

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II - TCC006

Marina Góis Pereira Leite Silva

**CONTAMINAÇÃO DE ÁGUAS POR DICLOFENACO E IBUPROFENO: impacto
ambiental e implicações ecotoxicológicas**

Ouro Preto

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II - TCC006

Marina Góis Pereira Leite Silva

CONTAMINAÇÃO DE ÁGUAS POR DICLOFENACO E IBUPROFENO: impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial à obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Profa. Dra. Karina Taciana Santos Silva.

Ouro Preto

2017

S586c

Silva, Marina Góis Pereira Leite .

Contaminação de águas por diclofenaco e ibuprofeno [manuscrito]: impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas / Marina Góis Pereira Leite Silva. - 2017.

47f.:

Orientador: Prof. Dr. Karina Taciana Santos Silva.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Água- Poluição. 2. Recursos hídricos. 3. Ibuprofeno. 4. Diclofenaco . 5. Poluentes emergentes. I. Silva, Karina Taciana Santos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU:556.388

Catálogo: ficha@sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

CONTAMINAÇÃO DE ÁGUAS POR DICLOFENACO E IBUPROFENO: impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **MARINA GOIS PEREIRA LEITE**, matrícula 11.1.2240 em 23 de agosto de 2017, e aprovado pela comissão examinadora:

Profa. Dra. Karina Taciana Santos Silva
DEFAR-EF-UFOP, orientadora

MSc. Ananda Lima Sanson
PPG BIOTECNOLOGIA-UFOP

Profa. Dra. Alessandra Esther de Mendonça
DEFAR-EF-UFOP

AGRADECIMENTOS

Em especial à Karina, pela sua orientação e paciência. Parabéns por ser esta pessoa que contribui cada vez mais para a Escola de Farmácia ser mais humanizada.

Aos meus pais, que em todo momento estavam presentes e me ajudaram a enfrentar o mundo desconhecido que eu tanto queria conhecer. Sei que inicialmente foi difícil para vocês, mas obrigada por me compreender e me apoiar. Sou muito grata por ter vocês em minha vida.

Ao meu noivo, que durante 6 anos, esteve em todas as etapas desta longa caminhada. Obrigada pela companhia, por me ajudar nas pequenas conquistas e principalmente por ter me apoiado em meu intercâmbio, mesmo sabendo que iríamos ficar mais de 1 ano distantes.

Aos meus irmãos, por sempre trazerem força, incentivo e alegria à minha vida

Aos meus amigos, por me ajudarem a encarar com mais leveza essa etapa.

RESUMO

Nos últimos anos o desenvolvimento de novas tecnologias analíticas permitiu a detecção de vários tipos de contaminantes em diferentes matrizes ambientais. Neste contexto, os anti-inflamatórios ibuprofeno e diclofenaco vêm se destacando por apresentarem-se como contaminantes frequentemente detectados em águas superficiais e esgotos. A elevada taxa de consumo destes fármacos pela população, principalmente relacionada ao consumo irracional de medicamentos e o descarte inadequado dos resíduos domésticos, são os principais fatores associados a esse tipo de contaminação.

Apesar disso, poucos estudos brasileiros avaliam a presença destes medicamentos em matrizes ambientais. Além disso, o efeito que estes compostos ou seus subprodutos podem desencadear nos seres vivos também não se encontra descrito na literatura.

Desta forma, foi realizado um levantamento dos principais estudos publicados sobre ocorrência e concentração destes anti-inflamatórios em águas brasileiras, com o intuito de propiciar uma melhor compreensão dos fatores que estão associados à presença destes medicamentos no meio ambiente.

LISTA DE ABREVIATURAS

4'-OH-DCF: 4'-hidroxi-diclofenaco

AINEs: Anti-inflamatórios não Esteróides

CAB: Carvão Ativado com Biofilme

CAG: Carvão Ativado Granular

CCL: *Contaminant Candidate List*

CONAMA: Conselho Nacional do Meio Ambiente

COX: Ciclooxigenase

DCF: Diclofenaco

EPA: Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

ETA: Estação de Tratamento de Água

ETE: Estação de Tratamento de Esgoto

IBP: Ibuprofeno

IBP-COOH: 2'-carboxi-ibuprofeno

IBP-OH: hidroxi-ibuprofeno

IPCS: Programa Internacional de Segurança Química

Log K_{ow} : Coeficiente de Partição Octanol-Água

NF: Nanofiltração

ODCE: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Osmose Reversa

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

UE: União Européia

USEPA: *United States Environmental Protection Agency*

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Contaminantes Emergentes	11
2.2 Regulamentação Ambiental no Brasil e no Mundo.....	12
2.3 Gestão Ambiental de Efluentes e Resíduos.....	14
2.4 Tratamento de Água	16
2.5 Medicamentos Isentos de Prescrição Médica.....	17
2.6 Anti-inflamatórios Não Esteróides	18
2.6.1 Ibuprofeno	19
2.6.2 Diclofenaco.....	21
3 JUSTIFICATIVA	23
4 OBJETIVOS.....	24
4.1 Objetivo Geral:	24
4.2 Objetivos Específicos:	24
5 METODOLOGIA.....	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	27
6.1 Degradação dos Anti-inflamatórios.....	35
6.2 Implicações Ecotoxicológicas	37
7 CONCLUSÃO.....	38
8 REFERÊNCIAS	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Ocorrência e concentração de ibuprofeno em amostras coletadas em diferentes localidades do Brasil.....	27
Tabela 2 - Ocorrência e concentração de diclofenaco em amostras coletadas em diferentes localidades do Brasil.....	29
Tabela 3: Métodos de degradação e os parâmetros físico-químicos utilizados para remoção de diclofenaco e ibuprofeno.	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Principais fontes de contaminação dos resíduos descartados inadequadamente	16
Figura 2: Classificação dos AINEs por seletividade da isoforma da ciclooxigenase (COX) .	19
Figura 3: Estrutura química do ibuprofeno e seus principais metabólitos oxidativos	20
Figura 4: Estrutura química do diclofenaco e seus principais metabólitos oxidativos	22
Figura 5: Modelo de revisão sistemática realizado neste trabalho.....	25
Figura 6: Distribuição geográfica dos estudos relatados nos últimos 20 anos para o ibuprofeno.....	29
Figura 7: Distribuição geográfica dos estudos relatados nos últimos 20 anos para o diclofenaco.....	32

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas foram desenvolvidas diversas substâncias aplicadas nos processos de expansão industrial, urbana, pecuária e agropecuária. Por outro lado, os mesmos compostos, utilizados de maneira contínua e irracional, propiciaram a contaminação dos mananciais de abastecimento de água posteriormente fornecidos ao consumo humano (BORGES et al. 2016).

Barceló e Alda (2007) denominaram esses compostos de contaminantes emergentes, pois apresentam natureza química distinta daqueles naturalmente presentes no ambiente (BARCELÓ; ALDA, 2007). Desta forma, os impactos ambientais relacionados à sua presença no ecossistema ainda permanecem desconhecidos e necessitam ser estudados. Nesta categoria estão presentes principalmente os produtos farmacêuticos, de higiene pessoal, hormônios e outros produtos de origem industrial (KOLPIN, 2012).

A ocorrência destes contaminantes emergentes em águas naturais se dá principalmente nos grandes centros urbanos e é agravada pela falta de gestão ambiental de resíduos e efluentes. (STELATO et al. 2016). Tais compostos podem ser liberados continuamente no meio ambiente, o que leva a uma exposição constante dos seres vivos que habitam esses ecossistemas (LAHTI; OIKARI, 2011).

Ao serem consumidas pela população, essas substâncias podem ainda sofrer um processo de metabolização ou permanecer no estado *in natura* sendo, de ambas as formas, lançadas aos corpos hídricos através do esgoto doméstico (IDE, 2014). O processo de biotransformação pode resultar em alterações na estrutura química que irão influenciar diretamente as propriedades físico-químicas e/ou farmacológicas dos produtos formados. Além disso, evidências apontam para o fato de que uma grande variedade deles pode ser biologicamente ativo e que, infelizmente, não são adequadamente eliminados pelo tratamento de esgoto ou pelo ambiente através de biodegradação (KÜMMERER, 2004). Com isso, estes produtos apresentam um destino incerto, podendo ainda ser adsorvidos pelo lodo de esgoto ou apenas estarem diluídos em águas superficiais (CARLSSON et al. 2005).

Neste contexto, os anti-inflamatórios são classificados como poluentes emergentes e vem se destacando nos últimos anos por serem detectados em diferentes matrizes ambientais (GONÇALVES, 2012). Além disso, ao serem descartados na água, constituem riscos à saúde ambiental e do homem, pois são medicamentos formulados

com a finalidade de estimular ou inibir importantes respostas fisiológicas do organismo humano (BORRELY et al. 2012).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Contaminantes Emergentes

Desde 1970 a comunidade científica vem realizando o monitoramento ambiental dos chamados poluentes emergentes, principalmente ao verificar associações entre a presença destes compostos e a ocorrência de diversos efeitos como toxicidade aquática, desregulação endócrina em animais e seleção de bactérias patogênicas resistentes. Em destaque, estão incluídos nesta classe os fármacos, hormônios, substâncias utilizadas em produtos de limpeza e higiene pessoal, componentes utilizados para a produção de plásticos e pesticidas (AQUINO et al. 2013).

Watts e colaboradores (1983) identificaram a existência de orgânicos não-voláteis em amostras de água, principalmente surfactantes não iônicos e catiônicos, produtos farmacêuticos e pesticidas (WATTS et al. 1983). Já Richardson e Bowron (1985) destacaram o descarte de resíduos industriais e domésticos como as principais vias de contaminação dos recursos hídricos. Nas estações de tratamento o contaminante pode seguir diferentes destinos, podendo ser biodegradado completamente, parcialmente ou se manter persistente no meio ambiente. Foi observado também que muitos produtos químicos farmacêuticos são parcialmente degradados pelo processo de tratamento de esgoto e que são posteriormente disponibilizados na água potável (RICHARDSON; BOWRON, 1985).

Atualmente organizações como a União Européia (UE), Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa Internacional de Segurança Química (IPCS) e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (ODCE), são responsáveis pelas regulamentações desses compostos em matrizes ambientais (CASTRO, 2010).

A utilização de métodos analíticos mais avançados tornou possível a detecção e quantificação dessas substâncias em matrizes ambientais complexas (BILA; DEZOTTI, 2007). Portanto, estudos nacionais e internacionais estão sendo desenvolvidos para detectar a presença destes compostos na água.

2.2 Regulamentação Ambiental no Brasil e no Mundo

Segundo o Instituto Mineiro de Gestão das Águas, que é responsável pelo monitoramento da qualidade das águas superficiais e subterrâneas de Minas Gerais, algumas definições distintas são adotadas para a classificação das águas. Desta maneira, a seguir encontram-se disponíveis alguns termos necessários para se obter uma melhor compreensão deste trabalho (IGAM, 2008).

1. Água bruta é aquela encontrada naturalmente nos rios, riachos, lagos, lagoas, açudes e aquíferos, que não passou por nenhum processo de tratamento (IGAM, 2008, p. 6).
2. Água potável é água limpa, apropriada para o consumo humano e animal, própria para beber e cozinhar, sem riscos à saúde. É fundamental para a vida humana e é obtida, em geral, através de tratamentos da água bruta que eliminam qualquer impureza (IGAM, 2008, p. 7).
3. Águas superficiais são as águas que escoam ou acumulam na superfície terrestre, como os rios, riachos, lagos, lagoas, veredas, brejos etc. (IGAM, 2008, p. 9).
4. Águas residuais são águas de consumo que contêm resíduos sólidos ou líquidos, rejeitadas como inúteis após diversos usos. Pode também tratar-se do conjunto dessas águas, tanto superficiais quanto subterrâneas, com resíduos urbanos (domésticos, industriais e águas de chuva) (IGAM, 2008, p. 8).
5. Afluente é o nome dado ao curso d'água que deságua ou desemboca em um rio maior ou em um lago (IGAM, 2008, p. 5).
6. Efluente é uma substância líquida com predominância de água produzida pelas atividades humanas (esgotos domésticos, resíduos líquidos e gasosos das indústrias etc.) lançada em rede de esgotos ou nas águas receptoras (IGAM, 2008, p. 29).

Uma vez que a poluição das águas pode trazer problemas para o meio ambiente e principalmente para o homem, organizações ambientais foram criadas em diferentes países para garantir o acesso adequado a recursos hídricos de qualidade e com potenciais mínimos de risco à saúde.

Na Europa foi elaborada a Diretiva 2000/60/CE em 23 de Outubro de 2000, também denominada como *Water Framework Directive*. Trata-se de um instrumento jurídico que define um plano de gestão para alcançar uma boa qualidade da água através da redução de emissões de substâncias prioritárias e busca de melhorias no processo de tratamento de águas residuais (CAZES, 2014).

Nesse contexto, através da Decisão 2455/2001/CE de novembro de 2001, foi proposta a primeira lista dos principais compostos que deveriam ser considerados

substâncias prioritárias em relação ao meio aquático. Eles foram definidos com base em sua toxicidade ou capacidade de bioacumulação. Dentre eles podem-se citar o mercúrio, chumbo, cádmio, benzeno e níquel.

Foi necessário promover atualizações periódicas desta lista para definir as concentrações limites no ambiente e realizar mais estudos para permitir a inclusão de outras substâncias nesta categoria, principalmente os agrotóxicos, químicos industriais e fármacos (CUNHA et al. 2016).

Na Decisão de Execução (UE) 2015/495, que atualiza a Diretiva 2008/105/CE de 2008, apenas o diclofenaco (DCF) se encontra presente na lista de substâncias prioritárias aprovadas com limite máximo de detecção de 10 ng/L (DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2015/495, 2017).

Já nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos – EPA (ou *United States Environmental Protection Agency*, USEPA em inglês) foi estabelecida em 2 de dezembro de 1970 para garantir a proteção ambiental americana (USEPA, 2017).

Além disso, foi criada uma Lista de Candidatos a Contaminantes (*Contaminant Candidate List - CCL*) contendo substâncias não regulamentadas e que necessitam de estudos detalhados sobre seus potenciais efeitos na saúde e dos níveis nos quais elas possam ser encontradas na água potável. Foi disponibilizada em 17 de novembro de 2016, a última atualização da CCL número 4, com destaque para alguns hormônios: 17 β -estradiol, estriol, estrona e etinilestradiol (USEPA, 2016).

Na legislação brasileira, a qualidade dos recursos hídricos é principalmente definida pelo Ministério do Meio Ambiente por meio do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) através de resoluções que normalmente são fundamentadas por normas internacionais (CUNHA et al. 2016).

A Resolução CONAMA 357 de 2005 é responsável por estabelecer condições e padrões de lançamento de efluentes, além de valores máximos para algumas substâncias orgânicas e inorgânicas, como por exemplo, o alumínio, cádmio, cromo, mercúrio, DDT e benzeno (BRASIL, 2005). Além disso, mediante fundamentação técnica, é possível realizar a inclusão de substâncias que possam comprometer o uso da água para os fins previstos (CASTRO, 2010).

Em suma, quando comparada com a legislação pertinente de países desenvolvidos, é possível observar um avanço na política ambiental brasileira no que tange o estabelecimento de limites para os diversos contaminantes de recursos hídricos

(OLIVEIRA et al. 2014). Por outro lado, observam-se poucas alterações realizadas ao longo dos anos relacionadas aos limites aceitáveis para muitas substâncias, principalmente fármacos, que ainda precisam de estudos mais elaborados para serem incluídos na legislação nacional atual.

2.3 Gestão Ambiental de Efluentes e Resíduos

A avaliação dos parâmetros físico-químicos da água e o fornecimento adequado deste recurso natural estão relacionados com a qualidade de vida da população. Por outro lado, a disposição dos resíduos gerados pelo homem no ambiente afeta diretamente as características da água e seu padrão de potabilidade. Sendo assim, é necessário garantir um sistema de saneamento ambiental que abranja integralmente o abastecimento de água, a coleta e tratamento dos esgotos, o manejo e disposição adequada de resíduos e a drenagem urbana (WIENS, 2008).

Tais necessidades são consequência do processo de urbanização e do adensamento humano, e os métodos e programas atualmente empregados estão se mostrando inadequados ou insuficientes para supri-las. Desta forma, a população tem acesso a recursos hídricos de baixa qualidade fornecidos pelo sistema de abastecimento. Paralelamente a este processo, não há uma promoção da coleta de resíduos e tratamento eficaz de esgotos. Conseqüentemente, os recursos hídricos apresentam altas quantidades de agentes químicos e isto aumenta os riscos à saúde (ANDREAZZI et al. 2007).

Diante disso, foi necessária a implementação de políticas pública, adotadas pelo governo federal, isoladamente ou em regime de cooperação com estados, Distrito Federal, municípios ou particulares, para preservar os recursos naturais da exposição a estes compostos. A Lei Nº 12.3051, de 2 de agosto de 2010 institui a política nacional de resíduos sólidos ao dispor diretrizes associadas ao seu gerenciamento, sendo constituído de um conjunto de ações que sejam ambientalmente adequadas para serem exercidas durante a realização da coleta, transporte, tratamento e destinação final destas substâncias. Podem-se citar, por exemplo, metas relacionadas à redução de geração de resíduos municipais ou ações preventivas e corretivas a serem executadas no processo de descarte incorreto. Além disso, empreendimentos que estão sujeitos a licenciamento ambiental, devem também ter aprovação de plano de gerenciamento de resíduos produzidos (BRASILd, 2012).

Já a RDC N° 306, de 7 de dezembro de 2004 dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Neste caso, substâncias que apresentam risco à saúde ou ao meio ambiente, como por exemplo, os produtos hormonais, antimicrobianos, citostáticos, antineoplásicos devem ser submetidos a tratamento ou ser dispostos em aterro de resíduos perigosos - Classe I (BRASILE, 2004).

Por outro lado, no Brasil ainda é deficiente em ações que evitem o descarte inadequado dos resíduos farmacológicos e que promovam o uso racional de medicamentos. Um exemplo disso é a ausência de um programa nacional de recolhimento de medicamentos vencidos. Tais ações são realizadas através de iniciativas isoladas em alguns municípios. Falqueto e Kligerman (2013) propuseram algumas diretrizes para promover o programa de recolhimento de medicamentos vencidos baseado na experiência de outros países. Entre elas, pode-se destacar o estreitamento das relações entre os Ministérios da Saúde e do Meio Ambiente, desenvolvimento de tecnologias de tratamento e identificação dos resíduos gerados (FALQUETO; KLIGERMAN, 2013).

Na figura 1 estão representadas as principais fontes de contaminação dos resíduos descartados inadequadamente. É necessário promover a conscientização da população para o consumo racional de medicamentos, evitando a interrupção do tratamento e conseqüentemente sobras de medicamentos. Além disso, o descarte de medicamentos vencidos ou não utilizados deve ser realizado em posto de coleta disponibilizado em farmácias, drogarias, postos de saúde ou hospitais que prestam este serviço (BRASIL, 2015).

Em suma, uma gestão ambiental eficaz de efluentes e resíduos pelos produtores responsáveis não envolve apenas requisitos legais, mas também propicia benefícios econômicos ao reduzir o descarte desnecessário de compostos e o custo de tratamento. Além disso, incorpora uma estratégia de marketing ao promover responsabilidade social e ambiental (TRECCO et al. 2011).

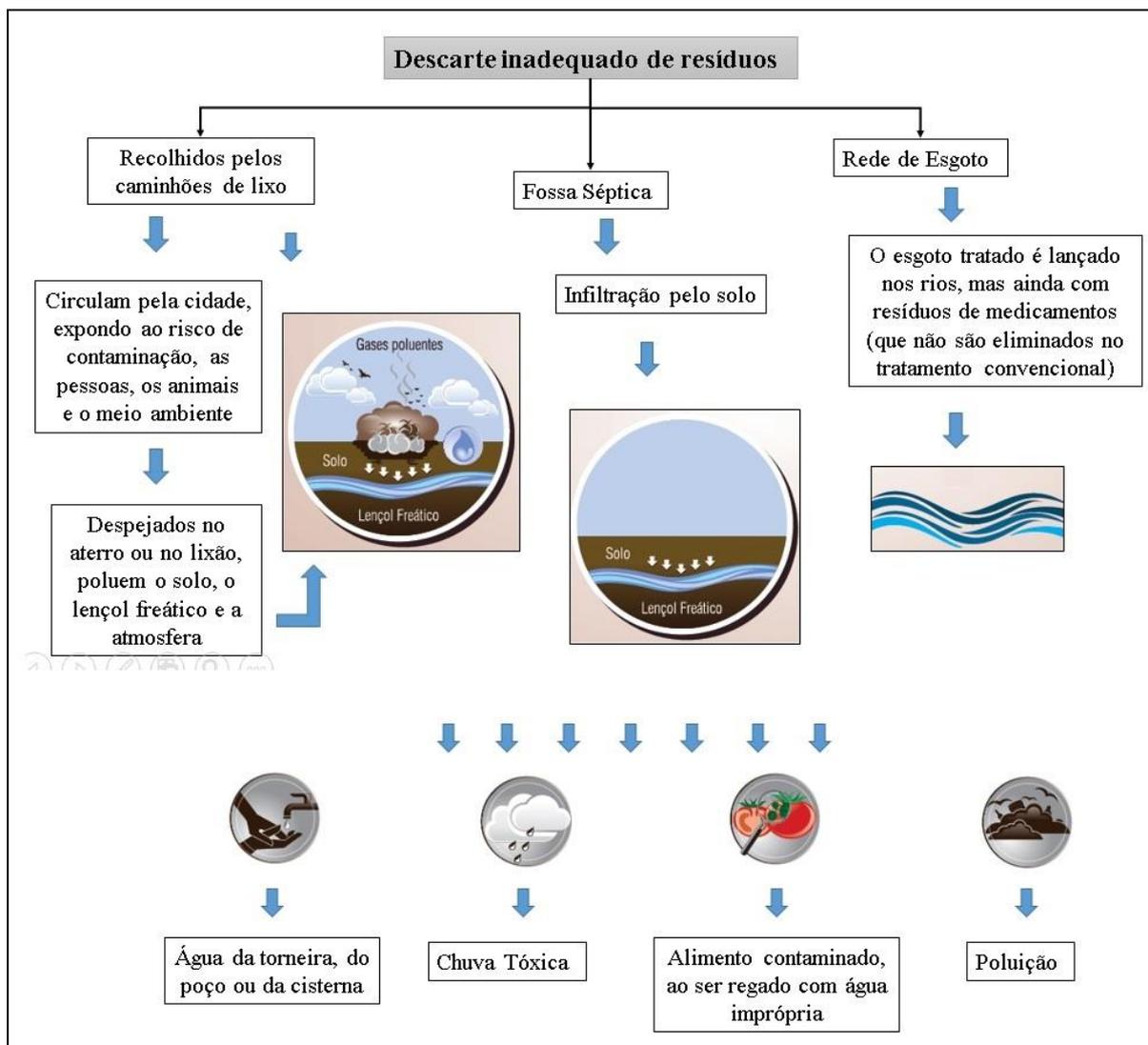


Figura 1: Principais fontes de contaminação dos resíduos descartados inadequadamente. Fonte - *Adaptado* de BRASIL (2015)

2.4 Tratamento de Água

Nas estações de tratamento de água (ETA) ou esgoto, o processo empregado na limpeza é constituído de coagulação, floculação, sedimentação, flotação, filtração e desinfecção (LIMA, 2013). É esperado que as técnicas de separação mecânica através da sedimentação promovam uma remoção significativa de vários compostos orgânicos (SODRÉ, 2007).

Devido ao surgimento de novas classes de contaminantes, houve a necessidade de se desenvolver outras técnicas para garantir uma remoção eficaz desses compostos. Neste contexto, processos oxidativos (O_3/H_2O_2 , fotocatalise com TiO_2 , H_2O_2/UV), ozonização, cloração, filtração em carvão ativado, membranas de nanofiltração (NF) e

osmose reversa (OR) surgiram com a finalidade de promover uma maior remoção dos contaminantes em água, mesmo que presentes em quantidades mínimas (BILA; DEZOTTI, 2007).

Por outro lado, a maioria das ETE no Brasil apresenta apenas sistemas convencionais de tratamento. Com isso, as eficiências de remoção destes resíduos tendem a ser menores quando comparadas com aquelas obtidas em associação aos sistemas de tratamento complementar citados anteriormente (GHISELLI, 2007).

Neste contexto, estudos estão sendo desenvolvidos para avaliar a remoção destes contaminantes utilizando diferentes tipos de tratamento.

Riaobello (2012) avaliou a eficiência de remoção do diclofenaco empregando a pré-oxidação com cloro e dióxido de cloro. Neste caso, foi atingida uma pequena taxa de remoção com a formação de subprodutos provenientes da oxidação. Por outro lado, observou-se que o tratamento convencional seguido da adsorção em carvão ativado granular apresentou remoção de 99.7% (RIAABELLO, 2012).

Já Erba, C. M. e colaboradores (2012) utilizaram uma tecnologia de tratamento que não emprega produtos químicos, denominada filtro ecológico, seguida por filtro de carvão granular biologicamente ativado, obtendo uma remoção de 97,43% do diclofenaco e 85,03% do ibuprofeno (IBP) presentes na amostra testada (ERBA et al. 2012).

2.5 Medicamentos Isentos de Prescrição Médica

Recentemente foi publicado no Diário Oficial da União (Nº 189 em de 30 de setembro de 2016) a lista referente aos medicamentos isentos de prescrição médica para que sejam dispensados. Para que um medicamento seja assim considerado, ele deve apresentar as seguintes características abrangidas na RDC Nº 98, de 1º de Agosto de 2016: baixo potencial de toxicidade, de interações medicamentosas e ser utilizado por um curto período de tempo. Neste contexto, os medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico dos anti-inflamatórios que se enquadram nesta lista são apenas o naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno e os tópicos não esteroidais, estando ausente desta categoria o diclofenaco.

Desta maneira, o farmacêutico é um dos profissionais que pode atuar na prescrição destes medicamentos e na orientação de seu uso de maneira correta, propiciando a diminuição da automedicação e dos danos causados pelo uso irracional

(SOTERIO; SANTOS, 2016). Além disso, os farmacêuticos possuem um papel fundamental no auxílio ao correto descarte de medicamentos e, conseqüentemente, na diminuição da contaminação de matrizes ambientais.

2.6 Anti-inflamatórios Não Esteróides

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são normalmente utilizados para o tratamento da dor, inflamação e febre. Seu mecanismo de ação está relacionado principalmente à capacidade dos AINEs de inibir a enzima ciclooxigenase (COX), que é responsável pela síntese de prostaglandinas. Já as prostaglandinas medeiam às principais atividades fisiológicas do organismo, permitindo um funcionamento normal celular (MENDONÇA et al. 2000).

A enzima ciclooxigenase apresenta duas isoformas. A primeira, COX-1, é denominada fisiologicamente constitutiva, pois apresenta funções como citoproteção da mucosa gástrica, manutenção da função renal e plaquetária. A segunda, COX-2, ou indutiva, está envolvida em processos inflamatórios patológicos. Ambas estão presentes em vários tecidos humanos e de animais (KUMMER et al. 2002). O uso dos AINES pode desencadear diversos efeitos colaterais, já que as prostaglandinas estão envolvidas não apenas com o controle da inflamação, mas também com os processos de coagulação sanguínea, cicatrização de feridas, função renal e tônus vascular (KUMMER et al. 2002).

Na figura 2 verifica-se a classificação dos AINEs de acordo com a seletividade da isoforma de COX. Diante disso, é possível observar uma inibição maior do diclofenaco para a COX 2 comparando-se ao ibuprofeno. Desta forma, apesar do diclofenaco apresentar uma redução dos efeitos gastrointestinais por exibir uma inibição mais seletiva desta isoforma, verificou-se que estes fármacos possuem uma menor segurança cardiovascular (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

Em suma, mesmo diante dos riscos envolvidos com a utilização dos anti-inflamatórios, esta classe de medicamentos vem apresentando elevadas taxas de consumo pela população. Este aumento parece ser proveniente de prescrições médicas inadequadas ou pode estar associado ao uso indiscriminado através da automedicação. De qualquer forma, a frequência e o volume de medicamentos utilizados relacionam-se ao aumento de suas concentrações em efluentes (ARRUBLA et al. 2016).

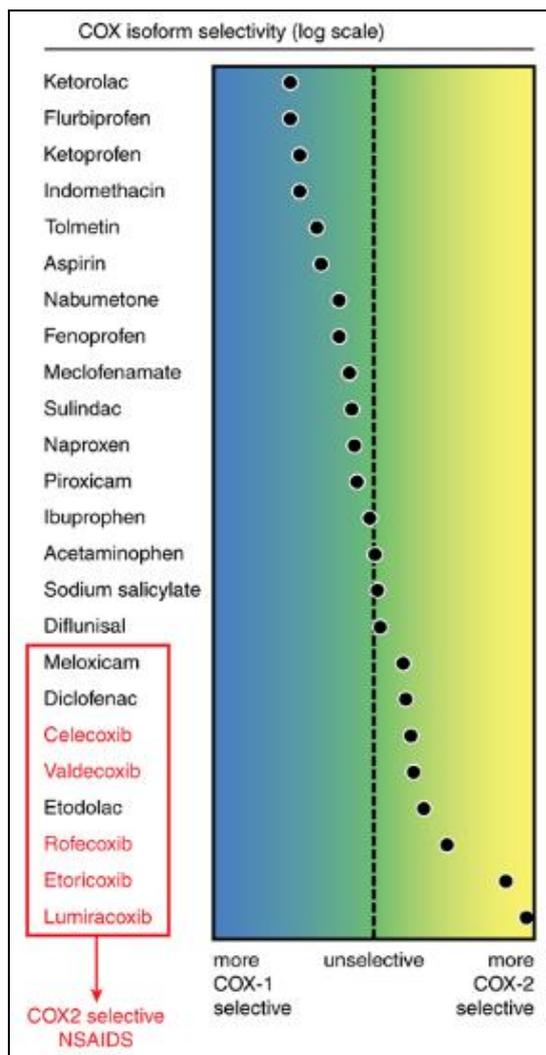


Figura 2: Classificação dos AINEs por seletividade da isoforma da ciclooxigenase (COX).
Fonte - (BRUNTON et al. 2012)

2.6.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno é utilizado no tratamento de doenças reumáticas ou de outras desordens musculoesqueléticas e inflamatórias. A principal forma de excreção deste fármaco é renal (66%), enquanto cerca de 34% é excretado nas fezes (excreção biliar). O metabolismo oxidativo é a principal via de biotransformação e leva a formação de diversos metabólitos (MAGIERA; GÜLMEZ, 2014). A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2010 mostra que o ibuprofeno é disponibilizado na forma de comprimidos (200, 300 e 600mg) e solução oral (50mg/ml) (BRASILc.; 2010).

Na figura 3 pode-se observar a estrutura química do ibuprofeno e seus metabólitos. Os principais produtos formados durante o processo oxidativo são 2'-hidroxi-ibuprofeno (IBP-OH) e 2'-carboxi-ibuprofeno (IBP-COOH). Outros metabólitos, como 1-hidroxi-ibuprofeno e 3-hidroxi-ibuprofeno, existem em quantidades menores quando comparados aos metabólitos IBP-OH e IBP-COOH (GŁÓWKA; KARAŻNIEWICZ, 2007).

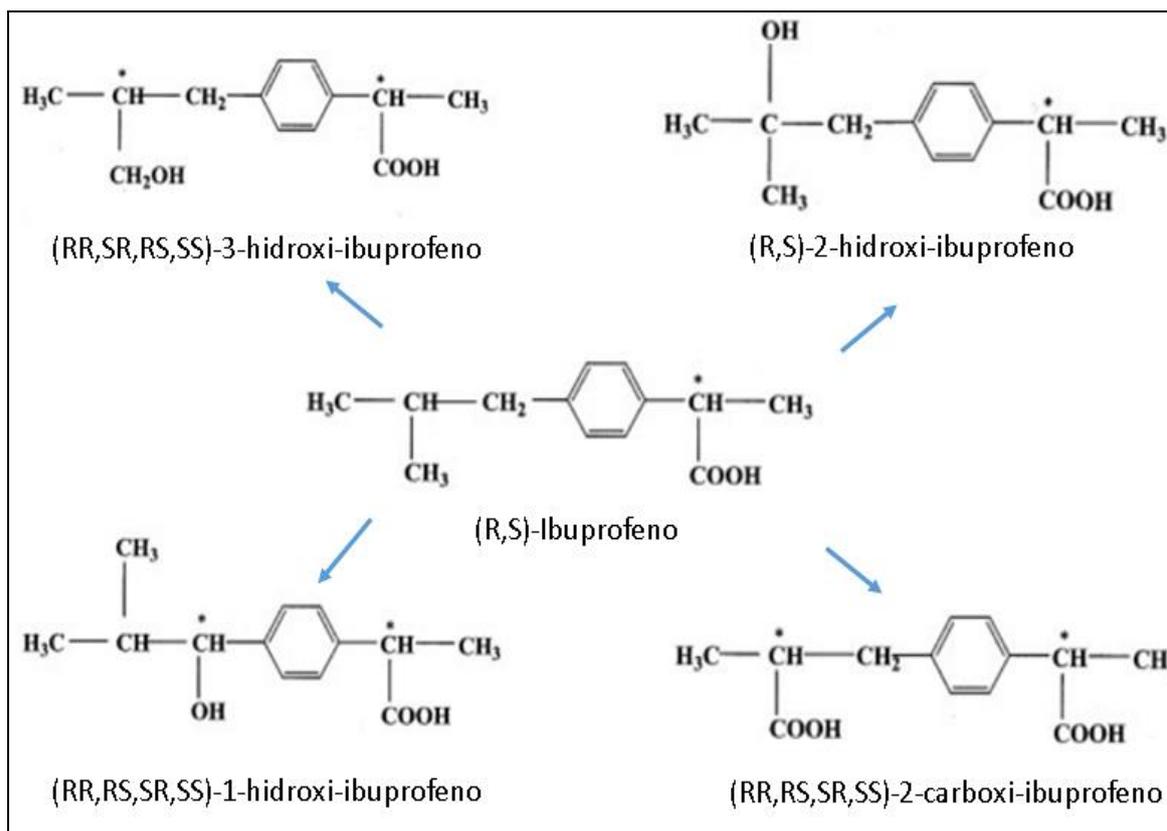


Figura 3: Estrutura química do ibuprofeno e seus principais metabólitos oxidativos. Fonte - Adaptado de GŁÓWKA e KARAŻNIEWICZ (2007).

Oliveira e colaboradores (2005b) através do método de microextração em fase sólida e cromatografia líquida de alta eficiência, realizaram a determinação simultânea de IBP-OH e IBP-COOH em urina humana após administração de uma única dose oral de 200mg de ibuprofeno em um voluntário saudável. Foi verificada a excreção renal de 20,1% de 2'-hidroxi-ibuprofeno e 40,2% de 2'-carboxi-ibuprofeno (OLIVEIRA et al. 2014).

Weigel e colaboradores (2004) detectaram o hidroxi-ibuprofeno em esgotos e o carboxi-ibuprofeno em amostras de água do mar. Diante disso, observou-se que as

condições ambientais, como a temperatura, salinidade e pH do meio, podem influenciar na presença destes contaminantes em diferentes regiões (WEIGEL et al. 2004).

2.6.2 Diclofenaco

Derivado do ácido fenilacético, o diclofenaco possui ação maior na inibição da ciclooxigenase 2, porém está associado com a ocorrência de efeitos dose-dependente gastrointestinais, cardiovasculares e renais (ALTMAN et al. 2015). É muito utilizado para eliminação de dor e inflamação em doenças reumáticas, podendo ser administrado por via oral, retal e intramuscular. É eliminado principalmente pelo metabolismo hepático e apresenta excreção urinária e biliar. (TODD; SORKIN, 1988).

Em análise de amostras de urina em 24 horas depois da administração de 150mg de diclofenaco injetável foi detectado o composto inalterado e formação de vários produtos hidroxilados. Dentre estes compostos, que podem ser visualizados na figura 4, foram identificados o diclofenaco (6.5%) e também os subprodutos 3'-hidroxidiclofenaco (1.4%), 4'-hidroxidiclofenaco (18.1%), 5'-hidroxidiclofenaco (8.2%) e 4',5-di hidroxidiclofenaco (15.4%) (SCHNEIDER.; DEGEN, 1981).

Perez e Barcelo (2008) realizaram a monitorização do diclofenaco e seu metabólito 4'-hidroxidiclofenaco (4'-OH-DCF) em amostras de esgoto não tratadas e tratadas, recolhidas a partir de águas residuais presentes na estação de tratamento de esgoto em Rubi, Espanha. As concentrações médias de DCF e 4'-OH-DCF nas amostras sem tratamento foram 349 e 237 ng/L, respectivamente. Depois do tratamento foram detectadas taxas de remoção de apenas 26% para diclofenaco e 56% para o seu metabólito (PEREZ; BARCELO, 2008).

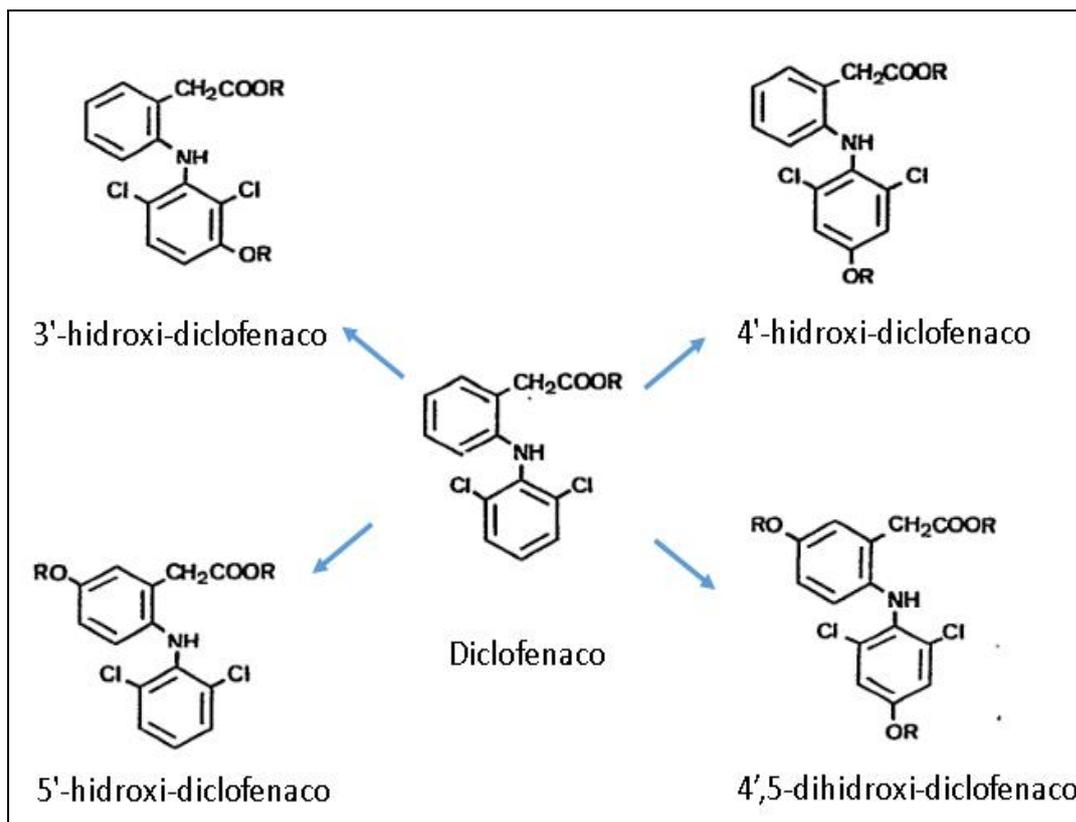


Figura 4: Estrutura química do diclofenaco e seus principais metabólitos oxidativos. Fonte - Adaptado de SCHNEIDER e DEGEN (1981).

3 JUSTIFICATIVA

O consumo dos produtos farmacêuticos pela sociedade pode resultar na sua ocorrência em efluentes, águas superficiais, lodo, plantas e nos seres vivos. Dentre as principais fontes de contaminação pode-se citar o uso irracional de medicamentos e descargas de águas residuais no meio ambiente (LANGFORD; THOMAS, 2011). Estas substâncias foram classificadas recentemente como poluentes emergentes e estão recebendo atenção considerável por causa de seus impactos ambientais, especialmente pela sua ocorrência, persistência e risco para a vida aquática e para os seres humanos (EVGENIDOU et al. 2015).

As estações de tratamento de esgoto geralmente empregam processos biológicos como principal tecnologia, principalmente para reduzir a carga de poluentes orgânicos. No entanto, estes sistemas de tratamento convencionais não são projetados para remover especificamente fármacos presentes no esgoto sanitário (USEPA, 2009).

Nos últimos anos, através do desenvolvimento das técnicas analíticas, foi possível determinar a presença em níveis cada vez mais baixos e em complexas matrizes ambientais, permitindo-se prever os impactos desses contaminantes para o meio ambiente (GONÇALVES, 2012).

Neste contexto, a maioria dos estudos que foram relatados na literatura brasileira está relacionada com a presença de desreguladores endócrinos em águas, principalmente hormônios e pesticidas. No entanto, a ocorrência de fármacos em águas ainda está sendo investigada e não existem dados compilados em um único estudo.

Desta forma, ao verificar a escassez de estudos abordando outras classes de substâncias, neste trabalho investigou-se a ocorrência dos anti-inflamatórios diclofenaco e ibuprofeno nos últimos vinte anos nas matrizes ambientais brasileiras. Desta maneira, espera-se melhorar a compreensão dos principais problemas vinculados à presença desses fármacos e seus subprodutos no ambiente, bem como subsidiar futuras pesquisas relacionadas à remoção destes compostos de matrizes aquáticas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Realizar uma revisão bibliográfica de estudos que relatam a presença dos poluentes emergentes ibuprofeno e diclofenaco demonstrando quais os principais fatores que influenciam a presença destes fármacos no ambiente.

4.2 Objetivos Específicos:

- Identificar estudos que relatam a presença e concentração dos anti-inflamatórios supracitados em diferentes matrizes ambientais brasileiras.
- Discutir os fatores que determinam a ocorrência destes compostos em águas;
- Discutir as implicações ecotoxicológicas relacionadas à presença desses contaminantes em matrizes aquáticas.
- Estudar a degradação e a eficiência dos métodos de remoção dos resíduos dos fármacos pesquisados em águas;

5 METODOLOGIA

Poucos trabalhos avaliam a presença dos poluentes emergentes diclofenaco e ibuprofeno em matrizes ambientais brasileiras. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, constituindo uma investigação científica de estudos observacionais retrospectivos sobre esses contaminantes. Pode-se observar na figura 5 as etapas que foram realizadas para o desenvolvimento desta pesquisa.

A primeira etapa foi contituída de uma ampla pesquisa da literatura na língua inglesa, portuguesa e espanhola. O período considerado no levantamento da pesquisa bibliográfica foi compreendido entre 1997 e junho de 2017. Foram utilizadas bases de dados como o Portal de periódicos da CAPES, SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico.

Os critérios de inclusão foram: 1. Dados de ocorrência brasileira; 2. Compreendidos nos últimos 20 anos; 3. Relacionando somente os anti-inflamatórios diclofenaco e ibuprofeno; 4. Estar publicado nos idiomas selecionados; 5. Utilizar referências bibliográficas relevantes.

As palavras-chave relacionadas com o trabalho foram: *Emerging contaminants Brazil, water, water resources, drinking water treatment process, ibuprofen, diclofenac, poluentes emergentes, água, ibuprofeno, diclofenaco.*

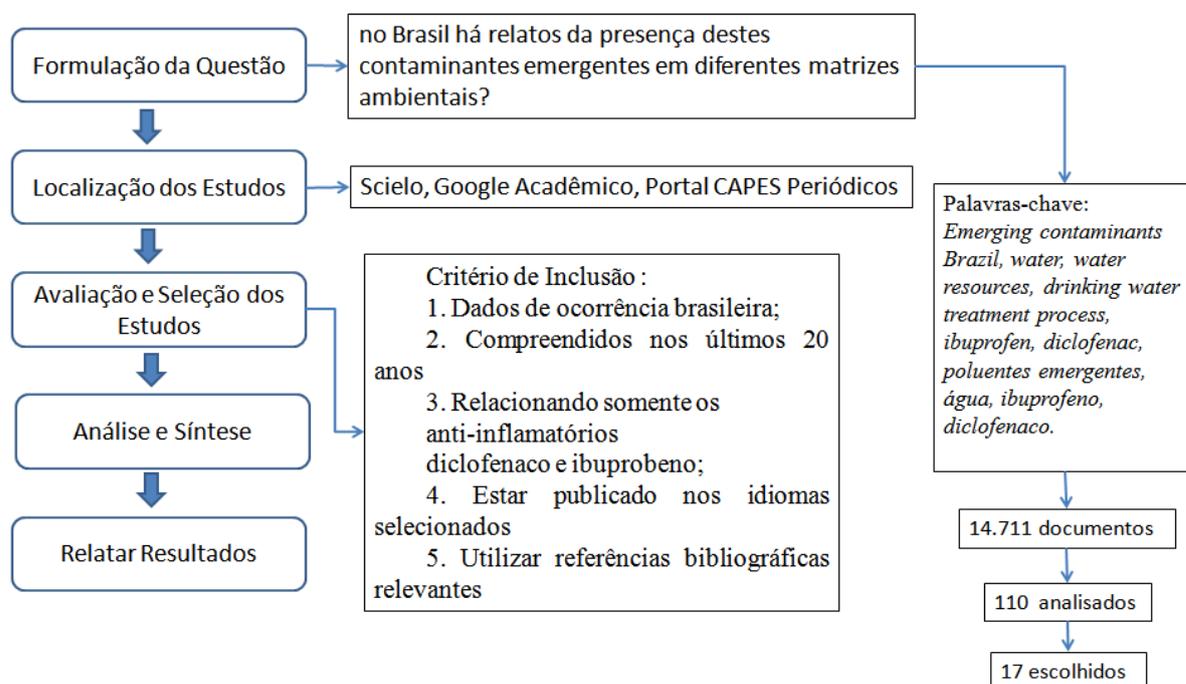


Figura 5: Modelo de revisão sistemática realizado neste trabalho. – Adaptado de CAIADO et al. (2016).

Identificou-se a categoria dos documentos (tese, dissertação, revista científica), metodologia utilizada, as condições de teste e os resultados obtidos. A associação cruzada entre as palavras-chave forneceu 14711 documentos. Analisou-se 110 documentos, dentre os quais 17 foram selecionados segundo os critérios de inclusão. Em seguida, para cada referência identificou-se a localização, tipo de amostra, métodos analíticos e fármaco estudado. Desta maneira, obteve-se a elaboração do quadro com todas estas informações presentes. Além disso, agruparam-se geograficamente estes dados para obter uma melhor visualização e compreensão da ocorrência destas substâncias no Brasil.

Através do levantamento bibliográfico realizado, foram identificadas as semelhanças entre as regiões e quais os fatores relevantes que seriam fundamentais para que permitisse a presença dos fármacos nas diferentes matrizes ambientais brasileiras.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diante das baixas concentrações dos fármacos e seus metabólitos em sedimentos, lodos de esgoto e águas superficiais, em concentrações de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$, houve a necessidade de se desenvolver metodologias capazes de realizar detecções com maior precisão (RODRIGUES, 2011). Com isso, recentemente houve um aumento de estudos relacionando a presença de poluentes emergentes em diferentes regiões do Brasil.

Deste modo, através das tabelas 1 e 2, foi possível verificar as principais informações sobre a ocorrência e concentração de ibuprofeno e diclofenaco em amostras coletadas no Brasil durante os últimos 20 anos. Além disso, nas figuras 6 e 7, encontram-se a distribuição geográfica dos estudos relatados no mesmo período para uma melhor visualização das principais áreas afetadas.

Tabela 1 - Ocorrência e concentração de ibuprofeno em amostras coletadas em diferentes localidades do Brasil.

Localização	Tipo de amostra	Métodos analíticos	Concentração	Referências
Rio Atuba, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC – DAD	0,06-9,72 $\mu\text{g.L}^{-1}$	(MIZUKAWA, 2016)
Rio Palmital, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC – DAD	0,13-5,90 $\mu\text{g.L}^{-1}$	(MIZUKAWA, 2016)
Rio Belém, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC – DAD	0,54-9,87 $\mu\text{g.L}^{-1}$	(MIZUKAWA, 2016)
Córrego do Veado/Limoeiro, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	CLAE	42 mg.L^{-1}	(STELATO et al. 2016)
Córrego do Cedro, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	CLAE	14 mg.L^{-1}	(STELATO et al. 2016)
Baía de Todos-os-Santos e costa norte de Salvador, Bahia, Brasil	Águas superficiais	LC-MS/MS	14,3 ng.L^{-1}	(BERETTA, 2014)
Rio Monjolinho, São Carlos, São Paulo, Brasil	Águas superficiais	LC-MS/MS	743,9 ng.L^{-1}	(CAMPANHA et al. 2014)
Rio Piraí, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	6,48 ng.L^{-1}	(SOUSA et al. 2014)
Rio Jundiá, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	74,2 ng L^{-1}	(SOUSA et al. 2014)
Curitiba, Paraná, Brasil.	Amostras de esgoto efluente de Estações de Tratamento	EFS-CLAE-UV	Determinação de ibuprofeno não foi possível.	(COLAÇO, 2013)

Rio Meia Ponte, Goiânia, Goiás, Brasil.	Águas superficiais - período chuvoso	HPLC e UHPLC	73,30ng.L ⁻¹	(FONSECA, 2013)
Rio Meia Ponte, Goiânia, Goiás, Brasil.	Águas superficiais - estiagem	HPLC e UHPLC	358,20ng.L ⁻¹	(FONSECA, 2013)
Córregos São Domingos, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	104,9ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Ribeirão Santíssimo, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	41,4ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Estações de Tratamento de Esgoto 1, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Amostras de esgoto efluente de Estação de Tratamento	LC-MS/MS	926ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Paquequer e Afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	478,4ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Paraíba do Sul e afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	51ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Guandu e afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	14,0ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Belém, Curitiba, Brasil	Águas superficiais	UV/HPLC	729ng.L ⁻¹	(KRAMER, 2012)
Rio Atibaia, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - UV/DAD ou FLD	170ng.L ⁻¹	(MONTAGNER; JARDIM, 2011)
Bacia do Rio Paraíba do Sul, São Paulo, Brasil.	Água bruta e tratada	LC-MS/MS	Não detectado (limite de quantificação de 0,36µg.L ⁻¹)	(RODRIGUES, 2011)
Corrego da Onça, Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, Brasil.	Águas superficiais e amostras de efluentes em Estações de Tratamento de Esgoto	EFS-CLAE	33,86mg.L ⁻¹	(AMÉRICO, 2010)
Rio Atibaia, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - UV/DAD ou FLD	Não detectado (limite de detecção de 51ng.L ⁻¹)	(RAIMUNDO, 2007)
Campinas, São Paulo, Brasil.	Esgoto bruto doméstico da ETE Samambaia.	ELL-EFS e CG-MS/MS	54,2µg.L ⁻¹	(GHISELLI, 2007)
Campinas, São Paulo, Brasil.	Esgoto tratado doméstico	ELL-EFS e CG-MS/MS	48,4µg.L ⁻¹	(GHISELLI, 2007)

	da ETE Samambaia.			
Represa Billings, São Paulo, Brasil.	Amostras de sedimento	EFS e CG-MS/MS	0,9-18,4ng.L ⁻¹	(ALMEIDA, 2003)
Rio Paraíba do Sul, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	--	Não detectado (limite de detecção de 10ng.L ⁻¹)	(TERNES et al. 1999Apud RAIMUNDO, 2007, P. 83)



Figura 6: Distribuição geográfica dos estudos relatados nos últimos 20 anos para o ibuprofeno.

Tabela 2 - Ocorrência e concentração de diclofenaco em amostras coletadas em diferentes localidades do Brasil.

Localização	Tipo de amostra	Métodos analíticos	Concentração	Referências
Rio Atuba, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - DAD	0,01-4,88µg.L ⁻¹	(MIZUKAWA, 2016)
Rio Palmital, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - DAD	0,26-2,01µg.L ⁻¹	(MIZUKAWA, 2016)
Rio Belém, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - DAD	0,11-4,13µg.L ⁻¹	(MIZUKAWA, 2016)
Córrego do Veado/Limoeiro, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	CLAE	11mg.L ⁻¹	(STELATO et al. 2016)

Córrego do Cedro, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	CLAE	7mg.L ⁻¹	(STELATO et al. 2016)
Baía de Todos-os-Santos e costa norte de Salvador, Bahia, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	1,06ng.L ⁻¹	(BERETTA et al. 2014)
Rio Monjolinho, São Carlos, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	385,7ng.L ⁻¹	(CAMPANHA et al. 2014)
Rio Pirai, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	15,9ng.L ⁻¹	(SOUSA et al. 2014)
Rio Jundiá, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	108,7ng.L ⁻¹	(SOUSA et al. 2014)
Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	259,03µg.L ⁻¹	(SOUZA, 2014)
Curitiba, Paraná, Brasil.	Amostras de esgoto efluente de Estações de Tratamento - período inverno	EFS-CLAE-UV	1330ng.L ⁻¹	(COLAÇO, 2013)
Curitiba, Paraná, Brasil.	Amostras de esgoto efluente de Estações de Tratamento - período verão	EFS-CLAE-UV	888ng.L ⁻¹	(COLAÇO, 2013)
Curitiba, Paraná, Brasil.	Amostras de esgoto afluentes de Estações de Tratamento - período inverno	EFS-CLAE-UV	714ng.L ⁻¹	(COLAÇO, 2013)
Curitiba, Paraná, Brasil.	Amostras de esgoto efluente de Estações de Tratamento - período verão	EFS-CLAE-UV	417ng.L ⁻¹	(COLAÇO, 2013)
Rio Meia Ponte, Goiânia, Goiás, Brasil.	Águas superficiais - período chuvoso	HPLC e UHPLC	36,71ng.L ⁻¹	(FONSECA, 2013)
Rio Meia Ponte, Goiânia, Goiás, Brasil.	Águas superficiais - estiagem	HPLC e UHPLC	165,15ng.L ⁻¹	(FONSECA, 2013)
Rio Iguaçu, Paraná, Brasil.	Águas superficiais	UV/HPLC	317ng.L ⁻¹	(KRAMER, 2012)
Córregos São Domingos, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	113,8ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)

Ribeirão Santíssimo, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	10,4ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Estações de Tratamento de Esgoto 1, Santa Maria Madalena, Rio de Janeiro, Brasil.	Amostras de efluente de Estação de Tratamento	LC-MS/MS	308,6ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Paquequer e Afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	72,7ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Paraíba do Sul e afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	76,3ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Guandu e afluentes, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	LC-MS/MS	22,5ng.L ⁻¹	(GONÇALVES, 2012)
Rio Atibaia, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - UV/DAD ou FLD	46ng.L ⁻¹	(MONTAGNER; JARDIM, 2011)
Bacia do Rio Paraíba do Sul, São Paulo, Brasil.	Água bruta e tratada	UPLC-MS/MS	Não detectado (limite de quantificação de 0,33µg.L ⁻¹)	(RODRIGUES, 2011)
Córrego da Onça, Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, Brasil.	Águas superficiais e amostras de efluentes em Estações de Tratamento de Esgoto	EFS-HPLC	8,250mg.L ⁻¹	(AMÉRICO, 2010)
Ribeirão Pinheiros, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - UV/DAD ou FLD	96ng.L ⁻¹	(RAIMUNDO, 2007)
Ribeirão Anhumas, São Paulo, Brasil.	Águas superficiais	HPLC - UV/DAD ou FLD	115ng.L ⁻¹	(RAIMUNDO, 2007)
Campinas, São Paulo, Brasil.	Esgoto bruto doméstico da ETE Samambaia.	ELL-EFS e GC/MS	2.87µg.L ⁻¹	(GHISELLI, 2007)
Campinas, São Paulo, Brasil.	Esgoto tratado doméstico da ETE Samambaia.	ELL-EFS e GC/MS	1,78µg.L ⁻¹	(GHISELLI, 2007)
Represa Billings, São Paulo, Brasil.	Amostras de sedimento	EFS-GC/MS	3,2-20,1ng.L ⁻¹	(ALMEIDA, 2003)
Rio Paraíba do Sul, Rio de Janeiro, Brasil.	Águas superficiais	--	10-60ng.L ⁻¹	(TERNES et al., 1999Apud RAIMUNDO, 2007, P. 83)



Figura 7: Distribuição geográfica dos estudos relatados nos últimos 20 anos para o diclofenaco.

AMÉRICO (2010) ao analisar a Bacia Hidrográfica do Córrego da Onça, em Três Lagoas-MS, verificou que a presença e concentração dos fármacos presentes em diferentes amostras podem estar relacionadas com as características da área de estudo. Neste caso, a região estudada apresentava despejo de esgoto sanitário e um sistema de drenagem urbano inadequado, associado à degradação do solo e da vegetação original por atividades urbanas desordenadas. Dentre os compostos farmacológicos identificados em amostras de esgoto bruto coletadas da ETE, as maiores concentrações foram referentes ao diclofenaco e o ibuprofeno.

Foram verificados outros estudos que também mencionaram o monitoramento destes anti-inflamatórios em estações de tratamento de esgoto. De acordo com COLAÇO (2013), concentrações maiores de diclofenaco foram encontradas ao se analisar amostras de esgoto bruto e tratado em Curitiba-PR no período de inverno. Este fato 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.

Já GHISELLI (2007) investigou a região metropolitana de São Paulo por apresentar uma crescente ocupação industrial e adensamento populacional, com baixa taxa de tratamento de esgoto (apenas 25% do esgoto coletado é tratado). Neste contexto, foram coletadas amostras de esgoto na ETE Samambaia, localizada próxima ao Ribeirão Pinheiros, região leste de Campinas. Comparando-se as concentrações desses AINES em esgoto doméstico bruto com tratamento preliminar de remoção de areia, e esgoto tratado biologicamente por lodos ativados, foram identificadas concentrações semelhantes e uma porcentagem relativamente baixa de remoção, de apenas 10,7% para ibuprofeno e 38,0 % para diclofenaco.

Vale ressaltar que há uma prevalência dos estudos que analisam amostras superficiais de água e vários autores abordam a presença desses contaminantes em diferentes regiões do Brasil nesta matriz ambiental.

MIZUKAWA (2016) recentemente realizou a quantificação de substâncias emergentes na região metropolitana de Curitiba, especialmente nas bacias do rio Atuba, Belém e Palmital. Essa região apresenta descargas de efluentes domésticos brutos e é utilizada para abastecimento humano. Foi possível detectar níveis inferiores de contaminação em regiões próximas a nascente e superiores na foz dos rios.

Um estudo que avaliou a influência da pluviosidade na presença de diclofenaco e ibuprofeno em períodos de chuva e de estiagem foi o de STELATO e colaboradores (2016). Nele, foi detectada a presença desses compostos nos córregos do Veado/Limoeiro e Cedro, em Presidente Prudente-SP. Diferentemente do estudo em amostras de esgoto de COLAÇO (2013) citado anteriormente, os maiores níveis de concentração foram detectados nos períodos chuvosos. Neste caso, estes valores podem estar 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.

CAMPANHA e colaboradores (2014) ao determinar estes contaminantes em águas superficiais no rio Monjolinho em São Carlos-SP, observaram que houve maiores concentrações durante os períodos de seca como resultado da diminuição nos níveis de água. Neste contexto, há uma redução do fluxo do rio nesse período e na capacidade de diluição das substâncias na água. Outro fator que também foi mencionado por outro autor é o aumento de consumo destes medicamentos nesta época do ano, devido à alta incidência de dor, resfriado e gripe. Também foi possível verificar que os compostos analisados apresentam uma tendência de crescimento de suas concentrações ao longo do

percurso do rio, principalmente ao correlacionar com as descargas de efluentes da planta de tratamento de águas residuais e esgoto bruto realizadas na jusante do rio.

Do mesmo modo, SOUSA e colaboradores (2014) ao analisar as bacias dos rios Jundiá e Piraí, localizados dentro da região metropolitana de São Paulo e Campinas, também destacaram a influência sazonal na variação das concentrações, onde os compostos emergentes foram encontrados em maiores quantidades na estação seca do que na estação chuvosa. Além disso, esta região destaca-se por exibir alta densidade urbana e atividades industriais intensas na região e, portanto, águas residuais domésticas e industriais tratadas e não tratadas são constantemente lançadas em águas superficiais. Em 14 amostras do rio Piraí, o diclofenaco teve frequência de detecção de 43% e o Ibuprofeno apenas 7%. Porém, no Rio Jundiá o ibuprofeno foi detectado em 100% e o diclofenaco em 96% de 28 amostras coletadas.

Outro estudo que realizou coletas durante o período de cheia e de estiagem e obteve resultados semelhantes foi FONSECA (2013). Foi estudada a ocorrência destes poluentes na água do rio Meia Ponte na cidade de Goiânia-GO, pois 80% dos esgotos sanitários são tratados e os efluentes são despejados neste rio, mas devido à falta de redes de coleta de esgoto sanitário em alguns trechos os resíduos acabam sendo descartados diretamente nas águas superficiais. As maiores concentrações foram verificadas após o lançamento dos efluentes no período de estiagem, com $165,15\text{ng.L}^{-1}$ referentes ao diclofenaco e $358,20\text{ng.L}^{-1}$ para o ibuprofeno

Já BERETTA e colaboradores (2014) coletaram 17 amostras na Baía de Todos-os-Santos e costa norte de Salvador-BA. Além de compreender a maior baía do Brasil, a região escolhida foi o principal destino para os setores doméstico e esgoto hospitalar da cidade durante 450 anos. Desta forma, foi verificado para o ibuprofeno frequência em 100% das amostras e com a maior concentração dentre os compostos analisados enquanto o diclofenaco estava presente em 94,1% com menores concentrações.

A bacia hidrográfica do Alto Iguaçu-PR também vem se caracterizando por alterações nas suas características físicas, biológicas e químicas por lançamentos de águas residuais industriais e domésticas. Diante disso, KRAMER (2012) estudou os rios Belém e Iguaçu, detectando a presença da poluição através de valores significativos destes contaminantes nas águas naturais.

SOUZA (2014) verificou a presença de diclofenaco em águas superficiais coletadas na cidade de Ouro Preto, Minas Gerais.

GONÇALVES (2012) analisou estes fármacos em alguns corpos hídricos no estado do Rio de Janeiro. Observou-se uma relação entre o consumo, concentração e a frequência destas substâncias presentes no meio ambiente ao analisar o consumo de medicamentos no município de Santa Maria Madalena. Além disso, verificou-se que estes compostos poderiam manter a sua atividade biológica mesmo sendo detectados em baixas concentrações.

Verificou-se em alguns estudos a ausência de detecção destes produtos farmacêuticos. No trabalho desenvolvido por RAIMUNDO (2007), não foi possível detectar as concentrações de ibuprofeno nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia pelo fato de a metodologia empregada apresentar limites de detecção próximos a 51ng.L^{-1} . Já o diclofenaco foi determinado em amostras dos ribeirões Pinheiros e Anhumas com concentrações de 96 e 115ngL^{-1} respectivamente, pois se estabeleceram limites de detecção de 13ng.L^{-1} .

Dados semelhantes ocorreram nos resultados obtidos por RODRIGUES (2011). Ao avaliar a presença destes anti-inflamatórios em água bruta e tratada na bacia hidrográfica do rio Paraíba do Sul-SP, foi observado que as duas substâncias estavam abaixo do limite de quantificação. Do mesmo modo, não foi possível realizar a determinação de ibuprofeno nos trabalhos de COLAÇO, R. (2013).

Em suma, observou-se que em muitos estudos estes medicamentos estão presentes em águas destinadas ao abastecimento público. Isto indica que alguns problemas de saúde atuais podem estar sendo desencadeados pela exposição excessiva e ainda pouca conhecida a estes contaminantes.

6.1 Degradação dos Anti-inflamatórios

A ocorrência de diferentes concentrações destes resíduos nas águas superficiais ou em amostras de efluentes pode influenciar nos resultados de suas degradações no processo de tratamento.

Ao analisar a degradação do diclofenaco em diferentes concentrações pelo processo de ozonização, COELHO (2008) verifica-se uma remoção mais rápida em concentrações menores (50 mg L^{-1}) do fármaco. Para concentrações de até 100 mg L^{-1} , há uma degradação mais lenta nos primeiros minutos do teste (7 min) e posteriormente obteve-se uma redução total da substância em 45 minutos. Além disso, foi apresentada remoção completa de altas concentrações de diclofenaco, porém foi necessária a

exposição de maiores concentrações de ozônio. Já para o ibuprofeno a dose de ozônio utilizada foi insuficiente para degradar concentrações altas ou foi inadequado o tempo de contato utilizado.

Já BORGES et al. (2016) comparou resultados da remoção destes compostos em água natural de Ilha Solteira-SP utilizando filtros de carvão ativado granular (CAG) e carvão ativado com biofilme (CAB). Resultados superiores foram obtidos ao combinar os processos de adsorção do carvão com o processo de biodegradação desencadeados pelos microorganismos presentes no biofilme. Do mesmo modo, verificou-se também que a concentração do fármaco pode também influenciar no processo de degradação destas substâncias. Neste contexto, a menor eficiência de remoção do CAG foi desencadeada pelo processo de desadsorção provocado por menores concentrações dos fármacos no afluente em relação à concentração do carvão.

Na tabela 3 encontram-se as porcentagens de remoção de diclofenaco e ibuprofeno obtidas em diferentes métodos de degradação e os parâmetros físico-químicos definidos em cada teste.

Tabela 3: Métodos de degradação e os parâmetros físico-químicos utilizados para remoção de diclofenaco e ibuprofeno.

Método de degradação	[] de AINE	% de remoção	Tempo minutos	Subst. utilizada no método	Parâmetros físico-químicos da água	Referências
Ozonização	50mg.L ⁻¹ DCF	100 %	15	0,11g O ₃ .L ⁻¹	T ambiente (18 a 22°C) e pH7	(COELHO, 2008)
Ozonização	100mg.L ⁻¹ DCF	100%	45	0,33g O ₃ .L ⁻¹	T ambiente (18 a 22°C) e pH7	(COELHO, 2008)
Ozonização	200mg.L ⁻¹ IBP	90%	60	2,3g O ₃ .L ⁻¹	T ambiente (18 a 22°C) e pH7	(COELHO, 2008)
Carvão ativado granular	20µg.L ⁻¹ DCF e IBP	90% DCF 99% IBP	12	CAG casca de coco, com grânulos de 0,35-0,50mm	Água natural de Ilha Solteira-SP – não foram definidas as condições.	(BORGES et al. 2016)
Carvão ativado com biofilme	20µg.L ⁻¹ DCF e IBP	< 80% para ambos	12	CAB casca de coco, com grânulos de 0,35-0,50mm.	Água natural de Ilha Solteira-SP – não foram definidas as condições.	(BORGES et al. 2016)

6.2 Implicações Ecotoxicológicas

A dissolução incompleta destes compostos nas águas é favorecida pelo alto coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$), onde o $\log K_{ow}$ do diclofenaco e ibuprofeno são $> 3,5$ (SOUZA, 2014). Diante disso, estes compostos podem ser atraídos para os tecidos gordurosos na biota, favorecendo o processo de bioacumulação na cadeia alimentar (GONÇALVES, 2012).

Além disso, relacionam-se concentrações baixas destes fármacos no ambiente com uma possível ocorrência de efeitos crônicos nos seres vivos. Por outro lado, estes dados são difíceis de serem obtidos em estudos científicos, principalmente por se tratar de efeitos em longo prazo. Verifica-se também a dificuldade de extrapolar resultados relacionados ao modo de ação destes medicamentos entre seres humanos e animais (FENT et al. 2006).

RAGUGNETTI e colaboradores (2011) avaliaram o potencial genotóxico do ibuprofeno em peixes *Oreochromis niloticus* (Tilapia), através da realização de ensaios agudos (48 h) e sub-crônicos (10 dias) com 300 ng L^{-1} do fármaco e oito animais por grupo. Observou-se risco ambiental aquático deste produto farmacêutico ao verificar frequências superiores de micronúcleos nos eritrócitos dos peixes que foram submetidos em testes sub-crônicos.

Do mesmo modo, impactos ecotoxicológicos foram verificados ao expor concentrações de $100 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ de diclofenaco em peixes *Cyprinus carpio* (Carpa), em exposição de 96 h sob o método do bioensaio estático. Observou-se que houve alterações nos parâmetros hematológicos, bioquímicos e enzimológicos, critérios utilizados como biomarcadores no monitoramento da toxicidade em meio aquático (SARAVANAN et al. 2011).

Já GHELFI (2014) avaliou os efeitos agudos tóxicos de diclofenaco no ambiente aquático, através de um bioensaio com peixes *Rhamdia quelen* (Jundiá). Após 96 horas de exposição de 2 e $20 \text{ } \mu\text{g/L}$ do medicamento, observou-se alterações hematológicas e renais nesta espécie.

Neste contexto, verificou-se que não há muitos estudos ecotoxicológicos sobre os subprodutos originados da degradação do fármaco e metabólitos dos animais. Porém, mesmo apresentando limitações para a realização dos testes, é possível observar que a exposição frequente ao diclofenaco e ibuprofeno pode desencadear efeitos nocivos a saúde dos seres vivos.

7 CONCLUSÃO

Poucos estudos brasileiros publicados trazem informações sobre a ocorrência e concentração dos principais anti-inflamatórios em matrizes ambientais. Em sua maioria, estão concentrados na região sul e sudeste do Brasil, principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná.

Essas regiões caracterizam-se por possuir uma alta densidade populacional e desenvolvimento do setor industrial e um sistema adequado de coleta de resíduos industriais ou domésticos. Por outro lado, em algumas regiões foram identificados descarte clandestino de efluentes diretamente em águas naturais propiciando a contaminação do meio ambiente. Além disso, muitos autores relacionam a presença destes poluentes emergentes em matrizes ambientais ao consumo irracional de medicamentos.

Destaca-se também a influência da sazonalidade na variação da concentração dos anti-inflamatórios em águas naturais. Neste caso, para a maioria dos trabalhos, observa-se que houve a detecção de menores concentrações nos períodos de chuva devido ao aumento do fluxo dos rios e na diluição dos resíduos nas águas. Por outro lado, pode-se relacionar a ausência destes contaminantes em outras regiões do país ao menor número de estudos desenvolvidos nestas localidades. Além disso, alguns anti-inflamatórios ficaram abaixo do limite de quantificação ao serem analisados.

Verificou-se também que a água não é a melhor matriz para avaliar a contaminação destes compostos, pois os anti-inflamatórios por apresentar coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$) alto, são classificados como substâncias lipofílicas e consequentemente apresentam dissolução incompleta nas águas. Deste modo, concentrações maiores seriam detectados em sedimentos, pois são matrizes ambientais mais favoráveis para a presença destes contaminantes.

Outro aspecto que precisa ser considerado é a baixa eficiência de eliminação destes contaminantes emergentes em águas através dos sistemas de tratamento de esgoto (ETE) e nos sistemas de tratamento de água (ETA). Este fato pode estar relacionado na variabilidade nas condições climáticas e ambientais entre os estados e que pode interferir nos parâmetros físico-químicos das águas coletadas e na degradação completa dos fármacos. Além disso, verificou-se que apenas o tratamento convencional utilizado na maioria das ETE não é capaz remover estes medicamentos e seus metabólitos. Por

outro lado, a associação a outros tipos de tratamento propicia maiores gastos e ainda é uma alternativa inviável para as condições econômicas do país.

Em suma, estas substâncias estão presentes em diferentes matrizes ambientais brasileiras e ainda não possuem estudos que determinem os reais impactos dos efeitos acumulativos em longo prazo, principalmente nos seres humanos.

8 REFERÊNCIAS

ANDREAZZI, Marco Antonio Ratzsch; BARCELLOS, Christovam; HACON, Sandra. *Velhos indicadores para novos problemas: a relação entre saneamento e saúde*. Revista Panamericana de Salud Pública, 01 September 2007, Vol.22(3), pp.211-217.

ALMEIDA, G. A., Identificação de poluentes orgânicos na represa Billings - São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

ALTMAN, Roy ; BOSCH, Bill ; BRUNE, Kay ; PATRIGNANI, Paola ; YOUNG, Clarence. *Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology*. Drugs, 2015, Vol.75(8), pp.859-877.

AMÉRICO, J. H. P.;“Ocorrência de Compostos Farmacológicos no Córrego da Onça, Município de Três Lagoas - MS” , Programa de Pós-Graduação em Engenharia Civil, Ilha Solteira, São Paulo, 2010.

AQUINO, Sérgio Francisco ; BRANDT, Emanuel Manfred Freire ; CHERNICHARO, Carlos Augusto de Lemos. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: Revisão da literatura. Engenharia Sanitaria e Ambiental, 2013, Vol.18(3), pp.187-204.

ARRUBLA, Juan Pablo ;CUBILLOS, Janneth ; RAMÍREZ, Carlos Andrés ; ARREDONDO, Jhon A; ARIAS, Carlos; PAREDES, Diego. *Pharmaceutical and personal care products in domestic wastewater and their removal in anaerobic treatment systems: Septic tank – up flow anaerobic filter*. Ingeniería e Investigación, 2016, Vol.36(1), pp.70-78.

BARCELÓ, Damiá; ALDA, María José López. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. En: Panel Científico- Técnico de seguimiento de la política de aguas. Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales-CSIC. 2007. Barcelona

BERETTA, Magda ; BRITTO, Vicky ; TAVARES, Tania ; SILVA, Sonilda ; PLETSCH, Adelmo. *Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil*. Journal of Soils and Sediments, 2014, Vol.14(7), pp.1278-1286.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC N° 98, de 1° de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. Brasília, 2016.

BRASILb. Resolução nº430, de 13 de maio de 2011 (2011). Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA, 8 p.

BRASILc. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais:Rename 2010*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 250 p.

BRASILd. Lei n. 12.305, de 2 de agosto de 2010. *Política nacional de resíduos sólidos* [recurso eletrônico]. – 2. ed. – Brasília : Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2012. 73 p.

BRASILE. RESOLUÇÃO RDC N° 306, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306_07_12_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6> Acesso em: 13 julho 2017.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Descarte correto de medicamentos. Orientações Farmacêuticas. Brasília, 2015. Disponível em:<http://www.cff.org.br/userfiles/file/Descarte%20de%20medicamentos_27maio2015_curvas.pdf>. Acesso em: 13 junho 2017.

BRASILb. LEI Nº 12.305, DE 2 DE AGOSTO DE 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Publicada no *Diário Oficial da União*, Seção 1, de 3 de agosto de 2010.

BRASILc. RESOLUÇÃO RDC Nº 306, DE 7 DE DEZEMBRO DE 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_2004.html> Acesso em: 14 junho 2017.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. *Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências*, Coordenação dos Programas de Pós-graduação de Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

BORGES, Rívea Medri; MINILLO, Alessandro; LEMOS, Eliana Gertrudes de Macedo; PRADO, Heloiza Ferreira Alves do; TANGERINO, Edson Pereira. *Uso de filtros de carvão ativado granular associado a microrganismos para remoção de fármacos no tratamento de água de abastecimento*. Engenharia Sanitaria e Ambiental, Dez 2016, Volume 21 Nº 4 Páginas 709 – 720.

BORRELY, Sueli Ivone ; CAMINADA, Suzete Maria L. ; PONEZI, Alexandre Nunes ; DOS SANTOS, Dymes Rafael ; SILVA, Vanessa H. Ogihara. Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: Ênfase ao cloridrato de fluoxetina. *Mundo da Saude*, Outubro 2012, Vol.36(4), pp.556-563.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. 2.112 p.

CAIADO, Rodrigo; RANGEL, L. A.; QUELHAS, O. L. G.; NASCIMENTO, D.; *Metodologia de revisão sistemática da literatura com aplicação do método de apoio multicritério à decisão smarter*. XII Congresso Nacional de Excelência em Gestão & III INOVARSE - Responsabilidade Social Aplicada, 2016.

CAMPANHA, Mariele ; AWAN, Almas ; SOUSA, Diana ; GROSSELI, Guilherme ; MOZETO, Antonio ; FADINI, Pedro. *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*, 2015, Vol.22(10), pp.7936-7947.

CARLSSON, Carina; JOHANSSON, Anna-Karin; ALVAN, Gunnar; BERGMAN, Kerstin; KUHNER, Thomas. *Are pharmaceuticals potent environmental pollutants?Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients*. *Science of the Total Environment*. Sweden, 364 (2006) 67–87p.

CASTRO, Carmen Maria Barros. *Ocorrência de desreguladores endócrinos em cultura de milho irrigada com efluentes urbanos tratados*. Tese (Doutorado em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Pesquisas Hidráulicas. Programa de Pós-Graduação em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental, 2010.

CAZES, Matthias ; ABEJÓN, Ricardo ; BELLEVILLE, Marie-Pierre ; SANCHEZ-MARCANO, Jose. *Membrane Bioprocesses for Pharmaceutical Micropollutant Removal from Waters*. 2014, Membranes, Vol.4(4), p.692-729.

COELHO A. D.; Degradação dos Anti-inflamatórios Diclofenaco, Ibuprofeno e Naproxeno por ozonização, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

COLAÇO, Rosângela Gomes. *Determinação de diclofenaco e ibuprofeno em matrizes aquosas por EFS-CLAE-UV*. Universidade Federal Do Paraná. Setor De Ciências Da Saúde. Programa De Pós - Graduação Em Ciências Farmacêuticas, 2013.

Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. **Disponível em:** <<http://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a90868de-d1f9-11e4-9de8-01aa75ed71a1/language-en>>. **Acesso em:** 20 maio 2017.

CUNHA, Danieli Lima; SILVA, Samuel Muylaert Camargo; 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*. Cadernos de Saude Publica, 2016, Vol.32(3).

Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão, de 20 de março de 2015 - Estabelece uma lista de vigilância das substâncias para monitorização a nível da União no domínio da política da água nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu. **Disponível em:** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2015.078.01.0040.01.POR>. **Acesso em:** 20 maio 2017.

Decisão nº 2455/2001/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2001, que estabelece a lista das substâncias prioritárias no domínio da política da água e altera a Diretiva 2000/60/CE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. **Disponível em:** <<http://eurlex.europa.eu/legalcontent/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001D2455&from=EN>> **Acesso em:** 20 maio 2017.

Diário Oficial da União Nº 189 em de 30 de setembro - ISSN 1677-7042. Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição, 2016.

ERBA, Caroline Moço; TANGERINO, Edson Pereira; CARVALHO, Sérgio Luis ; Isique, WILLIAN, Deodato. *Remoção de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol em filtro ecológico seguido por filtro de carvão granular biologicamente ativado*. Engenharia Sanitaria e Ambiental, 01 June 2012, Vol.17(2), pp.137-142.

EVGENIDOU, Eleni N. ; KONSTANTINOOU, Ioannis K. ; LAMBROPOULOU, Dimitra A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Science Of The Total Environment*, 2015 Feb 1, Vol.505, pp.905-926.

FALQUETO, Elda ; KLIGERMAN, Débora Cynamon. *Diretrizes para um Programa de Recolhimento de Medicamentos Vencidos no Brasil*. Ciência & saúde coletiva, March 2013, Vol.18(3), pp.883-92.

FENT, Karl ; WESTON, Anna A. ; CAMINADA, Daniel. *Ecotoxicology of human pharmaceuticals*. *Aquatic Toxicology*, 2006, Vol.76(2), pp.122-159.

FONSECA, Y. V. P.; Estudo sobre a ocorrência de poluentes emergentes na água do rio Meia Ponte na cidade de Goiânia-GO, Universidade Federal de Goiás, Goiania, 2013.

GHELFI Ariane, Efeitos toxicológicos do diclofenaco em peixes *Rhamdia quelen*. Dissertação (Mestre em Ecologia e Conservação), Programa de Pós-graduação em Ecologia e Conservação, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2014.

GHISELLI G. Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas : ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP), Campinas, 2007.

GŁÓWKA, Franciszek ; KARAŻNIEWICZ, Marta. *Enantioselective CE method for pharmacokinetic studies on ibuprofen and its chiral metabolites with reference to genetic polymorphism*. Electrophoresis, August 2007, Vol.28(15), pp.2726-2737.

GONÇALVES, Eliane Simões. *Ocorrência e distribuição de fármacos, cafeína e bisfenol-a em alguns corpos hídricos no Estado do Rio de Janeiro*. 2012. 197 f. Tese (Doutorado em Geociências - Geoquímica Ambiental) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

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

IGAM - Instituto Mineiro de Gestão das Águas – *Glossário de Termos Relacionados à Gestão de Recursos Hídricos*, 2008.

KOLPIN, Dana; FURLONG, Edward; MEYER , Michael; THURMAN, Michael; ZAUGG, Steven. *Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance*. Environmental Science & Technology, Mar 15, 2002, Vol.36(6), pp.1202-1211.

Kummer, Carmen Luize; Coelho, Tereza Cristina R. B. *Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais*. Revista Brasileira de Anestesiologia, 01 July 2002, Vol.52(4), pp.498-512.

Kümmerer K. Pharmaceuticals in the environment – scope of the book and introduction. In: Kümmerer K. Pharmaceuticals in the environment. 2th. ed. Berlin: Springer; 2004.

KRAMER R. D.; Bacia hidrográfica do alto iguaçu: caracterização física e química e determinação de diclofenaco, ibuprofeno e paracetamol, Curitiba, 2012.

LAHTI, Marja; OIKARI, Aimo. *Microbial transformation of pharmaceuticals naproxen, bisoprolol, and diclofenac in aerobic and anaerobic environments*. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, v. 61, n. 2, p. 202–210, 2011.

LANGFORD, Katherine ; THOMAS, Kevin V. *Input of selected human pharmaceutical metabolites into the Norwegian aquatic environment*. Journal of Environmental Monitoring, 2011, Vol.13(2), pp.416-421.

LIMA, Diego Roberto de Sousa. *Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos de águas naturais por clarificação associada à adsorção em carvão ativado em pó*. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Ambiental. Dissertação. Universidade Federal de Ouro Preto, 2013.

MAGIERA, Sylwia ; GÜLMEZ, Şefika. *Ultrasound-assisted emulsification microextraction combined with ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for*

the analysis of ibuprofen and its metabolites in human urine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 15 April 2014, Vol.92, pp.193-202.

MENDONÇA, L L ; KHAMASHTA, M A ; NELSON-PIERCY, C ; HUNT, B J ; HUGHES, G R. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility.* Rheumatology (Oxford, England), August 2000, Vol.39(8), pp.880-2.

MIZUKAWA, Alinne.; *Avaliação de Contaminantes Emergentes na Água e Sedimento Na Bacia Do Alto Iguaçu/Pr*, Tese (Doutorado em Engenharia Ambiental), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 166 p. 2016.

MONTAGNER C. C.; JARDIM W. F. *Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil)* Institute of Chemistry, University of Campinas, São Paulo, 2011.

PEÑA-ÁLVAREZ, Araceli ; CASTILLO-ALANÍS, Alejandra. *Identificación y cuantificación de contaminantes emergentes en aguas residuales por microextracción en fase sólida-cromatografía de gases-espectrometría de masas (MEFS-CG-EM).* TIP, June 2015, Vol.18(1), pp.29-42

PEREIRA, Renata de Oliveira. *Formação de subprodutos do estrona e 17 β -estradiol na oxidação utilizando cloro e ozônio em água.* Escola de Tese. Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo: São Carlos, 2011.

PERES, Mariana Rodrigues. *Remoção dos interferentes endócrinos 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol e 4-nonilfenol por adsorção em carvão ativado em pó em água de abastecimento público,* Campinas: Dissertação. Universidade Estadual De Campinas, Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo, 2011.

PEREZ, Sandra ; BARCELO, Damia. *First evidence for occurrence of hydroxylated human metabolites of diclofenac and aceclofenac in wastewater using QqLIT-MS and QqTOF-MS.* Analytical Chemistry, Nov 1, 2008, Vol.80(21), p.8135(11).

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. *Uso Racional de AntiInflamatorios não Esteroides.* In: MINISTERIO DA SAÚDE. *Uso Racional de Medicamentos Temas relacionados.* Brasília: Editora MS, 2012. Cap. 5, p. 41-50.

RAGUGNETTI, Marilaine; ADAMS, Mônica; GUIMARÃES, Ana; SPONCHIADO, Graziela; VASCONCELOS, Eliane; OLIVEIRA, Cíntia. *Ibuprofen Genotoxicity in Aquatic Environment: An Experimental Model Using Oreochromis niloticus.* Water, Air, & Soil Pollution, 2011, Vol.218(1), pp.361-364.

RAIMUNDO, C. C. M. *Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia.* Departamento de Química Analítica, UNICAMP, Campinas, 2007.

RODRIGUES, V. C.; *Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação de fármacos em amostras de água, superficial e tratada, utilizando a cromatografia líquida de ultra performance acoplada a espectrometria de massas tandem (UPLC-MS/MS),* São Paulo, 2011.

SCHNEIDER, W.; DEGEN, P.H. *Simultaneous determination of diclofenac sodium and its hydroxy metabolites by capillary column gas chromatography with electron-capture detection.* Journal of Chromatography A, 1981, Vol.217.

SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; MONTAGNER, C. C; JARDIM, W. F., *Origem e Destino de Interferentes Endócrinos em Águas Naturais*, Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Abril de 2007.

SOUSA, Diana Nara Ribeiro ; MOZETO, Antonio Aparecido; CARNEIRO, Renato Lajarim ; FADINI, Pedro Sergio. Electrical conductivity and emerging contaminant as markers of surface freshwater contamination by wastewater. *Science of the Total Environment*, 15 June 2014, Vol.484, pp.19-26.

SOUZA B. P. Avaliação da remoção de sulfametoxazol, diclofenaco e 17 β -estradiol em água por meio de processo oxidativo com cloro, Ilha Solteira, Programa de Pós Graduação em Engenharia Civil da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, 2014.

STELATO, Ederson da Silva et al. *Avaliação da presença de resíduos de anti-inflamatórios não esteroides nos córregos veado e cedro do município de Presidente Prudente (SP), Brasil*. n.39 *Revista Brasileira de Ciências Ambientais*, 2016. 97-113 p.

OLIVEIRA, Paula Caroline dos Reis; NOGUEIRA, Marcos Gomes; SARTORI, Luciana Pinto. *Differential environmental impacts on small and medium size rivers from center of São Paulo State, Brazil, and regional management perspectives*. *Acta Limnologica Brasiliensia*, Dez 2014, Volume 26 N° 4 Páginas 404 – 419.

OLIVEIRA, Anderson Rodrigo Moraes ; SANTANA, Fernando José Malagueño ; BONATO, Pierina Sueli. *Stereoselective determination of the major ibuprofen metabolites in human urine by off-line coupling solid-phase microextraction and high-performance liquid chromatography*. *Analytica Chimica Acta*, 2005, Vol.538(1), pp.25-34.

RIAABELLO, Eliane Sloboda. *Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água*. 2012. 259 p. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo. São Carlos. 2012.

RICHARDSON, Mervyn L. ; BOWRON, Judith M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, 37: 1-12.

SARAVANAN, Manoharan ; KARTHIKA, Subramanian ; MALARVIZHI, Annamalai; RAMESH, Mathan. *Ecotoxicological impacts of clofibric acid and diclofenac in common carp (Cyprinus carpio) fingerlings: Hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses*. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, Vol.195, pp.188-194.

SOTERIO, Karine Azeredo ; SANTOS, Marlise Araújo. *A automedicação no brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão*. *Revista da Graduação*, 2016, Vol.9 (2), p.1-16.

TERNES T. A., STUMPF M., MUELLER J., HABERER K., WILKEN R.-D., SERVOS M.; Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants: I. Investigations in Germany, Canada and Brazil.; *Sci. Total Environ.*; 225; 91-99; 1999.

USEPA, *Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination*. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>> Acesso em: 22 maio 2017.

USEPA, U.S. Environmental Protection Agency, Occurrence of Contaminants of Emerging Concern in Wastewater From Nine Publicly Owned Treatment Works. Washington D. C., EUA. (2009).

WATTS, C.D., CRATHORNE, M., FIELDING, M., STEEL, C.P., 1983. Identification of non-volatile organics in water using field desorption mass spectrometry and high performance liquid chromatography. In: Angeletti, G. (Ed.), *Analysis of Organic Micropollutants in Water*. Reidel Publ. Corp., Dordrecht, pp. 120–131.

WEIGEL, Stefan ; BERGER, Urs ; JENSEN, Einar ; KALLENBORN, Roland ; THORESEN, Hilde ; HÜHNERFUSS, Heinrich. *Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites*. Chemosphere, 2004, Vol.56(6), pp.583-592

TODD, P A ; SORKIN, E M. *Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. Drugs, March 1988, Vol.35(3), pp.244-85.

TRECCO, Cecilia ; CASTELLO, Vanesa ; ROMINA, Kedikian ; SOBRERO, Cecilia ; SISTI, Ada ; OVIEDO, Sergio. *La gestión eficaz de los residuos en el entorno de las buenas prácticas de la industria farmacéutica. Producción + Limpia*. 2011, Vol.6(2), p.32-46.

WEIGEL, Stefan ; BERGER, Urs ; JENSEN, Einar ; KALLENBORN, Roland ; THORESEN, Hilde ; HÜHNERFUSS, Heinrich. *Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites*. Chemosphere, 2004, Vol.56(6), pp.583-592.

WIENS, Ivy Karina. *A Gestão de Resíduos da Construção Civil: Iniciativas da Bacia Hidrográfica Tietê-Jacaré e uma Proposta para o Município de Bauru (SP)*. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) - Faculdade de Engenharia de Bauru. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Bauru, 2008.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. Disponível em: <<https://www.epa.gov/>> Acesso em: 22 Junho 2017.

VIALI, A. M.; *Avaliação da Eficiência de Remoção de Hormônios em Estações de Tratamentos de Efluentes*, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2014.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que o(a) Aluno(a) **Marina Góis Pereira Leite Silva**, matrícula 11.1.2240 defendeu o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **CONTAMINAÇÃO DE ÁGUAS POR DICLOFENACO E IBUPROFENO: impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas**, em 23 de Agosto de 2017 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 29/08/2017

Assinatura do(a) orientador(a)