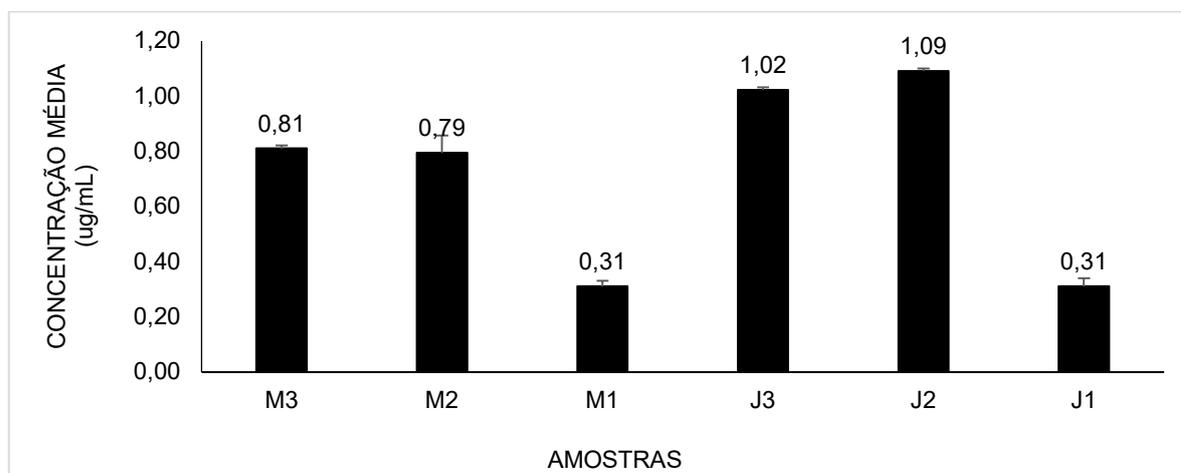
Figura 18 – Gráfico de calibração da losartana



Fonte: Da autora, 2019.

Para as amostras coletadas em abril de 2019, observou-se que a concentração da losartana variou de $0,31 \pm 0,02$ a $1,09 \pm 0,01 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Doseamento losartana amostras abril de 2019



Fonte: Da autora, 2019.

O Gráfico 2 mostra ainda que a losartana foi identificada em todos os pontos a montante e a jusante da ETE. Nos dois últimos observa-se que houve um incremento na concentração média. Nas amostras de água do mês de julho de 2019, analisadas para detecção dos resíduos de losartana, o fármaco não foi identificado.

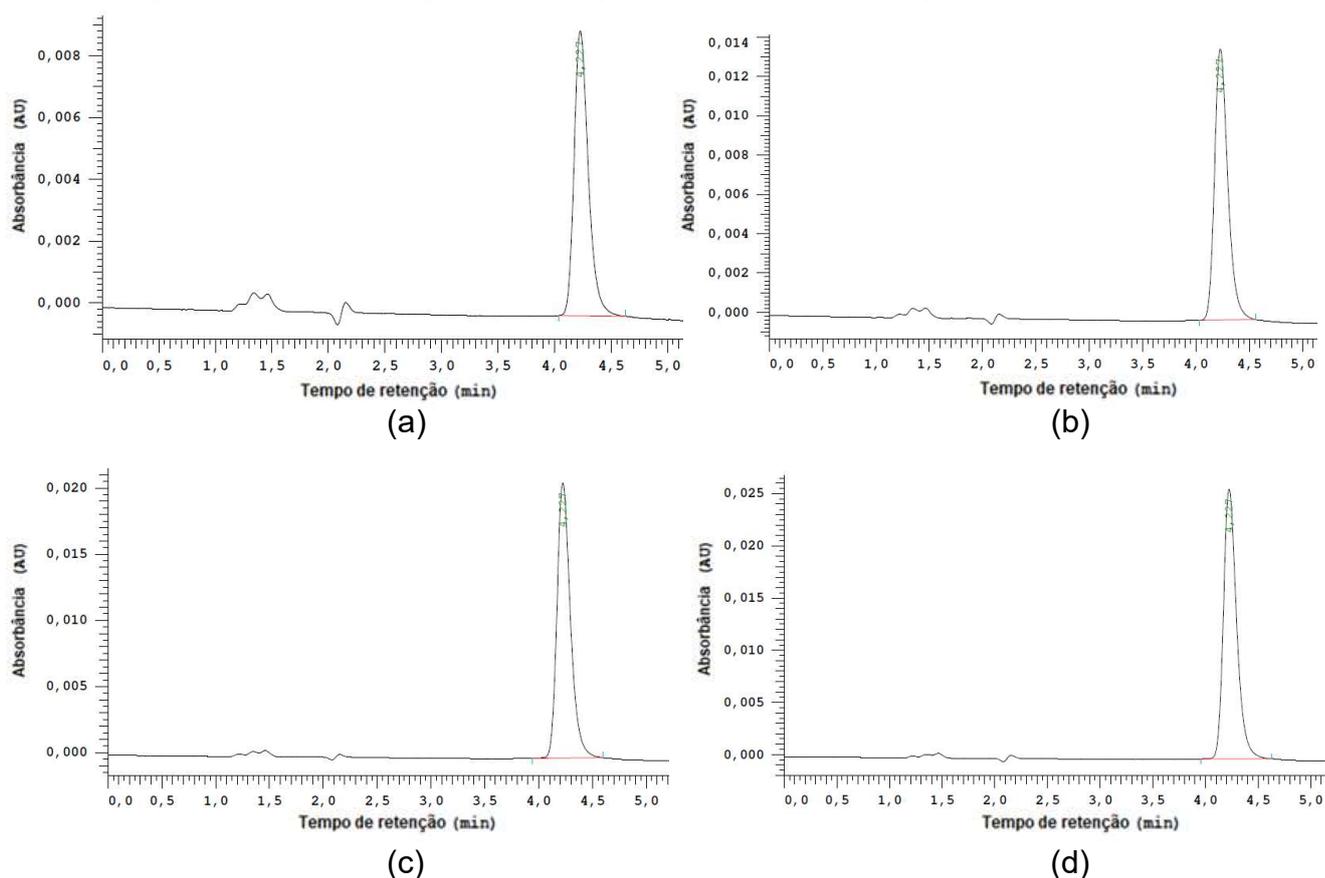
A ocorrência de baixos índices pluviométricos no mês de julho possivelmente implicou na redução da altura da lâmina d'água do Rio do Peixe em decorrência da menor vazão. Essa redução ocasiona o aumento da radiação UV, que pode intervir de forma significativa na degradação dos poluentes (CAVALCANTE, 2017). Starling *et al.* (2018) constataram que para a losartana a degradação usando radiação UV foi de cerca de 48%.

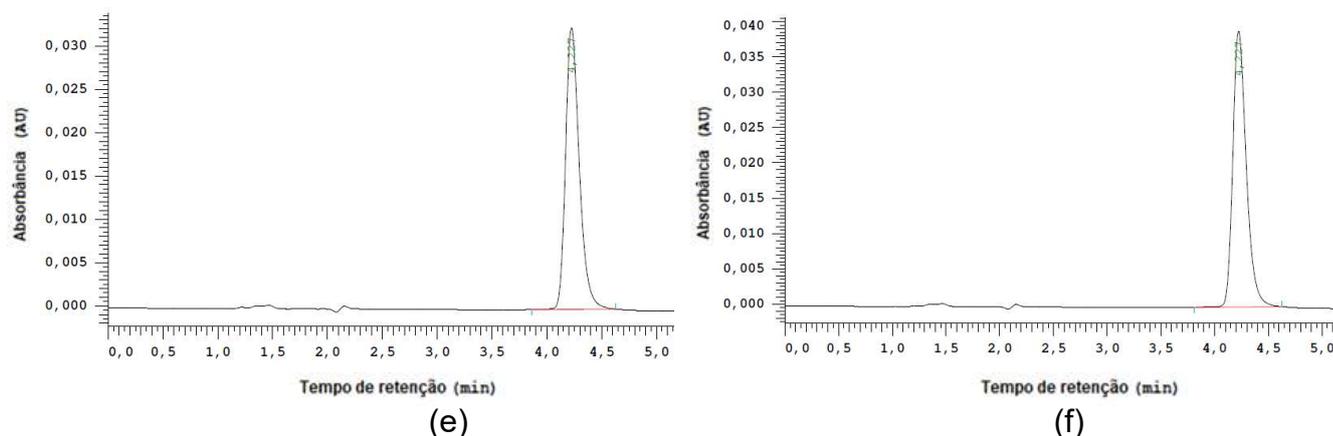
Pereira *et al.* (2016) também detectaram e quantificaram a losartana na Baía de Todos os Santos (RJ) em concentrações variando entre de 0,012 a 0,032 $\mu\text{g/L}^{-1}$. Azuma *et al.* (2018) identificou a presença do fármaco na ordem de 0,01 $\mu\text{g/L}^{-1}$ no Japão. Concentrações abaixo das observadas neste trabalho podem estar relacionadas à taxa de consumo do fármaco pela população e conseqüentemente, de excreção, bem como ao grau de diluição desse contaminante nos corpos hídricos receptores.

5.3.3 Doseamento ciprofloxacino

Na Figura 19 estão disponíveis os cromatogramas obtidos para os padrões de diferentes concentrações da losartana caracterizadas por (a) $4,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (b) $8,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (c) $12,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (d) $16,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (e) $20,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$; (f) $24,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Em todas as amostras houve a manutenção do tempo de retenção de 4,23 minutos. Observa-se que os picos de absorbância são praticamente simétricos, apresentando grau de pureza mínima de 99,99%. Observa-se que nas diferentes amostras, ocorre importante redução da absorbância (unidades arbitrárias UI) à medida que amostras com menor concentração são analisadas.

Figura 19 – Cromatogramas soluções padrão de calibração do ciprofloxacino



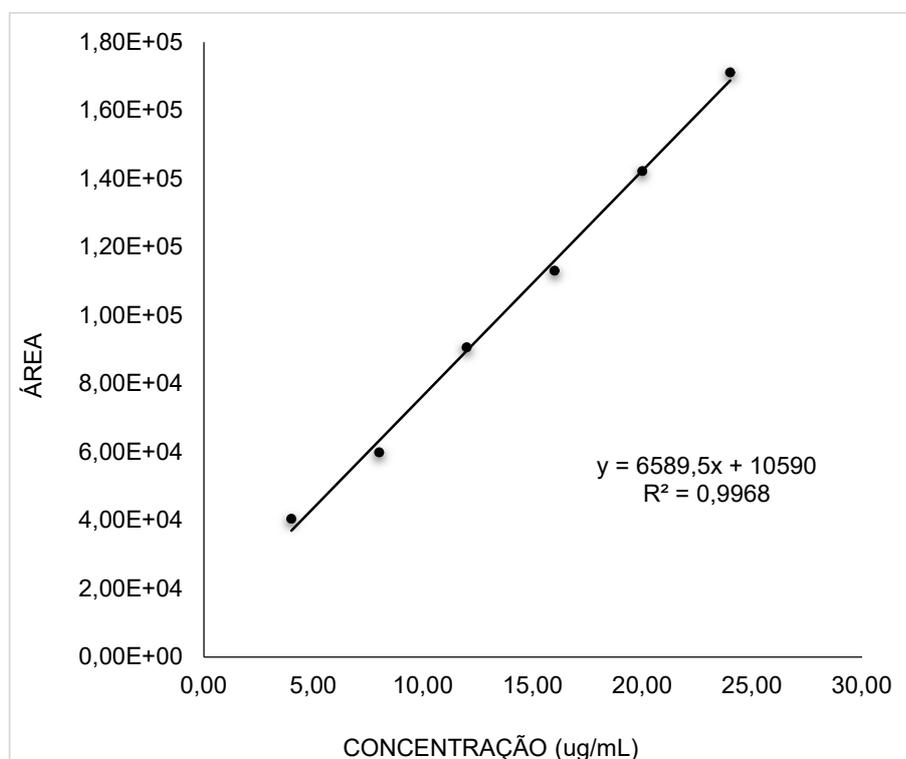


Legenda: (a) 4,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (b) 8,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (c) 12,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (d) 16,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (e) 20,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; (f) 24,00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$

Fonte: Da autora, 2019.

A partir dos cromatogramas obtidos e do cálculo das áreas sob as curvas, foi possível obter o gráfico analítico da losartana contendo seis pontos, com faixa de concentração compreendida entre 4 e 24 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (Figura 20).

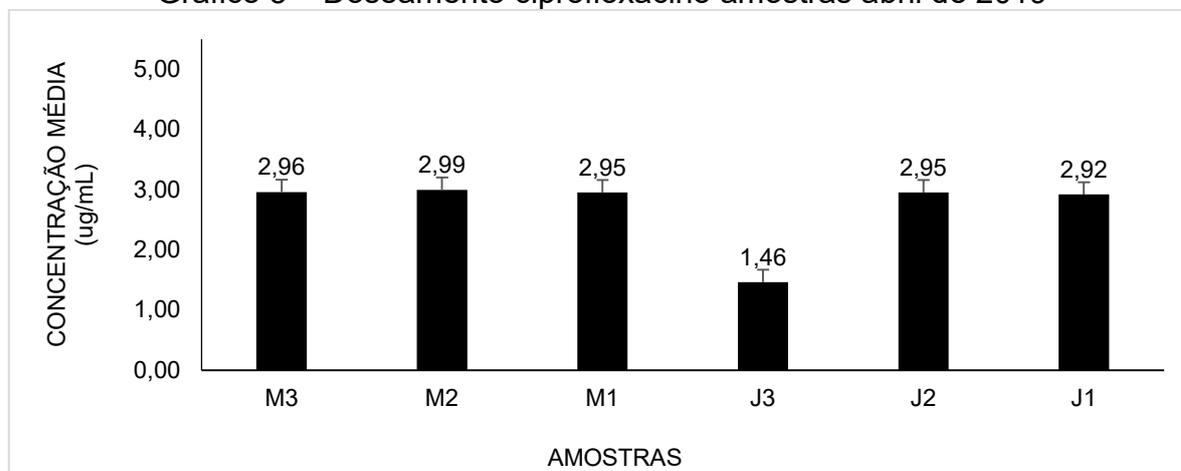
Figura 20 – Gráfico padrão de quantificação do ciprofloxacino



Fonte: Da autora, 2019.

Para o ciprofloxacino, a concentração média variou entre $1,46 \pm 0,02$ a $2,99 \pm 0,02$ $\mu\text{g.mL}^{-1}$, como mostra o Gráfico 3.

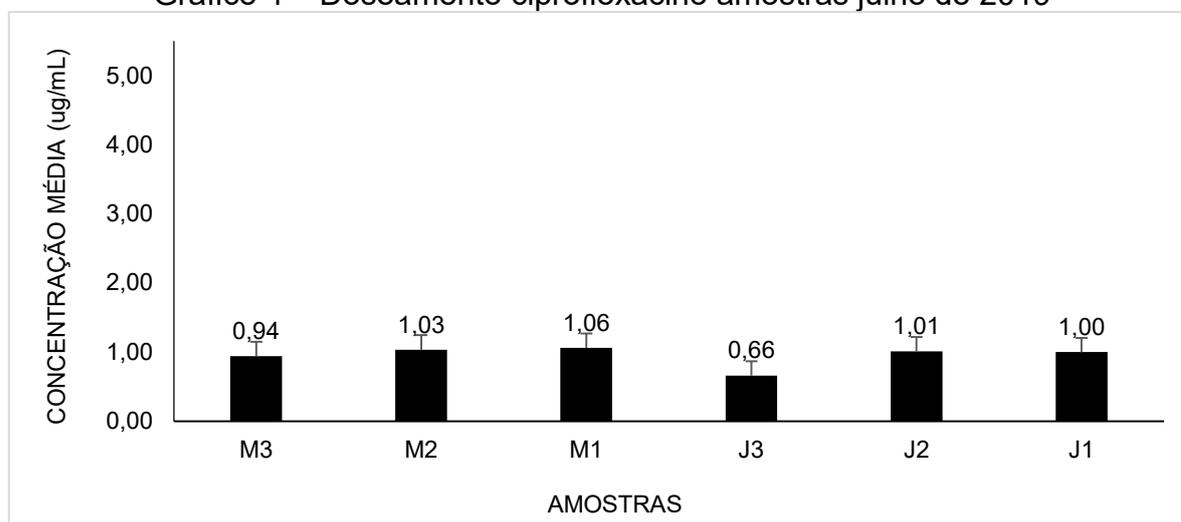
Gráfico 3 – Doseamento ciprofloxacino amostras abril de 2019



Fonte: Da autora, 2019.

Em julho de 2019, esse fármaco apresentou concentrações médias menores, variando entre $0,66 \pm 0,05$ a $1,06 \pm 0,01$ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, como mostra do Gráfico 4. Observou-se que em julho houve uma redução de 60% na concentração média deste fármaco.

Gráfico 4 – Doseamento ciprofloxacino amostras julho de 2019



Fonte: Da autora, 2019.

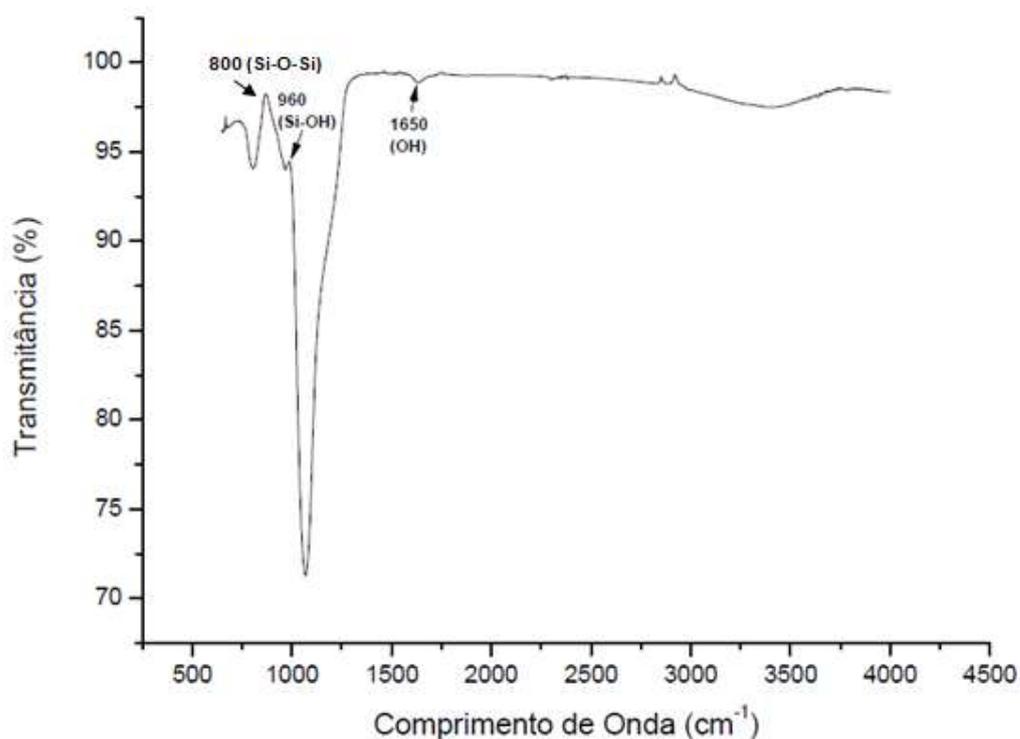
Observa-se nos Gráfico 3 e 4 que a concentração do fármaco se manteve similar, entre os pontos a montante e a jusante da ETE, exceto no ponto J3, em que a concentração média detectada foi menor que nos demais pontos.

Em matrizes aquosas no Brasil, o ciprofloxacino também foi encontrado na concentração variando entre $0,41$ a $2,5$ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ em águas superficiais da Bacia do Rio Atibaia com concentração de $0,07$ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (PATROLECCO, 2018).

5.4 Caracterização de nanopartículas de sílica mesoporosa SBA-16

Amostras de SBA-16 previamente sintetizadas foram caracterizadas por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier. No espectro obtido (Figura 21) é possível identificar os picos de transmitância de Si-OH, OH e Si-O-Si. Os resultados estão de acordo com os resultados de Andrade *et al.* (2013) e é possível afirmar que a sílica foi sintetizada de forma satisfatória.

Figura 21 – Espectro da amostra SBA-16

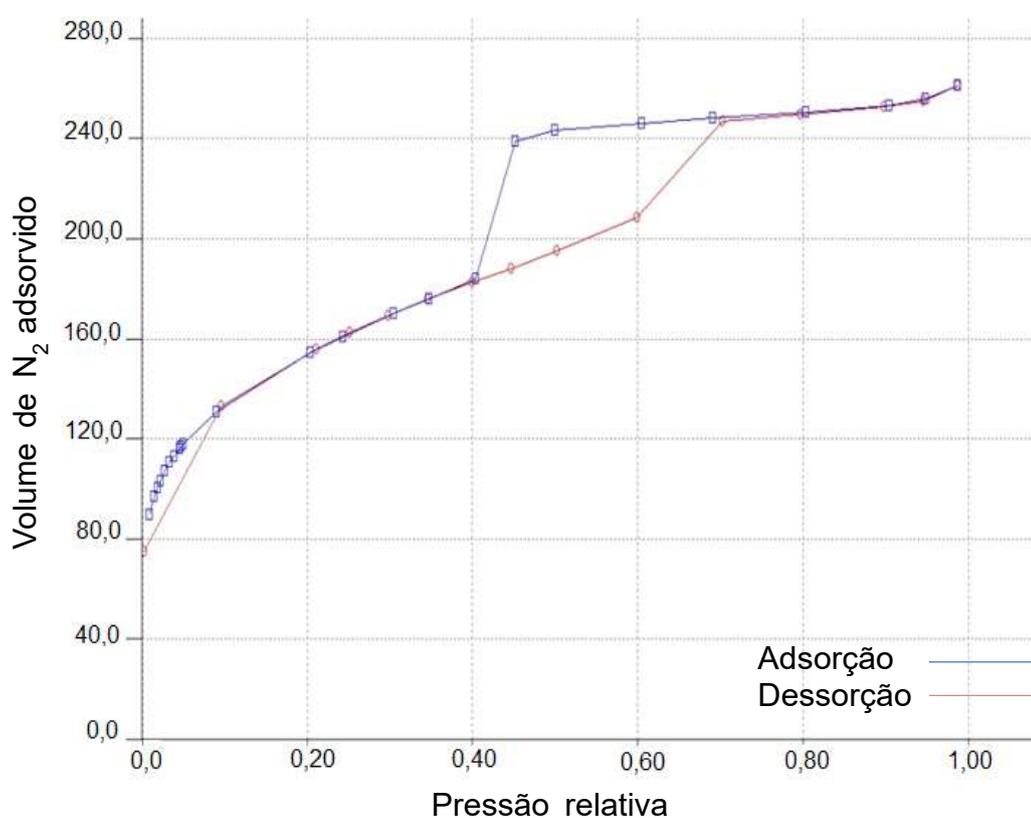


Fonte: Da autora, 2020.

O perfil da adsorção física e química foi feito usando gás nitrogênio e a isoterma de adsorção pode ser observada na Figura 22. A isoterma foi construída pela adsorção e dessorção de nitrogênio. A porção inicial corresponde à adsorção na região de baixas pressões relativas ($P/P_0 = 0,00$ e $0,4$) devido ao preenchimento dos microporos e à formação de um filme nas paredes dos poros. Em seguida, ocorre um aumento

linear do volume adsorvido devido à adsorção na monocamada e multicamadas sobre a superfície do material, incluindo a superfície dos mesoporos ($P/P_0 = 0,4$ e $0,7$). Em pressões relativas altas ($P/P_0 = 0,7$ e 1 aproximadamente) ocorre a adsorção dos macroporos (OLIVEIRA, 2013). A amostra analisada foi um SBA-16, com uma superfície extremamente alta de $511.578 \text{ m}^2/\text{g}$ e a curva isotérmica apresentou uma correlação de $0,998751$.

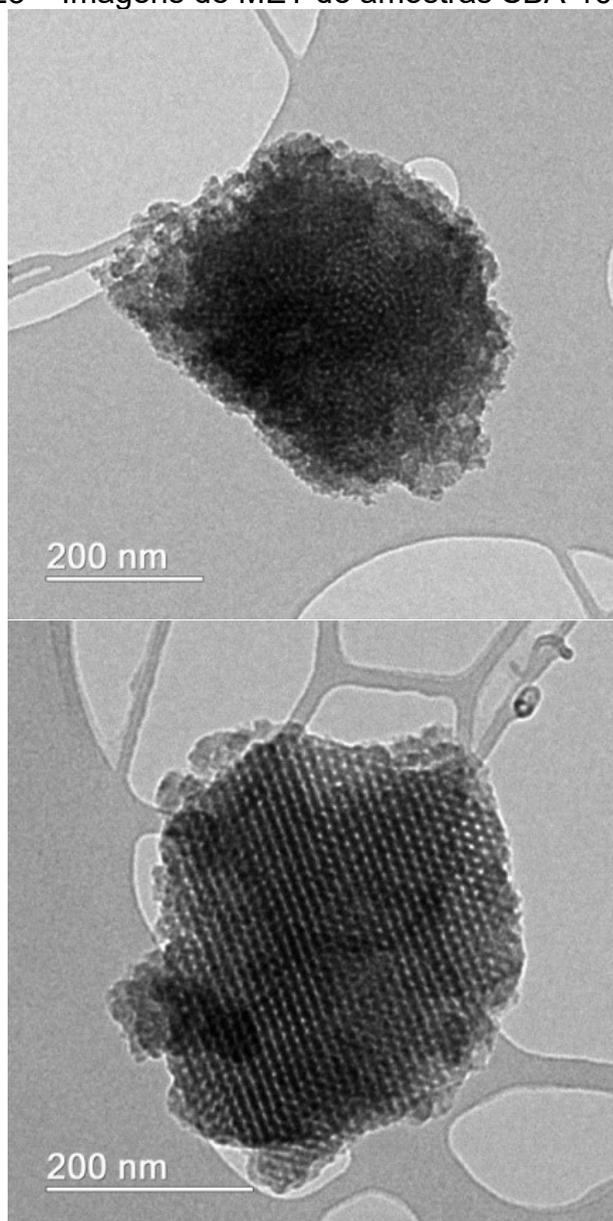
Figura 22 – Análise de adsorção física e química para SBA-16.



Fonte: Da autora, 2020.

A estrutura dos poros da SBA-16 foi estudada por meio da técnica de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET). Essa técnica consegue gerar imagens de uma estrutura muito pequena a partir de feixe de elétrons focalizados em direção à amostra. As imagens de MET para SBA-16 estão ilustradas na Figura 23, a qual foi obtida por meio do feixe de elétrons incidente na direção paralela ao eixo dos poros, revelando em ambas, uma estrutura cúbica dos mesoporos de canais homogêneos e equidistantes.

Figura 23 – Imagens de MET de amostras SBA-16 (A) e (B)

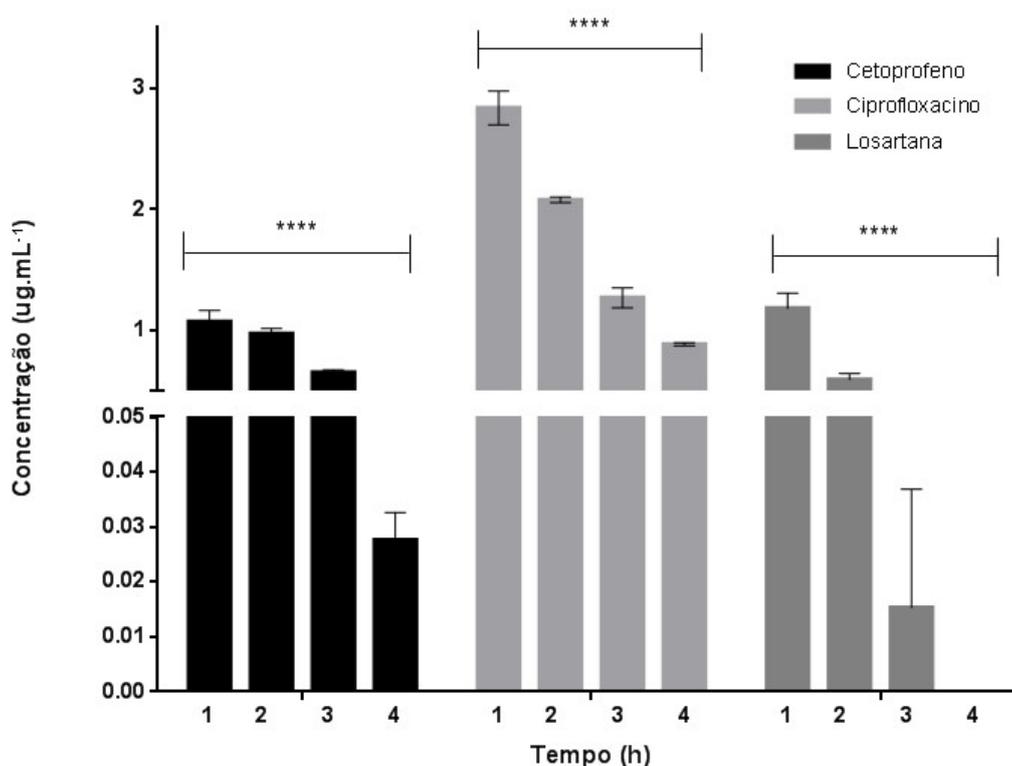


Fonte: Da autora, 2020.

5.5 Estudo da adsorção de fármacos

O experimento foi planejado para investigar a capacidade de adsorção dos fármacos presentes nas amostras pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16. Para esse experimento, foram escolhidas amostras dos pontos de interesse do Rio de Peixe que revelaram maior concentração dos fármacos estudados, considerando-se os dois eventos de amostragem, sendo elas: ponto M2, abril de 2019 para o cetoprofeno e o ciprofloxacino, e; ponto J2, abril de 2019 para a losartana. Os resultados obtidos estão disponíveis na Figura 24 e 25.

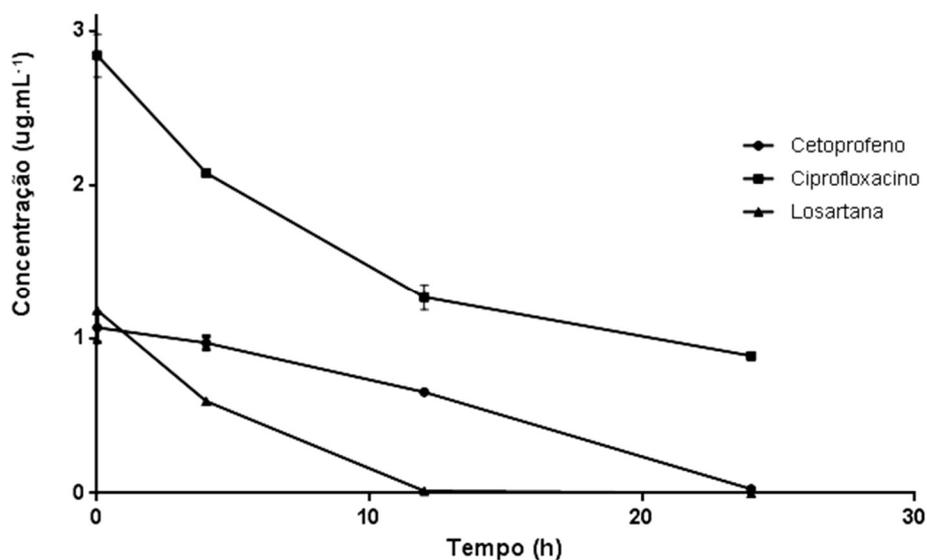
Figura 24 – Adsorção de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16.



Legenda: **** diferença estatisticamente significativa ao nível de $p < 0,001$.

Fonte: Da autora, 2020.

Figura 25 – Adsorção de cetoprofeno, ciprofloxacino e losartana pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16, tempo 0, 4, 12 e 24 horas.



Fonte: Da autora, 2020.

As Figuras mostram que a concentração inicial do cetoprofeno nas amostras de água era de $1,14 \pm 0,091 \text{ ug.mL}^{-1}$. Após 4, 12 e 24 horas em que as nanopartículas de SBA-16 foram dispersas nas amostras de água contendo o fármaco, essa concentração reduziu para aproximadamente $0,97 \pm 0,043 \text{ ug.mL}^{-1}$; $0,65 \pm 0,023 \text{ ug.mL}^{-1}$ e $0,027 \pm 0,005 \text{ ug.mL}^{-1}$. Esses resultados mostram que cerca de 98% do fármaco foi adsorvido pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16 em até 24 horas.

Para o ciprofloxacino, a concentração inicial era de $2,9 \pm 0,074 \text{ ug.mL}^{-1}$. Decorridas 4 horas em dispersão com SBA-16 as amostras foram novamente analisadas e a concentração foi quantificada em $2,09 \pm 0,008 \text{ ug.mL}^{-1}$. Após 12 horas essa concentração atingiu valor de $1,27 \pm 0,082 \text{ ug.mL}^{-1}$ e em 24 horas, alcançou o valor de $0,88 \pm 0,012 \text{ ug.mL}^{-1}$, que equivale a uma taxa de adsorção pelas nanopartículas de sílica mesoporosas SBA-16 de 70%.

Por fim, para losartana, as amostras de água apresentaram concentração inicial ($t_1=0$ horas) de $1,27 \pm 0,08 \text{ ug.mL}^{-1}$. Após 4 horas incubadas com SBA-16, essa concentração apresentou valores de $0,59 \pm 0,05 \text{ ug.mL}^{-1}$, chegando a $0,015 \pm 0,021 \text{ ug.mL}^{-1}$ após 12 horas. Após 24 horas 100% do microcontaminante foram adsorvidos.

CONCLUSÃO

Foram definidos seis pontos de amostragem na sub-bacia do Rio do Peixe em Itabira - MG, sendo três deles a montante e outros três a jusante da ETE. Os pontos a montante foram escolhidos, por estarem sujeitos à intensa degradação da qualidade das águas e assim passíveis a contaminação por produtos farmacêuticos e seus metabólitos. Já os pontos a jusante foram escolhidos com intuito de avaliar a persistência dos fármacos ao longo do recurso hídrico e sua capacidade de depuração. A coleta das amostras ocorreu em dois eventos distintos, o primeiro em abril de 2019 e o segundo em julho de 2019, sendo o primeiro evento em período chuvoso e o segundo em período de estiagem.

O desenvolvimento das metodologias analíticas para o doseamento dos fármacos ocorreu por meio da técnica de CLAE, que demonstrou excelente linearidade para as metodologias adaptadas, uma vez que os gráficos analíticos apresentaram valores de R^2 próximos a 1,0. Os cromatogramas mostraram que o tempo de retenção para o cetoprofeno foi de 2,08 minutos, para a losartana 1,07 minutos e para o ciprofloxacino 4,13 minutos. A partir dos gráficos analíticos, os dados obtidos foram utilizados para a quantificação dos compostos presentes nas amostras de água coletadas.

Os compostos com maior concentração em ordem decrescente foram o ciprofloxacino (1,46 a 2,99 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), a losartana (0,31 a 1,09 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e o cetoprofeno (0,31 a 0,37 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) para as amostras coletadas em abril de 2019. Já para as amostras de julho de 2019, apenas o ciprofloxacino foi detectado com concentração média entre 0,66 a 1,06 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

A escolha de dois eventos distintos de amostragem visou avaliar uma possível sazonalidade da presença dos fármacos de interesse. Assim, foi evidenciada influência desta na variação das concentrações dos fármacos, já que as amostras do período de estiagem apresentaram concentrações médias menores que as do período chuvoso. Neste período houve a redução da lâmina d'água do Ribeirão do Peixe, que acarretou ao aumento da proporção da coluna d'água com presença de radiação, que possivelmente interviu de forma significativa na degradação dos poluentes.

Foi detectada a presença dos fármacos estudados tanto nas águas superficiais a montante quanto a jusante da ETE, ambas em concentrações semelhantes. Tais

resultados sugerem que os fármacos se mantiveram persistentes e não houve depuração ao longo do percurso avaliado.

Para avaliar a remoção dos fármacos estudados nas amostras de água, utilizou-se nanopartículas sintetizadas de sílica mesoporosa SBA-16. Após 24 horas de experimento, observou-se eficiências de adsorção da ordem de 98% do cetoprofeno, 70% de ciprofloxacino e 100% da losartana. Com base nesses resultados, o emprego das SBA-16 mostrou-se como uma técnica promissora na remoção dessas substâncias.

A presença dos resíduos dos fármacos no Rio do Peixe, cujos recursos são utilizados para o abastecimento público, dessedentação de animais, piscicultura, dentre outros é expressivo. Entretanto, não há indícios de que tais concentrações possam causar efeitos negativos à saúde humana. Contudo, é importante considerar que ainda existem poucos estudos que abordam a respeito dos efeitos crônicos e da exposição à diferentes compostos para se afirmar que os níveis são seguros.

O presente trabalho causa preocupação com relação à proteção dos recursos hídricos e com a preservação do seu papel fundamental na manutenção da saúde humana, animal e do ecossistema. Por esse motivo, é preciso maior comprometimento com a prevenção da poluição hídrica, com o tratamento das águas já contaminadas e com a restauração da sua qualidade, como forma de garantia a segurança hídrica, já que esta existe quando há água em quantidade e qualidade suficientes para o atendimento às necessidades humanas, à prática das atividades econômicas e à conservação dos ecossistemas aquáticos.

Assim, recomenda-se que essas informações sejam levadas aos órgãos ambientais, comitês de bacias, empresas de saneamento e centros de pesquisa, a fim de incentivar monitoramentos a longo prazo, definição de compostos prioritários para futuras investigações e estudo de viabilidade econômica e operacional da tecnologia de remoção dos POE's aqui proposta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANA. Agência Nacional de Águas. **Guia nacional de coleta e preservação de amostras: água, sedimento, comunidades aquáticas e efluentes líquidos**. Brasília: ANA; São Paulo: CETESB, 2011.

ANA. Agência Nacional de Águas. **Plano Nacional de Segurança Hídrica**. Brasília: ANA, 2019, 112 p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas e rótulos de medicamentos**. 2019. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 15 ago. 2019.

ALI, Aasim M.; RONNING, Helene Thorsen; ALARIF, Walied; KALLENBORN, Roland; AL-LIHAIBI, Sultan S. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in effluent-dominated Saudi Arabian coastal waters of the Red Sea. **Chemosphere**, v. 175, p. 505-513, maio 2017.

ALLEGRIANI, Alessandro; NUZZO, Loredana; ZUCHELLI, Mirco; SCARINGI, Andrea Tavella; FELACO, Stefano; GIANGRECO, Daniela; PAVONE, Daniele; TONIATO, Elena; MEZZETTI, Andrea; MARTINOTTI, Stefano; COMUZIO, Sergio; DI GRIGOLI, Maurizio. Fast HPLC method for the determination of ketoprofen in human plasma using a monolithic column and its application to a comparative bioavailability study in man. **Arzneimittelforschung**, Itália, v. 59, n. 3, p. 135-140, 2009.

ALLEN, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9 ed. São Paulo: Artmed Editora, 2013, 716 p.

AMÉRICO, Juliana Heloisa Pinê; ISIQUE, William Deodato; MINILLO, Alessandro; CARVALHO, Sérgio Luís; TORRES, Nádia Hortense. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v.17, n.3, p.61-67, jul/out. 2012.

ANDRADE, Gracielle Ferreira. **Funcionalização de sílica mesoporosa para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármaco**. 2011. 131f. Dissertação (Mestrado) - Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, 2011.

ANDRADE, Gracielle Ferreira; SOARES, Daniel Crístian Ferreira; SANTOS, Raquel Gouvêa dos; SOUSA, Edésia Martins Barros. Mesoporous silica SBA-16 nanoparticles: Synthesis, physicochemical characterization, release profile, and in vitro cytocompatibility studies. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 168, p. 102-110, 2013.

AQUINO, Sérgio Francisco de; BRAUDT, Emanuel Manfred Freire; CHERNICHARO, Carlos Augusto de Lemos. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 187- 204, jul/set. 2013.

AZEVEDO, Fausto Antonio de; CHASIN, Alice Aparecida da Matta. Intoxicação e avaliação da toxicidade. In: **As bases toxicológicas da ecotoxicologia**. São Carlos: Rima, 2004, p. 127-165.

AZUMA, Takashi; OTOMO, Kana; KUNITOU, Mari; SHIMIZU, Mai; HOSOMARU, Kaori; MIKATA, Shiori; ISHIDA, Mao; HISAMATSU, Kanae; YUNOKI, Ayami; MINO, Yoshiki; HAYASHI, Tetsuya. Environmental fate of pharmaceutical compounds and antimicrobial-resistant bacteria in hospital effluents, and contributions to pollutant loads in the surface waters in Japan. **Science of the Total Environment**, v. 657, p. 476-484, 2019.

BAIRD, C. Química Ambiental. 2 ed. Porto Alegre, **Bookman**, 2002.

BARCELÓ, Damiá. Emerging Pollutants in Water Analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 22, n. 10, 2003.

BARREIRO, Eliezer; FRAGA, Carlos Alberto. **Química medicinal as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014, 608 p.

BIJU, Vasudevanpillai. Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy. **Chemical Society Reviews**. v. 43, p. 737-962, 2014

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 523-530, ago. 2003.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 651-666, jun. 2007.

BISOGNIN, Ramiro Pereira; WOLFF, Delmira Beatriz; CARISSIMI Elvis. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, São Paulo, v. 66, n. 210, p. 78-95, abr/jun. 2018.

BITAR, Ahmad; AHMAD, Nasir; FESSI, Hatem; ELAISSARI, Abdelhamid. Silica-based nanoparticles for biomedical applications. **Drug Discovery Today**. v. 17, p. 1147- 1154, 2012

BUI, Tung Xuan; CHOI, Heechul. Adsorptive removal of selected pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15. **Journal of Hazardous Materials**, v. 168, p. 602-608, 2009.

BORGES, Rívea Medri; MINILLO, Alessandro; LEMOS, Eliana Gertrudes de Macedo; PRADO, Heloiza Ferreira Alves do; TANGERINO, Edson Pereira. Use of granular activated carbon filters associated with microorganisms to remove pharmaceuticals in drinking water treatment. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 709-720, dez. 2016.

BOSCO, Sandra Maria Dal. **Degradação de ivermectina por processos oxidativos avançados**. 2012. 125f. Tese (Doutorado) - Engenharia Civil, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

BOTTONI, Paola.; CAROLI, S.; CARACCILOLO, A.B. Pharmaceuticals as priority water contaminants. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 92, n. 3, p. 549-565, março 201.

BOUND, Jonathan; VOULVOULIS, Nikolaos. Pharmaceuticals in the aquatic environment-a comparison of risk assessment strategies. **Chemosphere**, v.56, p.1143-1155, 2015.

BRASIL. **Diretrizes para estruturação de farmácias no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, 44 p.

BRASIL. **Resolução nº 430 de 13 de maio de 2011**. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2011, 89 p.

BRASIL. **Dados 2018**. Brasília: Conselho Federal e Farmácia, 2016, 1 p. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2016>>. Acesso em: 08 out. 2018.

BRASIL. **Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, p. 87, 2017a.

BRASIL. **Portaria de consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**. Dispõe sobre consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 926 p.

BRASIL. Boletim Agroclimático Mensal. Brasília: **INMET**, n. 1, v. 54, jan. 2019a.

BRASIL. Hipertensão afeta um a cada quatro adultos no Brasil. **Ministério da Saúde**, Brasília, abril 2019b.

BRASIL. **Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: 24º Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos – 2018**. Brasília: SNS/MDR, 2019c. 180 p.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2018**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2019d.

CAMPANHA, Mariele Barboni; AWAN, Almas Taj; SOUSA, Diana N R de; GROSSELI, Guilherme M; MOZETO, Antonio A; FADINI, Pedro S. A 3- year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936-7947, 2015.

CAMPANHA, Mariele Barboni. **Contaminantes emergentes: ocorrência e distribuição espaço-temporal no rio do Monjolinho e avaliação de remoção**

pela estação de tratamento de esgoto de São Carlos. 2015. 182 f. Tese (Doutorado) - Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2015.

CARDOSO, Fernando Angelo Couto; DE PAULA, Deborah Luiza Poletto; VIEIRA, Eliane Maria. Caracterização fisiográfica da bacia do Rio do Peixe empregando SIG (Sistemas de Informações Geográficas). In: V Congresso Brasileiro de Gestão Ambiental, 2014, Belo Horizonte. **Anais...**Belo Horizonte: IBEAS, 2014, p. 1-6.

CARLES, Mauricio; HERMOSILLA, Lígia. O Futuro da Nanomedicina: Nanomedicina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. n. 10, 2008.

CARLSSON, Christer; CARLSSON, Joanna; HYVÖNEN, Kaarina; PUHAKAINEN, Jussi; WALDEN, Pirkko. Adoption of Mobile Devices/Services — Searching for Answers with the UTAUT. **Proceedings of the Annual Hawaii International Conference on System Sciences**, v. 6, p. 132-132, fev. 2006.

CASS, Quesia; CASSIANO, Neila. **Cromatografia líquida: novas tendências e aplicações**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, p. 197-224.

CAVALCANTE, Fernanda Lima. **Desinfecção solar de águas cinza para aproveitamento agrícola no Semiárido-RN**. 2017. 211f. Tese (Doutorado) – Manejo de Solo e Água do Programa, Universidade Federal Rural do Semiárido, Mossoró, março 2017.

CEMADEN. **Download de dados**: estações pluviométricas. Estações pluviométricas. 2019. Disponível em: <http://www.cemaden.gov.br/mapainterativo/#>. Acesso em: 03 abr. 2020.

COGO, N. P.; LEVIEN, R.; SCHWARZ, R. A.. Perdas de solo e água por erosão hídrica influenciadas por métodos de preparo, classes de declive e níveis de fertilidade do solo. **Rev. Bras. Ciênc. Solo**, Viçosa, v. 27, n. 4, p. 743-753, ago. 2003.

COLAÇO, Rosângela. **Determinação de diclofenaco e ibuprofeno em matrizes aquosas por EFS-CLAE-UV**. 2013. 120f. Dissertação (Mestrado) - Ciências Farmacêutica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

COPAM. Conselho Estadual de Política Ambiental. (1994) **Deliberação Normativa COPAM nº 09, de 19 de abril de 1994**. Dispõe sobre o enquadramento da Bacia do rio Piracicaba - MG. Belo Horizonte, MG, 19 abr. 1994.

CORCORAN, Emily; NELLEMAN, Christian; BAKER, Elaine; BOS, Robert; OSBORN, David; SAVELLI, Heidi. **Sick Water? The central role of wastewater management in sustainable development**. Nairobi: UN-HABITAT, GRID-Arendal, 2010, p. 88.

CORRÊA, Joane Mariela Miari. **Avaliação da Presença de Microcontaminantes de Preocupação Emergente, por GC-MS, e de Elementos Inorgânicos, por TXRF, nas Águas Superficiais da Bacia do Rio Paraopeba/MG**. 2018. 177f. Dissertação (Mestrado) – Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

COSTA JUNIOR, Ismael Laurindo; PLETSCHE, Adelmo L.; TORRES, Yohandra R. Ocorrência de fármacos antidepressivos no meio ambiente-revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 5, p. 1408-1431, 2014.

CUNHA, Danieli Lima da; SILVA, Samuel Muylaert Camargo da; BILA, Daniele Maia; OLIVEIRA, Jaime Lopes da Mota; SARCINELLI, Paula de Novaes; LARENTIS, Ariane Leites. Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, 2016.

ENGEORPS ENGENHARIA S.A. **Elaboração do Plano Municipal de Saneamento Básico (PMSB) do Município de Itabira**. Itabira: IBio, 2015. 292 p. Disponível em: <www.itabira.mg.gov.br/portal/wp-content/uploads/2015/09/Produto-3.pdf>. Acesso em: 08 de nov. 2018.

EPA. Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos. **Basic Information about the Integrated Risk Information System**. 2020. Disponível em: <<https://www.epa.gov/iris/basic-information-about-integrated-risk-information-system>>. Acesso em: 01 maio 2020.

ESPLUGAS, Santiago.; BILA, Daniele. M.; KRAUSE, L. Gustavo. T.; DEZOTTI, Márcia. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. **Journal of Hazardous Materials**, v. 149, n. 3, p. 631-642, 2007.

FALQUETO, Elda; KLIGERMAN, Débora Cynamon; FACCHETTI, Rafaela Facchetti. Assumpção. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n. 2, p. 3283- 3293, 2010.

FENT, Karl; WESTON, Anna. A.; CAMINADA, Daniel. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 76, n. 2, p. 122-159, fev. 2016. ISSN 0166-445X.

FONSECA, Camila Gomes Marchesini. **Remoção de micropoluentes de interesse emergente em matriz aquosa por adsorção em carvão ativado em pó e superfino**. 2019. 148f. Dissertação (Mestrado) - Engenharia Civil, Unicamp, Campinas, 2019.

FREITAS, Robert. Nanomedicine, volume IIA: biocompatibility. **Landes Bioscience**, Georgetown, 2013.

GALUS, Michal; KIRISCHIAN, Nina; HIGGINS, Sarah; PURDY, James; CHOW, Justin; RANGARANJAN, Sahaana; LI, Hongxia; METCALFE, Chris; WILSON, Joanna. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. **Aquatic Toxicology**, v. 132-133, p. 200-211, maio 2013.

GAO, Fei; BOTELLA, Pablo; CORMA, Avelino; BLESA, Jose; DONG, Lin. Monodispersed mesoporous silica nanoparticles with very large pores for enhanced adsorption and release of DNA. **The Journal of Physical Chemistry B**. v. 113, p. 1796-1804, jan. 2009

GAVRILESCU, Maria; DEMNEROVÁ, Kateřina; AAMAND, Jens; AGATHOS, Spiros, FAVA, Fabio. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 32, n. 1, p. 147-156, jan. 2015.

GHISELLI, Gislaine. **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) - Doutorado em Ciências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

GHISELLI, Gislaine; JARDIM, Wilson F.; Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, maio-jun. 2007.

GIGER, Walter. Hydrophilic and amphiphilic water pollutants using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 393, p.37-44, 2009.

GOBIN, Oliver Christian. **SBA-16 Materials Synthesis, Diffusion and Sorption Properties**. 2006. 80 f. Dissertação Université Laval, 2006.

GOMES, Juliana Pinheiro. **Análise da ocorrência do hormônio estrogênico, 17 α etilestradiol, no Lago Paranoá**. 2018. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2018.

GOOGLE EARTH. **Maps Itabira - MG**. Itabira: Google Earth, 2019. Disponível em: <<http://earth.google.com/>>. Acesso em: 20 out. 2009.

GUELFY, Luciano Robassa; SCHEER, Agnes P. 2017. 44 f. **Estudo de adsorção para purificação e separação de misturas na indústria petrolífera**. TCC (Graduação) - Engenharia Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

GUIMARÃES, Luciana Lopes; PEREIRA, Camilo Seabra; CORTEZ, F. S.; TOMA, W.; CHOUERI, R. B. PUSCEDDU, F. H.; SANTOS, A. R.; CESAR, A. Determinação de fármacos na área de influência do emissário submarino de Santos-SP. In: XII Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia, 2012, Porto de Galinhas. **Anais...Porto de Galinhas: XII Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia, 2012**.

GWRC. Coalizão Global de Pesquisa da Água -. **Pharmaceuticals and personal care products in the water cycle**. London: GWRC, 2004, 70 p.

HE, Qianjun; SHI, Jianlin. Mesoporous silica nanoparticle based nano drug delivery systems: synthesis, controlled drug release and delivery, pharmacokinetics and biocompatibility. **Journal of Materials Chemistry**. v. 21, p. 5845-5855, 2011.

HE, Qianjun; ZHANG, Jiamin; CHEN, Feng; GUO, Limin; ZHU, Ziyang; SHI, Jianlin. An anti-ROS/hepatic fibrosis drug delivery system based on salvianolic acid B loaded mesoporous silica nanoparticles. **Biomaterials**. v. 31, p. 7785-7796, jul. 2010

HENRIQUES, Marta; CARDOSO, Vitor Vale; RODRIGUES, Alexandre Mourão; FERREIRA, Elisabete; BENOLIEL, Maria João; ALMEIDA, Cristina M. M. Simultaneous Determination of Ten Endocrine Hormone Disrupters in Water Using

SPE/LC- (ESI)MS-MS. **Journal of Water Resource & Protection**, v. 2, n. 9, p. 818-829, 2010.

HERNÁNDEZ, Felix.; SANCHO, Juan.V.; IBÁÑEZ, Maria.; GUERRERO, Carlos. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 466-485, jun. 2007.

HOUTMAN, Caroline J. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. **Journal of Integrative Environmental Sciences**, v. 7, n. 4, p. 1-25, 2010.

IDE, Alessandra Honjo. **Produtos farmacêuticos e de higiene pessoal no Rio Iguaçu e seus afluentes**. 2014. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Ciência e Tecnologia Ambiental, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Base Cartográfica do Estado de Minas Gerais**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: <<http://mapas.ibge.gov.br/bases-e-referenciais/bases-cartograficas/cartas>> Acesso em: 10 nov. 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico - Panorama Itabira**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/itabira/panorama>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

ITABIRA. Plano diretor participativo do município de Itabira. Itabira: **Itabira**, 2014, 301 p. Disponível em: <http://www.itabira.mg.gov.br/portal/wp-content/uploads/2014/10/PDM_ITA_leitura-tecnica_R00.compressed.pdf> Acesso em: 01 maio 2020.

ITABIRA. **Plano Diretor Participativo do município de Itabira**. Itabira: Prefeitura Municipal, 2016, 205 p.

ITABIRA. **Município de Itabira: Hidrografia distrito sede**. Itabira: SGEIO, 2018.

ITABIRA. **Consumo de medicamentos: média mensal 2019**. Itabira: Secretaria Municipal de Saúde, 2019.

IUPAC. União Internacional de Química Pura e Aplicada. **Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units, Appendix II: Definitions, Terminology and Symbols in Colloid and Surface Chemistry**. Pergamon, 1972.

JANK, Louíse; HOFF, Rodrigo Barcellos; COSTA, Flávia Justina da; PIZZOLATO, Tânia Mara. Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes insurface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1013-1037, 2014.

KASPRZYK-HORDERN, Barbara; DINSDALE, Richard.; GUWY, Alan. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. **Water Research**, v. 42, p. 3498-3518, 2008.

KASSAB, Nájla Mohamad; SINGH; Anil Kumar; KEDOR-HACKMAM, Erika Rosa Maria; SANTORO, Maria Inês Rocha Miritello. Quantitative determination of ciprofloxacin and norfloxacin in pharmaceutical preparations by high performance liquid chromatography. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 4, out./dez. 2005.

KIM, Yohan; BAE, Jiyeol; PARK, Jihae; SUH, Jeongkwon; LEE, Sanghyup; PARK, Hosik; CHOI, Heechul. Removal of 12 selected pharmaceuticals by granular mesoporous silica SBA-15 in aqueous phase. **Chemical Engineering Journal**, v. 256, p. 475-485, 2014.

KLAVARIOTI, Maria; MANTZAVINOS, Dionissios; KASSINOS, Despo. Removal of Residual Pharmaceuticals from Aqueous Systems by Advanced Oxidation Processes. **Environment international**, v.35, n. 2, p. 402-417, fev. 2009.

KRUK, Michal; JARONIEC, Mietek; JOO, Sang Hoon; RYOO, Ryong. Characterization of regular and plugged SBA-15 silicas by using adsorption and inverse carbon replication and explanation of the plug formation mechanism. **Journal of Physical Chemistry B**, v.107, p. 2205-2213, fev. 2003.

KÜMMERER, Klaus. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. **Journal of Environmental Management**, v. 90, n. 8, p. 2354-2366, jun. 2010.

LAPWORTH, Dan; BARAN, Nicole; STUART, Marianne; WARD, Robert. Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. **Environmental Pollution**, v. 163, p. 287-303, abril 2012.

LI, Waichin C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. **Environmental Pollution**, v. 187, p. 193-201, abril 2014.

LIMA, Diego Roberto Sousa; TONUCCI, Marina Caldeira; LIBANIO, Marcelo; AQUINO, Sérgio Francisco de. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, nov-dez. 2017.

LLADÓ, Jordi; SOLÉ-SARDANS, Montserrat; LAO-LUQUEA, Conxita; FUENTE, Enrique Alonso; RUÍZ, Begoña. Removal of pharmaceutical industry pollutants by coal-based activated carbons. **Process Safety and Environmental Protection**. v. 104, p. 294-303, nov. 2016.

LOPES, Bruna Coelho. **Efeitos da fotólise e fotocatalise Sobre a dinâmica de fármacos presentes em esgoto sanitário tratado biologicamente**. 2014. 109f. Dissertação (Mestrado) - Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, UFMG, Belo Horizonte, 2014.

LUNA, Tamara; PLAUTZ, Stephanie; SALICE, Christopher. Chronic effects of 17 α -ethinylestradiol, fluoxetine, and the mixture on individual and population-level end points in *Daphnia magna*. **Arch Environ Contam Toxicol**, v. 68, p. 603-611, 2015.

MACHADO, Kelly C.; GRASSI, Marco Tadeu; VIDAL, Cristiane; PESCARA, Igor C.; JARDIM, Wilson F.; FERNANDES, Andreia N.; SODRÉ, Fernando F.; ALMEIDA, Fernanda V.; SANTANA, Joyce S.; CANELA, Maria Cristina; NUNES, Camila R.O.; BICHINHO, Kátia M.; SEVERO, Flaviana J.R.. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 572, p. 138-146, 2016.

MAIO, Vanessa Maria dos Passos; DIAS, Carolina Lupi; BERGOLD, Ana Maria. Validation of an Isocratic HPLC Assay of Losartan Potassium in Pharmaceutical Formulations and Stress Test for Stability Evaluation of Drug Substance. **Acta Farm**, Bonaerense, v. 24, n. 2, p. 250-255, jan. 2005.

MELO, Silene Alessandra Santos; TROVÓ, Alam Gustavo; BAUTITZ, Ivonete Rossi; NOGUEIRA, Raquel Fernandes Pupo. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 188-197, 2009.

MELO, Marília Carvalho de. **Segurança hídrica para abastecimento urbano: proposta de um modelo analítico e aplicação na bacia do rio das Velhas, Minas Gerais**. 2016. 495 f. Tese (Doutorado em Engenharia Civil) – UFRJ, Rio de Janeiro: 2016.

MENG, Huan; XUE, Min; XIA, Tian; ZHAO, Yan-Li; TAMANOI, Fuyuhiko; STODDART, Fraser; ZINK, Jeffrey; NEL, Andre. Autonomous in vitro anticancer drug release from mesoporous silica nanoparticles by pH-sensing nanovalves. **J Am Chem Soc.** v.132, p. 12690-12697, ago. 2010

MIGOWSKA, Natalia; CABAN, Magda; STEPNOVSKI, Piotr; KUMIRSKA, Jolanta. Simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs and estrogenic hormones in water and wastewater samples using gas chromatography–mass spectrometry and gas chromatography with electron capture detection. **Science of the Total Environment**, v. 441, p. 77-88, 2012.

MIRANDA, Amanda Carvalho; FARIAS, Thiago Michel de Brito; CALARGEL, Felipe Araújo; SANTANA, José Carlos Curvelo. Avaliação de conhecimento dos consumidores da cidade de Itapevi sobre os impactos causados pelo descarte de Produtos farmacêuticos. **Proceedings of XI Safety Health and Environment World Congress**, Santos, v. 11, p. 156-159, 2011.

MIRANDA, Susana Isabel Marmelo. **Remoção de fármacos de águas contaminadas**: avaliação de vários substratos. 2014. 168 f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Ciências e Tecnologia, Universidade de Évora, Évora, 2014.

MURARI, Gabriella Frade. **O uso de Sistemas Aquosos Bifásicos Formados por Polímeros PEG e Sal para a Remoção de um Surfactante Aniônico de Efluentes**. 2016. 64 f. Teste (Mestrado) - Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016.

NASCIMENTO, Ronaldo Ferreira do; LIMA, Ari Clecius Alves de; VIDAL, Carla Bastos; MELO, Diego de Quadros; RAULINO, Giselle Santiago Cabral. Adsorção: aspectos teóricos e aplicações ambientais. Fortaleza: **Imprensa Universitária**, 2014. 256 p.

NETO, Francisco Radler de Aquino; NUNES, Denise da Silva e Souza.

Cromatografia: Princípios básicos e técnicas afins. Rio de Janeiro: Interciência, 2013, 187 p.

NIKOLAOU, Anastasia D., GATIDOU, Georgia M., GOLFINOPOULOS, Spyros K., THOMAIDIS, Nikolaos, LEKKAS, T.D. A one-year survey of organotin compounds in the reservoirs supplying the drinking water treatment plants of Athens, Greece.

Desalination, v. 210, p. 24-30, 2017.

OLIVEIRA, Virginia; PEREIRA, Michele Munk; BRANDÃO, Humberto de Mello; BRANDÃO, Marcos Antônio Fernandes; GATTAZ, Wagner Farid; RAPOSO, Nádia Rezende Barbosa. Nanotubos de carbono aplicados às neurociências: perspectivas e desafios. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 201-206, 2011.

OLIVEIRA, André Felipe de. **Síntese e caracterização de nanoestruturas de sílica SBA-16 contendo Gadolínio-159 como potencial sistema nanoparticulado para o tratamento do câncer**. 2013. 82f. Dissertação (Mestrado) - Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, 2013.

OLIVEIRA, Thiessa Maramaldo de Almeida. **Análise de fármacos e metilparabeno em amostras de água do Rio Itapecuru (MA), do Rio Mogi Guaçu (SP) e do Rio Monjolinho e seus tributários (SP)**. 2017. 138 f. Tese (Doutorado) - Ciências, Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

OOSTERHUIS, Mathijs; SACHERB, Frank; LAAKC, Thomas L.ter. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in - wastewater and regional surface water based on sales data. **Science of The Total Environment**, v. 442, p. 380-388, jan. 2013.

PALMEIRA FILHO, Pedro Lins; PAN, Simon Shi Koo. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, set. 2013.

PATROLECCO, Luisa; RAUSEO, Jasmin; ADEMOLLO, Nicoletta; GRENNI, Paola; CARDONI, Martina; LEVANTESI, Caterina; LUPRANO, Maria Laura; CARACCILO, Anna Barra. Persistence of the antibiotic sulfamethoxazole in river water alone or in the co-presence of ciprofloxacin. **Science of the Total Environment**, v. 640-641, p. 1438-1446, 2018

PEREIRA, Camilo D. Seabra; MARANHO, Luciane A.; CORTEZ, Fernando S.; PUSCEDDU, Fabio H.; SANTOS, Aldo R.; RIBEIRO, Daniel A.; CESAR, Augusto; GUIMARÃES, Luciana L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment**, v. 548–549, p. 148-154, 2016.

PETRIE, Bruce; BARDEN, Ruth; KASPRZYK-HORDEN, Barbara. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, p. 3-27, 2015.

RASMUSSEN, Christopher; VISHNYAKOV, Aleksey; THOMMES, Matthias; SMARSLY, Bernd; KLEITZ, Freddy; NEIMARK, Alexander. Cavitation in Metastable Liquid Nitrogen Confined to Nanoscale Pores. **Langmuir**, v. 26, p. 10147-10157, dez. 2010.

REIS, Danielle Cristina Neves Silveira Pessôa. 2013. 71 f. **Importância do estudo da área superficial específica e porosidade do estearato de magnésio para o setor farmacêutico**. Monografia (Especialização) - Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2013.

SAAE. **Origem da água**. 2020. Disponível em: <<http://www.saeitabira.com.br/index.php/en/agua-esgoto/origem-agua>>. Acesso em: 01 maio 2020.

SACON, Hiohana Rilarly Moraes; MANIEZZO, Rogério dos Santos; RINALDI, Andrelson Wellington. Desenvolvimento e aplicação de materiais mesoporos em processos adsorptivos. In: CONGRESSO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 27., 2018, Maringá. **Anais [...]**. Maringá: Uem, 2018. p. 1-4.

SAHOO, Sanjeeb; PARVEEN, Suphiya; PANDA, Jiban Jyoti. The present and future of nanotechnology in human health care. **Clinical Nanomedicine**. v. 3, p. 20-31; março 2007.

SAKAMOTO, Yasuhiro; KANEDA, Mizue; TERASAKI, Osamu; ZHAO, Dong Yuan; KIM, Ji Man; STUCKY, Galen; SHIN, Hyun June; RYOO, Ryong. Direct Imaging Of The Pores And Cages Of Three-Dimensional Mesoporous Materials. **Nature**, v. 408, p. 449, 2000.

SANTOS, Lúcia; ARAÚJO, Alberto; FACHINI, Adriano; PENA, Angelina Lopes Simões; DELERUE-MATOS, Cristina; MONTENEGRO, Maria Da Conceição. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, março 2010.

SANTOS, Lucia; GROS, Meritxell; RODRIGUES-MOZAZ, Sara; DELERUE-MATOS, Cristina; PENA, Angelina; BARCELÓ, Damiá; MONTENEGRO, M. Conceição B. S. M. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. **Science of the Total Environment**, Amsterdã, v. 461- 462, n. 1, p. 302-316, set. 2013.

SANTOS, Carlos Eduardo Matos dos. **Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação da toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (in silico) para fins de gestão ambiental**. 2015. 148 f. Dissertação (Mestrado) - Ciências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SANTHOSH, Chella; VELMURUGAN, Venugopal; JACOB, George; JEONG, Soon Kwan; GRACE, Andrews Nirmala; BHATNAGAR, Amit. Role of nanomaterials in water treatment applications: A review. **Chemical Engineering Journal**, n. 306, p. 1116-1137, 2016.

SCHIMMEL, Daiana. **Adsorção dos corantes reativos azul 5G e azul turquesa QG em carvão ativado comercial**. 2018. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Desenvolvimento de Processos, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, 2018.

SELLAOUI, Lotf; LIMA, Eder Claudio; DOTTO, Guilherme Luiz; LAMINEA, Abdelmottaleb Bem. Adsorption of amoxicillin and paracetamol on modified activated carbons: Equilibrium and positional entropy studies. **Journal of Molecular Liquids**. v. 234, p. 375–381, maio 2017.

SILVA, Carla Grazieli Azevedo da; COLLINS, Carol H.. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

SILVA, Marcel Ramos da; FREITAS, Rafael Fernando; SILVEIRA, Rosália Benvegnú. **Filtração**. Bento Gonçalves: Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, p. 1-29, jun. 2012.

SILVA, Patrícia Damasceno. **Determinação de compostos fenólicos por HPLC**. 2012. 135f. Dissertação (Mestrado) - Química Industrial, Universidade da Beira Interior, 2012.

SILVA, Jessé Marques da. **Síntese e caracterização de sílica mesoporosa e estudo de liberação controlada de emodina como substância bioativa**. 2015. 59f. Dissertação (Mestrado) - Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2015

SILVA, Ana Filipa Alves. **Validação de Métodos Analíticos para controlo de Qualidade de um Medicamento, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)**. 2016. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química e Bioquímica, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/19455/1/Silva_2016.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2019.

SILVÉRIO, Patrícia; UMBUZEIRO, Gisela de Aragão. Os limites da toxicologia regulatória. **Interfacehs**, Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente, v. 6, n. 1, p. 113-118, abr. 2011.

SIQUEIRA, Gilson. **Fundamentos de Cromatografia Líquida (HPLC)**. 2019. Disponível em: <[https://www.linkedin.com/pulse/fundamentos-de-cromatografia-l%C3%ADquida-hplc-2019-gilson-siqueira/?trk=related_article_Fundamentos%20de%20Cromatografia%20L%C3%ADquida%20\(HPLC\)%20%E2%80%93202019_article-card_title](https://www.linkedin.com/pulse/fundamentos-de-cromatografia-l%C3%ADquida-hplc-2019-gilson-siqueira/?trk=related_article_Fundamentos%20de%20Cromatografia%20L%C3%ADquida%20(HPLC)%20%E2%80%93202019_article-card_title)>. Acesso em: 01 fev. 2020.

SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James; NIEMAN, Timothy A. **Princípios de análise instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2011, 1056 p.

SLOWING, Igor; VIVERO-ESCOTO, Juan; WU, Chia-Wen; LIN, Victor. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 60, p. 1278-1288, ago. 2008.

SOUZA, Neyliane Costa de. **Avaliação de Micropoluentes Emergentes em Esgotos e Águas Superficiais**. 2011. 166 f. Tese (Doutorado) - Engenharia Civil, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

SOUZA, Cássia Cabral; AQUINO, Sergio Francisco; SILVA, Silvana de Queiroz. Ensaio toxicológico aplicado à análise de águas contaminadas por fármacos. **Eng. Sanit. Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 217-228, março 2020.

STARLING, Maria Clara; PATTERSON, Patrício; PERSON, Annaig Le; AMORIM, Camila Costa de; CRIQUET, Justine. **Degradation of two hypertensive medicines by hydroxyl and sulfate radicals**. OA Conference & Exhibition, Suíça, set. 2018.

STELATO, Ederson da Silva; OLIVEIRA, Tamiris Garbiatti de; STUNGES, Gabriele Marques; SILVA, Emilaine Cristina Pelegrineli da; CUBA, Renata Medici Frayne; MINILLO, Alessandro; ISIQUE, William Deodato. Anti-inflamatórios não esteroides nos córregos veado e cedro do município de Presidente Prudente (SP), Brasil. Rio de Janeiro: **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, n.39, p. 97-113, mar. 2016.

TAFFAREL, S. R.; RUBIO, J. Removal of Mn²⁺ from aqueous solution by manganese oxide coated zeolite. **Minerals Engineering**. v. 14, n. 23, p. 1131-1138, 2010.

UMBUZEIRO, Gisela de Aragão. Guia de potabilidade para substâncias químicas. São Paulo: **Limiar**, 2012, 148 p. Disponível em: <<https://www.abas.org/arquivos/guiapotabilidade.pdf>>. Acesso em: 01 maio 2020.

UN-WATER. Water Security and the Global Water Agenda: A UN-Water Analytical Brief. **United Nations University**, v.1, n.1, p. 1-47, 2013.

VALCÁRCEL, Yolanda; ALONSO, Silvia González; RODRÍGUEZ-GIL, Jose Luis; GIL, Angel; CATALÁ, Myriam. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. **Chemosphere**, v. 84, p. 1336-1348, jun. 2011.

VELLA, Janis; BUSUTTIL, Francesca; BARTOLO, Nicolette; SAMMUT, Carmel; FERRITO, Victor; SERRACINO-INGLOTT, Anthony; AZZOPARDI, Lilian M.; LAFERLA, Godfrey. A simple HPLC-UV method for the determination of ciprofloxacin in human plasma. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**, v. 989, p. 5-80, maio 2015.

VERAS, Tatiane Barbosa; PAIVA, Anderson Luiz Ribeiro de; MARTA DUARTE, BEZERRA, Maria Menezes; NAPOLEÃO, Daniela Carla; CABRAL Jaime Joaquim da Silva Pereira. Analysis of the presence of anti-inflammatory drugs in surface water:

A case study in Beberibe river - PE, Brazil. **Chemosphere**, v. 222, p. 961-969, maio 2019. ISSN 0045-6535.

VERLICCHI, Paola; AL AUKIDY, Mustafa; ZAMBELLO, Elena. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - A review. **Science of the Total Environment**, v. 429, p. 123-155, jul. 2012.

VETTORELLO, Gabriela; BRANDT, Verônica; DALLAZEN, Maria Cristina; KUNH, Daniel; ETGETON, Henrique Pretto; SPELLMEYER, Julia Grasiela; CARLESSO, Wagner Manica; HOEHNE, Lucélia. Micropoluentes em água – o novo desafio emergente. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 14, n. 1, 2017.

VIENO, Niina; SILLANPÄÄ, Mika. Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant: a review. **Environment International**, v. 69, p. 28-39, 2014.

VINU Ajayan; MORI, Toshiyuki; ARIGA, Katsuhiko. New families of mesoporous materials, **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 7, p. 753-771, 2016.

WALCARIUS, Alain; MERCIER, Louis. Mesoporous organosilica adsorbents: nanoengineered materials for removal of organic and inorganic pollutants. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, p. 4478-4511, 2010.

WEINERT, Patrícia. **Desenvolvimento de métodos para determinação de sulfonamidas, dipirona e citrato de sildenafil em matrizes diversas**. 2008. 298 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

WHO. **Pharmaceuticals in drinking-water**. Paris: World Health Organization, 2012, 35 p.

YANG, Yi; OK, Yong Sik; KIM, Ki-Hyun; KWON Eilhann E. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: a review. **Science of the Total Environment**, v. 596, p. 303-320, 2017.

ZHANG, Yongjun; GEISSEN, Sven Uwe; GAL, Carmen. Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. **Chemosphere**, v.73, p.1151–61, nov. 2008.

ZHOU, Wuzong; YUE, Wenbo. Porous crystals of cubic metal oxides templated by cage-containing mesoporous silica. **Journal of Materials Chemistry**, v.17, p. 4947-4952, 2007.