

Determinação de fármacos anti-hipertensivos em águas superficiais na região metropolitana de Curitiba

Determination of antihypertensive drugs in surface water in the metropolitan region of Curitiba

Rodrigo Arimura Osawa¹, Alessandra Honjo Ide², Naiara Mariana Fiori Monteiro Sampaio²
e Júlio César Rodrigues de Azevedo²

¹ Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil
rodrigo.osawa@gmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental - Universidade Tecnológica Federal do Paraná Laboratório de Estudos Avançados em Química Ambiental , Curitiba, PR, Brasil
alessandrahide@gmail.com, naiarafiori@hotmail.com, jcrazevedo@utfpr.edu.br

Recebido: 27/02/15 - Revisado: 22/05/15 - Aceito: 01/08/15

RESUMO

A Bacia do Alto Iguaçu é de essencial importância econômica no estado do Paraná por estar localizada na capital do estado, Curitiba, pelo fato de ser o principal manancial de abastecimento da Região Metropolitana de Curitiba (RMC). No entanto, devido ao crescimento da população, os corpos d'água estão sendo afetados por efluentes industriais e domésticos. Este trabalho tem como objetivo quantificar fármacos anti-hipertensivos no Rio Iguaçu e em três afluentes do Alto Iguaçu: Palmital, Atuba e Belém. Os resultados adquiridos por análises estatísticas mostraram fortes correlações de fármacos anti-hipertensivos com nutrientes, que indicaram que os rios da RMC apresentaram influência antrópica, possivelmente de esgoto doméstico in natura ou efluentes de estações de tratamento de esgoto. Os fármacos foram detectados nos quatro rios analisados e pode-se concluir que outros contaminantes podem estar presentes no ambiente aquático. O rio Atuba obteve as maiores concentrações de fármacos anti-hipertensivos (4658,2 ng L⁻¹ de metoprolol, 3877,91 ng L⁻¹ de propranolol e 123,8 ng L⁻¹ de nadolol) no ponto a jusante da ETE Atuba-Sul. São necessários mais estudos para compreender a dinâmica dos fármacos anti-hipertensivos no ambiente para identificar possíveis contaminações em água subterrânea e potável.

Palavras Chave: Efluentes Domésticos. Águas Superficiais. Anti-hipertensivos. GC-MS/MS

ABSTRACT

The Upper Iguaçu Basin, located in the state capital, Curitiba, presents economic importance in the state of Paraná because it is the main source of water supply of Curitiba Metropolitan Region (RMC). However, with population growth, the rivers are being affected by industrial and domestic wastewater. This study aims to determine the concentrations of pharmaceutical compounds (antihypertensive group) in the Iguaçu River and three tributaries of the Upper Iguaçu Basin: Palmital, Atuba and Belém. The results obtained by statistical analysis showed strong correlations of antihypertensive drugs with nutrients and indicated that the rivers of the RMC presented anthropogenic influence, possibly from domestic sewage or effluent from wastewater treatment plants. Contaminants were detected in all four rivers of RMC and it is concluded that other anthropogenic compounds may be present in the aquatic environment. The Atuba River had the highest concentrations of anti-hypertensive drugs (4658,2 ng L⁻¹ of metoprolol, 3877,91 ng L⁻¹ of propranolol and 123,8 ng L⁻¹ of nadolol), at the downstream point of Atuba-Sul WWTP. More studies are needed to understand the dynamics of antihypertensive drugs and other emerging compounds in the environment to identify possible contamination in groundwater and drinking water.

Keywords: Domestic sewage. Surface Water. Antihypertensives. GC-MS/MS

INTRODUÇÃO

A água, um dos bens naturais de maior importância no planeta, é indispensável para muitas atividades humanas, tais como abastecimento público e industrial, irrigação agrícola, geração de energia, atividades de lazer e recreação e manutenção da vida aquática. O uso múltiplo da água tem gerado uma demanda cada vez maior pelo recurso, com isso estima-se que mais de um bilhão de pessoas vivem com escassez de água em diversas regiões do planeta (SETTI et al., 2001; TUNDISI; TUNDISI, 2008). Dessa forma, questões relacionadas à quantidade e à qualidade da água têm chamado à atenção quanto a sua preservação.

Além dos parâmetros microbiológicos, físicos e químicos utilizados para avaliar a contaminação dos ambientes aquáticos, tem-se destacado também a presença de novos compostos químico, de origem sintética ou natural, presentes em produtos consumidos por grande parte da população e que acabam tendo como destino final os ecossistemas naturais. Estes novos compostos são denominados contaminantes emergentes (FERNÁNDEZ et al., 2010; YOON et al., 2010; STUART et al., 2012).

Os contaminantes emergentes têm sido quantificados em baixas concentrações, na ordem de nanograma por litro (ng L^{-1}) em matrizes como águas superficiais e subterrâneas e em nanograma por grama (ng g^{-1}) em sedimentos e biosólidos, pois o avanço das técnicas analíticas de separação como a cromatografia e de detecção como a espectrometria de massas possibilitaram a quantificação desses contaminantes (FARRÉ; BARCELÓ, 2013; JIANG; LEE; FANG, 2014; MANZETTI; GHISI, 2014; ROBLES-MOLINA et al., 2014).

Os contaminantes emergentes, por definição são compostos químicos que não são monitorados, seus efeitos toxicológicos são desconhecidos ou não possuem legislação regulatória, mas podem ser prejudiciais à saúde humana e o meio ambiente (DODDER et al., 2014; MINGUEZ et al., 2014). Os contaminantes emergentes podem ser potencialmente perigosos no meio ambiente, pois muitos são persistentes e biologicamente ativos, com reconhecida desregulação das funções endócrinas como os hormônios sexuais femininos. Esses compostos têm introdução contínua no meio e mesmo os menos nocivos podem apresentar efeitos adversos ao ecossistema (KASPRZYK-HORDERN; DINSDALE; GUWY, 2008).

A ocorrência de contaminantes emergentes no ambiente aquático e na água potável tem levantado a questão sobre a saúde pública e os impactos no meio. Esta preocupação vem sendo levantado, principalmente pelo fato de efluentes domésticos serem despejados diretamente nos corpos de água proveniente de rede coletora insuficiente ou inadequada.

Uma das classes de compostos emergentes que tem se destacado nas últimas décadas para estudos são os fármacos, devido ao seu alto consumo e por ter efeitos ecotoxicológicos pouco conhecido no ambiente. Os fármacos chegam aos corpos hídricos por diversas vias, sendo que a principal fonte é por meio de águas residuais (LAPWORTH et al., 2012; LI, 2014).

Essas substâncias podem entrar nos ecossistemas inalterados ou na forma de metabólitos por diversos meios, sendo que a principal via é pela excreção renal. Existem produtos

farmacêuticos que não são facilmente degradados nas estações de tratamento de esgoto, podendo resultar na contaminação de rios, lagos e águas subterrâneas. Como fontes de poluição temos o despejo de esgotos *in natura*, seja devido ao sistema inadequado de coleta de esgotos ou as ligações irregulares (FENT; WESTON; CAMINADA, 2006; EVGENIDOU, KONSTANTINOU, LAMBROPOLOU 2015; SUBEDI; KANNAN, 2015).

Por outro lado, alguns grupos de compostos podem sofrer alterações nas estações de tratamento formando substâncias mais nocivas aos seres humanos, como exemplo os estrogênios, excretados na forma inativa e são biotransformados em compostos nocivos por meio de enzimas produzidas pela bactéria *Escherichia coli*, encontrada em efluentes sanitários (D'ASCENZO; CORCIA, 2003; FENT; WESTON; CAMINADA, 2006).

Um grupo de fármacos estudados atualmente pertence à classe dos betabloqueadores, que são usados para tratar doenças cardiovasculares (BRASIL, 2010).

O metoprolol (Figura 1a) é indicado para a diminuição da pressão arterial, tratamento de manutenção após infarto do miocárdio, tratamento sintomático em hipertireoidismo e oferece menor risco fetal em gestantes. O composto é absorvido rapidamente pelo organismo e 95% é excretado pelos rins na forma de metabólitos como o alfa-hidroximetoprolol cerca de 5% é eliminado sem alteração (MCEVOY, 2003). Existem poucos estudos sobre o tempo de meia vida dos betabloqueadores no ambiente aquático e os compostos são considerados como recalcitrantes (ALDER et al., 2010).

O propranolol (Figura 1b) é um betabloqueador não seletivo indicado para o tratamento de hipertensão arterial, arritmias cardíacas, controle de angina, profilaxia da enxaqueca e é recomendado para crianças. O composto é completamente absorvido pelo sistema gastrointestinal e é altamente metabolizado pelo fígado formando metabólitos presentes na urina. O principal metabólito é o 4-hidroxipropanolol, aproximadamente 4% da dose é inalterada nas fezes (MCEVOY, 2003). Yamamoto et al. (2009) concluiu que o tempo de meia vida do propranolol em rios japoneses foi de 6-26 dias.

O nadolol (Figura 1c) é indicado para a hipertensão arterial, angina no peito, hipertireoidismo e enxaquecas. A Tabela 1 mostra as características físicas e químicas dos fármacos. Após a absorção via oral, não é metabolizado pelo fígado e não sofre alteração ao ser excretado pela urina (MCEVOY, 2003). A Tabela 1 mostra as características físicas e químicas dos fármacos.

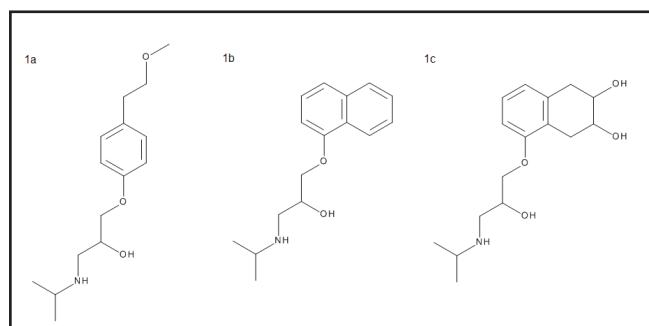


Figura 1 – Moléculas do Metoprolol (1a), Propranolol (1b) e do Nadolol (1c)

Tabela 1 – Características físicas e químicas dos fármacos

Fármaco	Número CAS	Fórmula Molecular	Peso Molecular	pK _a	Log K _{ow}
Metoprolol	37350-58-6	C15H25NO3	267,36	9,68	1,88
Propranolol	525-66-6	C16H21NO2	259,34	9,45	3,48
Nadolol	42200-33-9	C17H27NO4	309,4	9,67	0,71

Na França, foram quantificadas concentrações de 509 – 2838 ng L⁻¹ de beta-bloqueadores em estações de tratamento de esfente (MIÈGE et al., 2006), na Suíça, concentrações de 7 – 83 ng L⁻¹ em águas superficiais (ALDER et al., 2010) e na Espanha, concentrações de 3 – 23 ng L⁻¹ em água potável (HUERTA-FONTELA; GALCERAN; VENTURA, 2011). No Brasil existem poucos estudos sobre a presença desses fármacos em águas superficiais e estações de tratamento de água e de esgoto, Shihomatsu (2015) quantificou concentrações de 8,5 – 116 ng L⁻¹ de um beta-bloqueador na Represa Guarapiranga no Estado de São Paulo. Em corpos hídricos da Bacia do Rio Doce, no Estado de Minas Gerais, foi quantificado um betabloqueador em concentrações de 5,49 – 1627,62 ng L⁻¹ (QUARESMA, 2014).

Estes fármacos podem causar problemas à biota aquática. Jara et al. (2010) demonstraram alterações fisiológicas em mexilhões de água doce da espécie *Dreissena polymorpha*, devido à presença de betabloqueadores em concentrações encontradas no ambiente. Pesquisas indicam a possibilidade de alterações na reprodução de peixes em contato com os beta-bloqueadores

(HAIDER; BAQRI, 2000; HUGGETT et al., 2002).

Neste trabalho foram determinadas as concentrações dos fármacos anti-hipertensivos: metoprolol, propranolol e nadolol na Região Metropolitana de Curitiba (RMC) em quatro rios da Bacia do Iguaçu: Belém, Atuba, Palmital e Iguaçu utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas e foi avaliada a dinâmica espacial (longitudinal) e temporal (sazonal) dos parâmetros físicos e químicos destes rios.

MATERIAIS E MÉTODOS

Área de estudo

A Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu abrange a RMC, em uma zona compreendida entre a Serra do Mar e a escarpa Devoniana, com uma extensão de cerca de 95 km com uma área de, aproximadamente, 3.000 km² (DEPPE; CALVETTI; LOHMANN, 2009).

A Bacia do Alto Iguaçu é de essencial importância

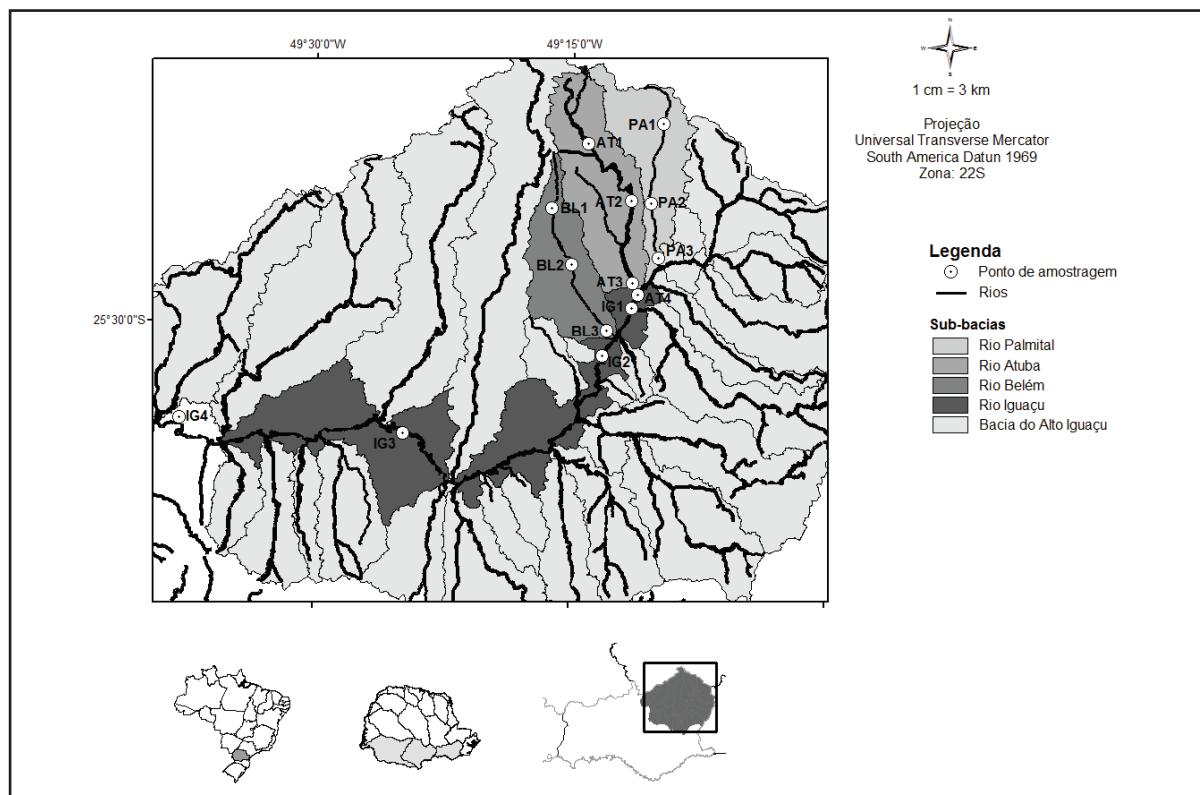


Figura 2 - Pontos de amostragem: Rio Palmital (PA1, PA2 e PA3), Rio Atuba (AT1, AT2, AT3 e AT4), Rio Iguaçu (IG1, IG2, IG3 e IG4) e Rio Belém (BL1, BL2 e BL3)

econômica para o desenvolvimento do Estado do Paraná por estar localizada na capital do estado e por ser o principal manancial de abastecimento da RMC, pois é o sistema com maior capacidade de produção de água da região, na ordem de 3.000 L s⁻¹ (CASTRO, 2005).

Atualmente os rios da Bacia do Alto Iguaçu encontram-se com alto nível de degradação causado pelas altas concentrações de nutrientes e matéria orgânica, proveniente de efluentes domésticos, industriais e/ou poluição difusa na RMC (IDE et al., 2013).

Amostragens

As amostras de água foram coletadas em abril/2012 (C1), julho/2012 (C2), novembro/2012 (C3) e fevereiro/2013 (C4) na Região Metropolitana de Curitiba em três afluentes da Bacia do Alto Iguaçu: Atuba (4 pontos de amostragem), Belém (3 pontos de amostragem) e Palmital (3 pontos de amostragem) e no Rio Iguaçu (4 pontos de amostragem, sendo que o último ponto não pertence a Bacia do Alto Iguaçu) totalizando 14 pontos de amostragem (Figura 2).

Análises Físicas e Químicas

Foram medidos *in situ* os seguintes parâmetros: pH, oxigênio dissolvido (OD), condutividade elétrica (CE) e sólidos totais dissolvidos (TDS) por meio de uma sonda multiparâmetros da marca Hanna, modelo HI9828. A turbidez (NTU) foi determinada com o equipamento da marca Hanna, modelo HI98703.

As amostras de água superficiais foram coletadas em garrafas plásticas (politereftalato de etileno) de 500 mL, previamente descontaminadas com ácido clorídrico (HCl 5%). Após a coleta as amostras foram preservadas em caixas térmicas com gelo até a chegada ao laboratório e armazenadas sob-refrigeração. Algumas análises foram realizadas no dia da coleta (nitrito, ortofosfato, N-amoniacial) e as demais análises em até três dias após a coleta.

As análises abióticas foram realizadas de acordo com as metodologias apresentadas no Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater (APHA, 1998). As amostras foram filtradas em membrana Millipore de éster de celulose, 0,45 µm para a determinação de N-nitrito (método colorimétrico), N-nitrito (método da redução do cádmio), N-amoniacial (método de fenato), ortofosfato (método do ácido ascórbico).

Os índices pluviométricos e os dados de vazão foram fornecidos pelo Instituto das Águas do Paraná.

Análises Cromatográficas

Os padrões metoprolol (tartarato), propranolol (cloridrato) e nadolol e o derivatizante BSTFA + 1% TMCS utilizados foram padrões certificados, da marca Sigma-Aldrich. Os solventes utilizados: metanol, hexano, acetato de etila e acetona apresentavam grau UV/HPLC. As soluções padrões dos compostos foram preparadas em metanol e armazenadas a uma temperatura de -4°C numa concentração de 1000 mg L⁻¹.

Nas extrações em fase sólida (SPE) foram utilizados cartuchos de polipropileno de 6 mL (Chromabond) contendo 1000 mg de sorbente octadecilsilano (C18)

Para as extrações, foram utilizadas amostras de água superficial (1000 mL), coletadas em garrafas âmbar e armazenadas em caixas térmicas até a chegada ao laboratório. As garrafas foram previamente descontaminadas com Extran® e solventes hexano, diclorometano e metanol.

Para os testes de recuperação, foram utilizadas amostras de água ultrapura (1000 mL) com concentrações de padrões conhecidas. As amostras de água superficial e as dos testes de recuperação foram filtradas com membrana de acetato de celulose 0,45 µm e tiveram o pH ajustado para 10 por meio de uma solução de NaOH. Nessa condição de pH, os compostos estão na sua forma neutra e na SPE, os compostos de interesse ficarão mais fortemente retidos na fase sólida e pode-se utilizar um solvente mais polar para a lavagem e assim aumentará a seletividade para a extração.

Os cartuchos foram condicionados com 5 mL de hexano, 5 mL de acetona, 10 mL de metanol e 5 mL de água ultra pura com pH ajustado em 10. As amostras foram passadas pelos cartuchos num fluxo de 5 – 6 mL min⁻¹. Após a passagem das amostras, o cartucho foi lavado com um solução de 5 mL de metanol a 5% em solução aquosa a 2% de NH4OH. Depois foram secos com fluxo de nitrogênio, para eliminar o excesso de água que pode dificultar a extração e foram eluídos com 12 mL de metanol para retirar os analitos de interesse adsorvidos na fase sólida. Em seguida, os eluentes foram rotaevaporados à temperatura de 45 °C. O resíduo seco foi reconstituído com 1,0 mL de metanol e armazenado a uma temperatura de -4°C para posterior análise.

Em todos os experimentos a derivatização foi realizada. As amostras foram evaporadas em inserts de 350 µL em estufa com temperatura de 60°C, após a secagem foram adicionados 50 µL do derivatizante (BSTFA + 1% TMCS) em uma temperatura de 60°C por 30 minutos para a reação. Após esta etapa, foram adicionados 50 µL de acetato de etila como solvente. O volume final da amostra foi de 1 ml, assim o fator de concentração obtido foi de 1000 vezes e as análises foram realizadas em triplicatas.

A separação por GC-MS/MS foi realizada em uma coluna capilar de sílica HP-5msi (30 m, 0,25 mm, 0,25 µm) em um cromatógrafo gasoso modelo 7890A (Agilent Technologies) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo modelo 7000 com amostrador automático (PAL Sampler). A programação de temperatura do forno foi de 100 °C por 1 minuto, de 100 °C até 300 °C em uma taxa de 10 °C min⁻¹ e permanecendo por 1 minuto, totalizando 23 minutos de corrida. A temperatura do injetor foi de 240 °C, a do transfer line foi de 300 °C e a do íon source foi de 200 °C. O gás hélio foi utilizado como gás de arraste com um fluxo constante de 1 mL min⁻¹. Foram injetados 1 µL de amostra em modo splitless.

A análise da espectrometria de massa foi realizada utilizando o monitoramento de reação múltipla (MRM), no qual os espectros foram medidos por impacto de elétrons (EI) em 70 eV.

A validação do método analítico proposto foi baseada em parâmetros da resolução da ANVISA. A curva analítica foi obtida por meio da padronização externa com sete concentrações

diferentes de 0,1 a 5 mg L⁻¹.

Os limites de detecção (LD) e o de quantificação (LQ) foram calculados de acordo com ANVISA (2003).

Para os testes de recuperações, foram adicionados padrões em 1 litro de água ultrapura, com concentrações conhecidas (1, 5 e 10 µg L⁻¹) para determinar a recuperação da extração em fase sólida.

O efeito matriz foi calculado comparando amostra com adição de padrão (1 µg L⁻¹) do Rio Iguaçu sem a presença de contaminantes após a extração com um padrão em solvente puro.

Para resumir a dimensionalidade dos dados e ordenar os resultados, realizou-se a Análise de Componentes Principais (PCA) entre as características físicas e químicas da água e os anti-hipertensivos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A metodologia proposta para a determinação dos fármacos anti-hipertensivos foi validada. A seletividade foi analisada por meio da comparação dos picos dos analitos de interesse em amostra do Rio Iguaçu, próximo à sua foz, ou seja, sem a presença dos compostos de origem antrópica e com adição de um padrão (1 mg L⁻¹). Foi observado que na amostra do Rio Iguaçu não houve nenhum pico nos tempos de retenção dos compostos sem adição do padrão. Os coeficientes de correlação linear da curva analítica foram acima de 0,99 (Tabela 2), sendo estes valores acima do recomendado pela ANVISA.

O tempo de retenção, durante as diversas análises, para cada composto apresentou pouca variação. O metoprolol teve uma média de 14,344 min. ($\pm 0,001844$) no tempo de retenção, o propranolol e o nadolol tiveram uma média de 15,298 min. ($\pm 0,001407$) e 17.928 min. ($\pm 0,001974$).

Os limites de detecção e quantificação determinados (Tabela 2) foram próximos aos valores existentes na literatura. Miège et al. (2006), determinaram o LD do metoprolol e propranolol em 3 e 2 ng L⁻¹, respectivamente, em GC/MS.

Os limites inferiores do intervalo de trabalho precisam ser iguais ou maiores que os limites de quantificação, portanto, foi adotado o valor de 0,020 µg L⁻¹ para o propranolol e 0,016 µg L⁻¹ para o metoprolol e nadolol, considerando um fator de concentração de 1000 vezes. Os limites superiores foram definidos pela linearidade da curva analítica.

A recuperação para os compostos metoprolol e propranolol foram boas, enquanto que o nadolol obteve uma recuperação próxima de 50%, ou seja, aproximadamente metade da concentração inicial foi quantificada. Essa baixa recuperação pode ser explicado pela alta polaridade do nadolol ($\log k_{ow} = 0,71$) em uma extração de fase reversa com sorbente C18.

O efeito matriz foi obtido de uma amostra do Rio Iguaçu sem a presença de contaminação antrópica com o objetivo de se aproximar das amostras reais, porém cada rio e cada ponto de amostragem podem possuir características físicas e químicas diferentes, o que altera o efeito matriz. Os resultados (Tabela 2) se mostraram próximos ao encontrados na literatura. Caban et al. (2012) determinaram o efeito matriz para o metoprolol em -3,5%, para o propranolol em -6,9% e para o nadolol em 10,8%.

Os índices de precipitação foram obtidos para o município de Curitiba entre os meses de abril de 2012 e fevereiro de 2013, pelo fato de que os rios estarem próximos ou situados em Curitiba. Considerando o índice pluviométrico, cinco dias antes de cada coleta, pode-se observar que a quarta e a primeira coleta a precipitação foram mais intensas com 53,6 mm e 37,4 mm respectivamente. A segunda e a terceira coleta as precipitações foram menores, com 9,4 mm e 12,4 mm, respectivamente.

Os fármacos metoprolol e propranolol foram detectados em todos os rios, ao menos uma vez (Tabela 3). O nadolol

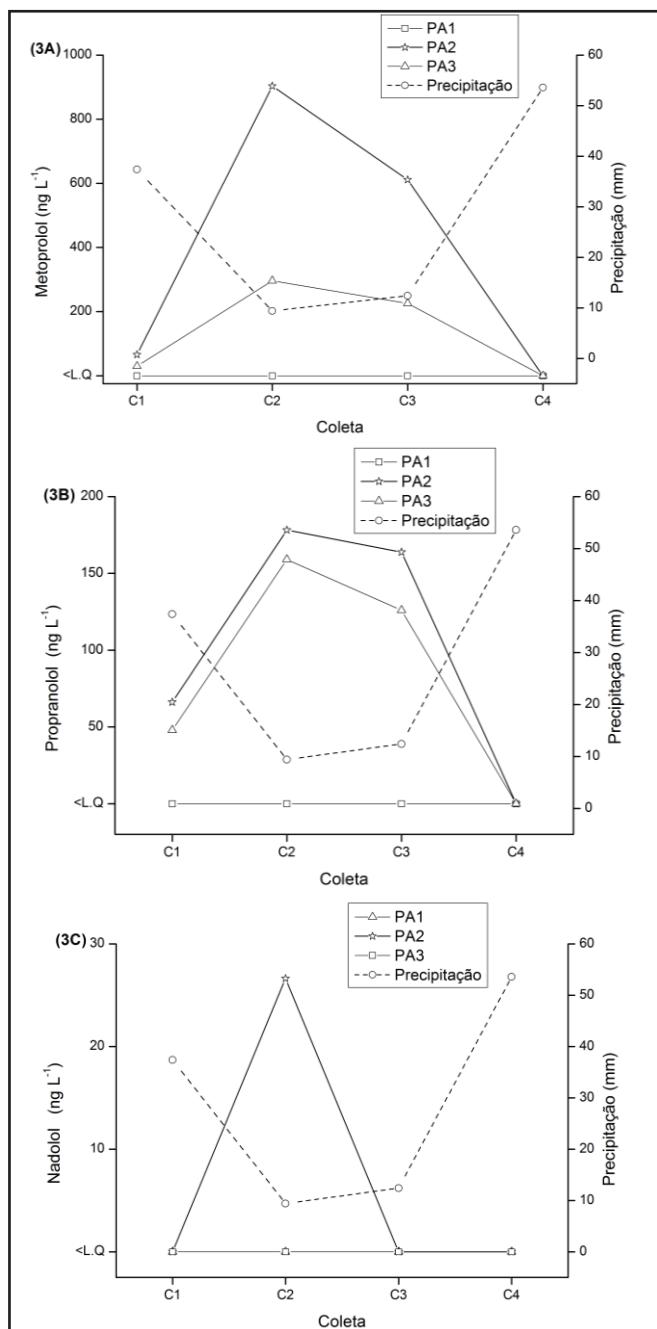


Figura 3 – Concentrações de metoprolol (3A), propranolol (3B) e nadolol (3C) e valores de precipitação determinadas nas coletas C1, C2, C3 e C4 (abril/2012, julho/2012, novembro/2012 e fevereiro/2012) no Rio Palmital

Tabela 2 –Tempo de retenções, intervalos de trabalho, íons precursores, íons produtos, energia de colisão, limites de detecção e quantificação (LD ng L⁻¹ e LQ ng L⁻¹), coeficientes de correlação (r) e recuperações (R%)

Composto	Tempo de retenção (min.)	Intervalo de trabalho ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Precursor → Produto (Quantificação)	Precursor → Produto (Confirmação)	EC (eV)	LD	LQ	r	R (%)	EM (%)
Metoprolol	14.344	0,016 – 5	222.8 → 72.1	324 → 239,1	15	4.5	15.1	0.997	98.5 (±8.4)	-5,52
Propranolol	15.298	0,02 – 5	144.2 → 115.2	215 → 144.2	25	5.8	19.5	0.996	96.7 (±11.8)	-2,37
Nadolol	17.928	0,016 - 5	510.4 → 429.2	147.0 → 73.0	15	4.2	14.1	0.997	53.0 (±10.1)	-6,11

foi detectado em menor frequência, possivelmente devido sua comercialização ser mais restrita, pois seu comércio é através de farmácias de manipulação.

No Rio Palmital, no ponto PA1 (Município de Colombo), os fármacos não foram detectados pelo fato do ponto ser numa região mais rural, onde fica próxima a nascente deste rio, apresentando área com maior preservação. O ponto PA2 (Município de Colombo) apresentou concentrações de metoprolol e propranolol maiores (Figura 3A e 3B) em comparação com o ponto PA3 (Município de Pinhais), em três das campanhas realizadas: abril/2012, julho/2012, novembro/2012, o nadolol só foi detectado no ponto PA2 na segunda campanha (Figura 3c). Este resultado pode estar relacionado ao fato do ponto PA2 se encontrar próximo a uma área de ocupações irregulares, com lançamentos de efluentes domésticos. Foi observado que as maiores concentrações de fármacos ocorreram na segunda campanha, no período que houve a menor precipitação, com 9,4 mm, com concentrações de 903,6 ng L⁻¹ de metoprolol, 178,2 ng L⁻¹ de propranolol e 26,6 ng L⁻¹ de nadolol (Tabela 3). Não foram detectados concentrações dos fármacos na quarta campanha (fevereiro/2013), possivelmente devido às chuvas que ocorreram próximo da coleta (maior precipitação ocorrida, de 53,6 mm), ou seja, provavelmente a ocorreu diluição dos contaminantes. Segundo Ide et al. (2013), o Rio Palmital apresenta

regiões (PA2 e PA3) com entrada de esgotos domésticos, sendo este fato comprovado pela determinação de cafeína, que é um importante indicador antrópico.

No Rio Atuba, nas quatro coletas realizadas (abril/2012, julho/2012, novembro/2012 e fevereiro/2012), apresentou as maiores concentrações do metoprolol e propranolol no ponto AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) em comparação com o ponto AT3 (montante da ETE Atuba Sul). Isto pode ser, possivelmente, devido à estação de tratamento anaeróbio não apresentar boa eficiência na remoção/degradação dos fármacos e, como consequência, lança uma maior carga de contaminantes no rio. As maiores concentrações destes fármacos foi determinada no ponto AT4 (Curitiba) com 4658 ng L⁻¹ de metoprolol (3º campanha), 3877,91 ng L⁻¹ de propranolol (4º campanha) e 123,79 ng L⁻¹ de nadolol (3º campanha). Na 3º campanha (novembro/2012) ocorreram precipitações de 12,4 mm e na 4º campanha (fevereiro/2013), houve a maior precipitação do estudo com 53,6 mm, podendo ter ocorrido um aumento na vazão de saída da ETE Atuba Sul, o que pode ter contribuído para a alta concentração do propranolol.

As concentrações médias do metoprolol ao longo do Rio Atuba obtiveram a mesma tendência dos nutrientes (N-amoniacial e ortofosfato) conforme a Figura 4, ou seja, possivelmente, a principal fonte do fármaco no ambiente foi por meio de esgotos

Tabela 3 – Concentrações mínimas e máximas quantificáveis, médias dos valores quantificados e frequência de detecção de cada composto nas quatro campanhas

Composto	Rio	Mínimo (ng L ⁻¹)	Ponto e Campanha	Máximo (ng L ⁻¹)	Ponto e Campanha	Média (ng L ⁻¹)	Frequência (%)
Metoprolol	Palmital	29,8	PA3;C1	903,6	PA2;C2	355.38	50
	Atuba	18,0	AT1;C1	4658,5	AT4;C3	971.42	81
	Iguazu	67,1	IG2;C4	1247,2	IG2;C1	452.78	81
	Belém	61,1	BL1;C4	2125,9	BL3;C3	784.46	83
Propranolol	Palmital	48,0	PA3;C1	178,2	PA2;C2	123.56	50
	Atuba	44,5	AT1;C1	3877,9	AT4;C4	513.38	81
	Iguazu	57,6	IG3;C2	1562,7	IG3;C4	253.56	81
	Belém	68,7	BL1;C1	299,7	BL2;C3	191.55	83
Nadolol	Palmital	<L.Q ^a	-	26,6	PA2;C2	26.63	8
	Atuba	29,7	AT3;C1	123,8	AT3;C3	76.97	31
	Iguazu	<L.Q ^a	-	<L.Q ^a	-	-	0
	Belém	<L.Q ^a	-	30,0	BL2;C4	30.02	8

^aL.Q: limite de detecção para o nadolol de 14,1 ng L⁻¹

domésticos. O desvio padrão apresentou grande variação pelo fato da média do ponto (AT1, AT2, AT3 e AT4) ter sido determinada através das concentrações das 4 coletas, tendo neste caso o efeito da variação sazonal nas amostras realizadas. As maiores concentrações dos anti-hipertensivos foram encontradas nessa sub-bacia que apresenta alta densidade populacional, com lotes residenciais, industriais e de serviços/comércio.

A baixa degradação dos anti-hipertensivos por ETEs pode ser confirmada em pesquisas realizadas em diferentes estações de tratamento. Como exemplo podemos citar a pesquisa realizada por Vieno, Kronberg e Tuhkanen (2006), que quantificaram os betabloqueadores na entrada e saída de estações de tratamento de esgoto por lodos ativados na Finlândia. Foi concluído que devido às quantidades elevadas, como exemplo o metoprolol que na entrada da estação foi quantificado uma concentração de 1350 ng L^{-1} e na saída, 990 ng L^{-1} , as estações não apresentaram eficiência na eliminação desses compostos, como consequência, ocorreram contaminações nos corpos hídricos.

Estudos realizados nas estações de tratamento de esgoto que possuem processos de desnitrificação na Suíça mostraram que os beta bloqueadores propranolol e metoprolol obtiveram uma eficiência de remoção abaixo de 45% (ALDER et al., 2010).

Nas estações de tratamento por lodos ativados na Suécia, a eficiência foi inferior a 35% (BENDZ et al., 2005). Pesquisas em estações de tratamento da França mostraram que o propranolol teve uma taxa de remoção média de 20% em estações com tratamento convencional por lodos ativados e filtros biológicos e o metoprolol teve uma remoção média de 50%, em estações de tratamento que tinham etapas de ozonização, osmose reversa ou carvão ativo as taxas de remoção foram próximos de 100% (GABET-GIRALD et al., 2010). De Graaff et al. (2011) analisou a eficiência de remoção do metoprolol em águas negras em reatores anaeróbicos e observou que o composto não foi removido.

Considerando estes estudos pode ser uma explicação as maiores concentrações encontradas na jusante da ETE-Atuba sul, ou seja, provavelmente o tratamento anaeróbico não degrada ou remove os beta bloqueadores analisados, despejando assim

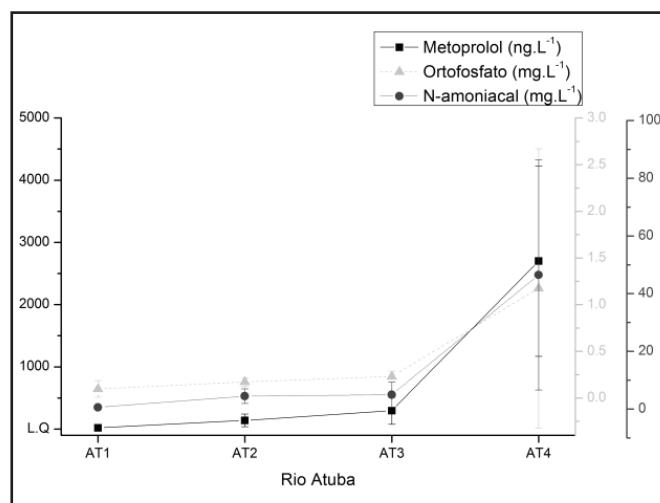


Figura 4 – Concentrações médias do metoprolol, ortofosfato e N-amoniacial no Rio Atuba

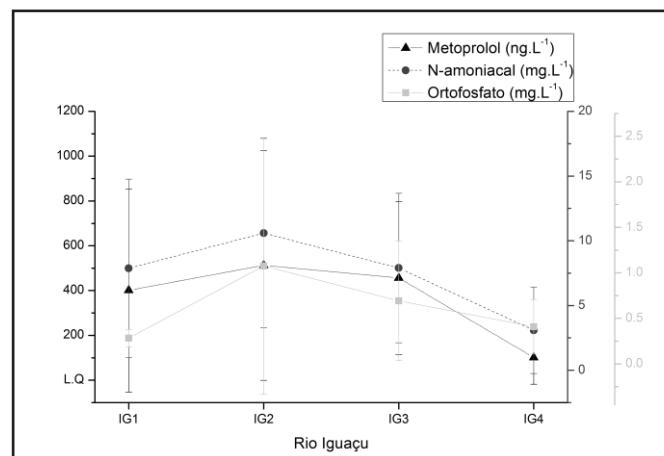


Figura 5 – Concentrações médias do metoprolol, ortofosfato e N-amoniacial no Rio Iguazu

certa quantidade no Rio Atuba.

No Rio Iguazu, no ponto IG2 (Curitiba) localizado após a foz do Rio Belém, ou seja, o ponto IG2 recebe o efluente da ETE Belém (tratamento aeróbico), houve um aumento da concentração dos fármacos metoprolol e propranolol na 1º, 2º e 4º campanha (abril/2012, julho/2012 e fevereiro/2013) em relação ao ponto IG1, isto significa que a estação de tratamento, por lodos ativados, pode estar lançando uma maior concentração desses contaminantes no rio. No ponto IG4 (Balsa Nova), localizado a aproximadamente 77 km do ponto IG1, foi possível quantificar os fármacos metoprolol e propranolol na 1º e 3º campanha, sendo que estas concentrações podem ter sido originadas em Curitiba, devido à grande densidade populacional. As concentrações médias de nutrientes seguiram a tendência das concentrações médias do metoprolol, conforme a Figura 5, indicando assim que ambos, provavelmente são provenientes de esgotos domésticos. Os elevados desvios padrões dos pontos ocorreram devido às precipitações, porém não houve influência das chuvas sobre as concentrações de contaminantes nas coletas, provavelmente pelo fato do Rio Iguazu receber águas de várias sub-bacias.

No Rio Belém, no ponto BL3 (Curitiba) foram quantificadas as maiores concentrações do metoprolol em três campanhas (abril/2012, julho/2012 e novembro/2012) em comparação com os pontos BL1 e BL2 (Curitiba), possivelmente devido à presença de esgoto doméstico, já que o ponto se encontra numa área de alta densidade populacional. Na Figura 6 é possível observar que a concentração média de propranolol apresenta correlação negativa com as concentrações médias do oxigênio dissolvido e correlação positiva com a concentração média do ortofosfato. Possivelmente a origem do fármaco no corpo hídrico foi por meio de despejos domésticos recentes.

As diferenças nas concentrações dos fármacos entre as campanhas ocorreram devido às precipitações e o tempo de resposta de cada sub-bacia. A precipitação pode diluir os poluentes presentes nos rios após um determinado tempo que está chovendo ou, podem carrear diferentes compostos das galerias e fornecer picos de concentrações da poluição difusa.

Existem somente alguns dados de vazão para o cálculo da carga poluidora. No Rio Iguazu, o ponto IG1, na 3º campanha

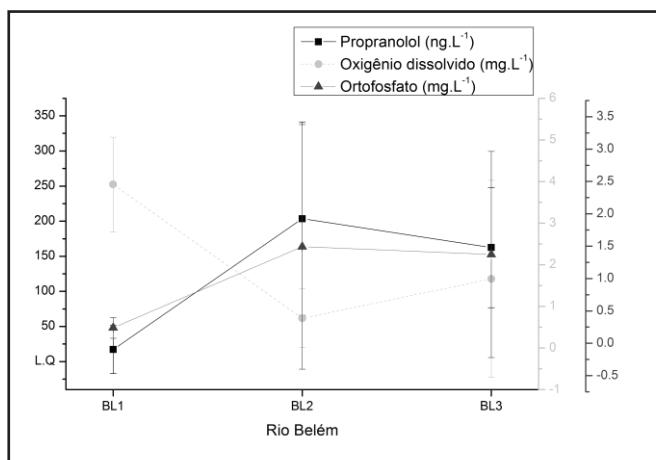


Figura 6 – Concentrações médias de propranolol, oxigênio dissolvido e ortofosfato no Rio Belém

(novembro/12) apresentou a menor vazão entre as coletas com $2,52 \text{ m}^3 \text{s}^{-1}$ e a maior carga poluidora de metoprolol com $2,6 \text{ mg s}^{-1}$, o que correspondeu com o período da 2º menor precipitação (12,4 mm) e na 4º Campanha (fevereiro/13) ocorreu a maior vazão com $12,75 \text{ m}^3 \text{s}^{-1}$ devido a maior precipitação que antecederam a coleta (53,6 mm) e foram obtidas as menores concentrações.

No ponto PA2 do Rio Palmital, a menor vazão foi na 2º Campanha com $1,48 \text{ m}^3 \text{s}^{-1}$, período em que ocorreu a menor precipitação (9,4 mm) e a maior carga poluidora com $1,33 \text{ mg s}^{-1}$ de metoprolol, $0,26 \text{ mg s}^{-1}$ de propranolol e $0,04 \text{ mg s}^{-1}$ de nadolol.

No Rio Belém, no ponto BL2, a maior vazão foi na 4º Campanha (fevereiro/13) com $1,88 \text{ m}^3 \text{s}^{-1}$ e a maior carga poluidora de propranolol e nadolol também foram nesta Campanha com $0,45 \text{ mg s}^{-1}$ e $0,05 \text{ mg s}^{-1}$, respectivamente, ou seja, a precipitação não diluiu os compostos, que pode ser explicado pelo tempo de resposta da sub-bacia.

O fármaco propranolol apresentou comportamento semelhante ao metoprolol, porém em concentrações inferiores enquanto que o fármaco nadolol foi o que apresentou menor índice de detecção e quantificação, na maior parte das amostras analisadas.

Análises Estatísticas

As análises foram separadas por rios porque cada sub-bacia possui características diferentes. Nas análises de fatores foram utilizados quatro conjuntos de dados (Rios Palmital, Atuba, Iguaçu e Belém) para dois fatores de variância (VF). No Rio Palmital, os dois primeiros fatores explicaram 66,6% da variância total. Nos rios Atuba, Iguaçu e Belém, os dois primeiros fatores explicaram 57,7%, 56,7% e 60,1% respectivamente. Os valores de variâncias para cada VF e as variâncias cumulativas estão na Tabela 4.

Valores de VF podem ser negativos ou positivos e são classificadas como fortes, médios ou fracos, que correspondem a valores $> 0,75$; entre $0,75 - 0,5$ e $< 0,5$, respectivamente (LIU; LIN; KUO, 2003).

No Rio Palmital, no VF1 o propranolol apresentou altas cargas negativas, junto com o N-amoniacial, CE, TDS e nitrito. Já o OD apresentou uma alta carga positiva. No VF2, o metoprolol, propranolol, nadolol e nitrato indicaram uma carga positiva e a precipitação resultou em carga negativa. Estes fatores podem representar poluição por meio de esgotos domésticos e que a precipitação influenciou nas variações das concentrações dos contaminantes.

No Rio Atuba, o VF1 apresentou cargas negativas com os parâmetros: metoprolol, propranolol, nadolol, CE e TDS e N-amoniacial e carga positiva com o nitrato que pode estar relacionado com o fenômeno de nitrificação/desnitrificação. No VF2 foi observada uma alta carga negativa nos parâmetros: precipitação e turbidez, ou seja, houve um aumento de sólidos em suspensão no rio após a precipitação.

Para o Rio Iguaçu, o VF1 indicou cargas negativas com os parâmetros metoprolol, N-amoniacial e CE. Os parâmetros OD, nitrato, nitrito, turbidez e precipitação apresentaram cargas positivas, que pode significar presença de matéria orgânica no corpo hídrico em que o meio apresentou condições anaeróbicas, que resulta na depleção do oxigênio e produção de amônia e outros ácidos orgânicos por processos de fermentação.

Tabela 4 – Fatores de variância significativas com 12 parâmetros analisados

Parâmetros	Rio Palmital		Rio Atuba		Rio Iguaçu		Rio Belém	
	VF1 (39,1%)	VF2 (66,6%)	VF1 (40,5%)	VF2 (57,7%)	VF1 (32,1%)	VF2 (56,7%)	VF1 (43%)	VF2 (60,1%)
Metoprolol	-0.60423	0.65528	-0.91293	0.06524	-0.53890	-0.55414	-0.75844	0.03320
Propranolol	-0.79490	0.46799	-0.59559	-0.07368	0.02492	-0.66349	-0.85027	-0.31606
Nadolol	-0.11824	0.76587	-0.61924	0.37007	-	-	-0.18127	-0.72200
pH	-0.54012	0.22378	0.27144	0.82019	-0.04358	-0.66610	-0.17385	0.23473
OD	0.89193	0.38594	0.42099	-0.17444	0.72432	0.27726	0.88552	-0.20224
Turbidez	0.57030	-0.51362	-0.00134	-0.87359	0.73687	-0.31142	-0.48231	-0.29253
Ortofosfato	-0.26848	-0.50324	-0.50938	-0.11955	-0.37774	0.60095	-0.25167	0.59785
Nitrito	-0.45525	-0.33837	0.58786	-0.08561	0.63326	0.13350	0.64464	-0.31784
N-amoniacial	-0.97226	-0.17536	-0.63379	-0.02445	-0.78400	0.11047	-0.73618	0.34422
Nitrato	-0.02068	0.64098	0.77316	-0.13522	0.64578	0.63633	0.77719	0.13630
CE	-0.76169	-0.59400	-0.96631	-0.03240	-0.67700	-0.06871	-0.90672	0.03681
TDS	-0.77479	-0.48774	-0.95450	-0.18069	-0.26782	0.72443	-0.87504	-0.33142
Precipitação	0.50436	-0.69134	0.04176	-0.73794	0.62515	-0.50682	0.05871	-0.84212

Valores em negrito e itálico representam fatores de carga fortes e médios, respectivamente

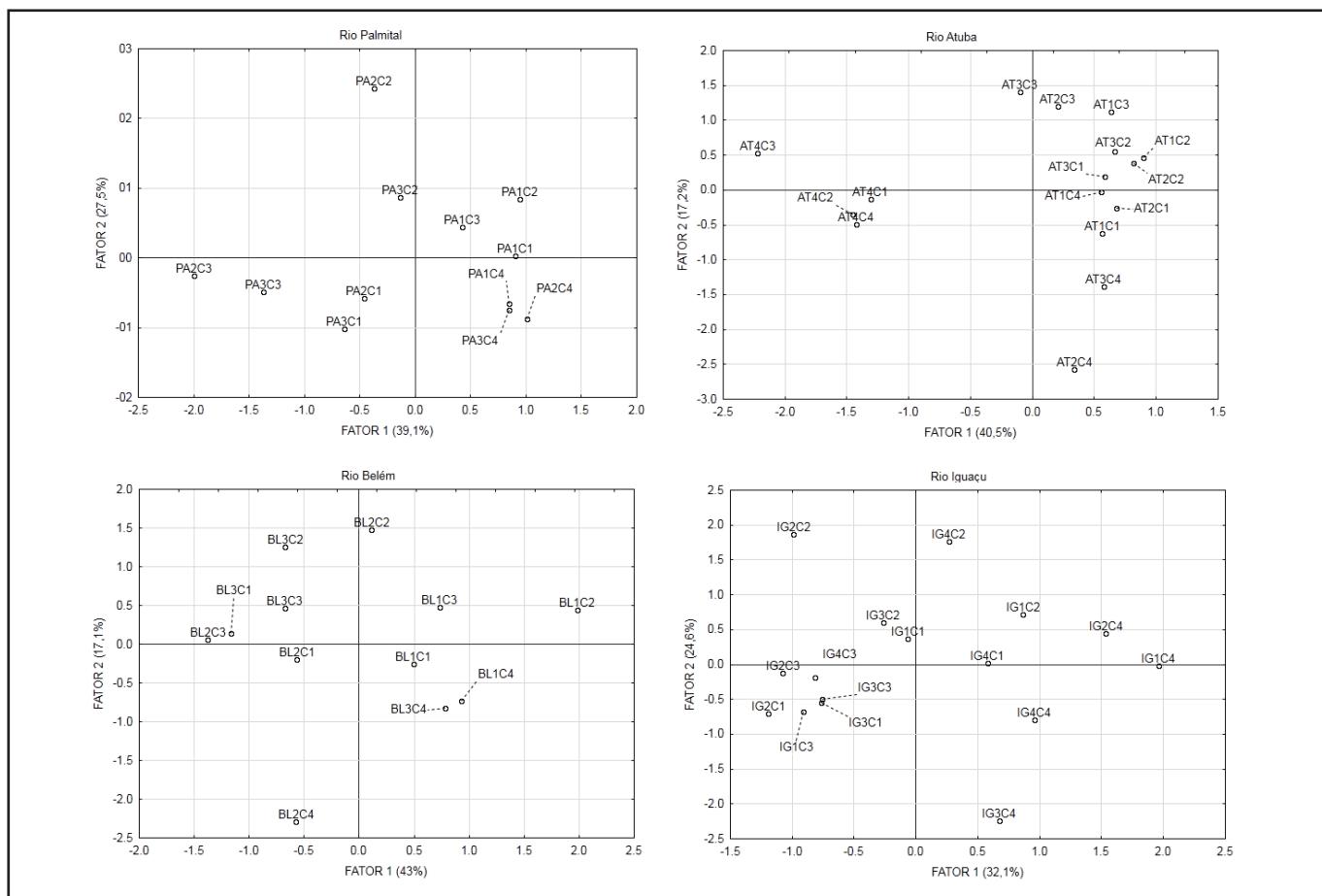


Figura 7 – Gráfico de distribuição espacial para os rios Palmital (7a), Atuba (7b), Iguaçu (7c) e Belém (7d)

Para o Rio Belém, no VF1 os parâmetros metoprolol, propranolol, N-amoniocal, condutividade e TDS indicaram fortes cargas negativas. Já com os parâmetros OD, nitrato e nitrito foram observados fortes cargas positivas, indicando novamente efeito da poluição orgânica de esgotos domésticos. No VF2, a precipitação e o nadolol apresentaram cargas negativas, por meio da análise estatística pode-se concluir que a precipitação não teve influência nos resultados dos contaminantes.

Os resultados da similaridade espacial (Figura 7a) mostraram que o Rio Palmital, nas campanhas C1 (abril/2012) e C3 (novembro/2012) apresentaram similaridade nos pontos PA2 e PA3, nos quais ambos se encontram em área de alta densidade populacional e possivelmente, nestas regiões do rio foram as que receberam maior carga orgânica por despejos de efluentes domésticos. O ponto PA1, localizado em uma região com pouca influência antropogênica, apresentou semelhança com os pontos PA2 e PA3 na campanha C4 (fevereiro/2013), possivelmente devido às chuvas que causaram a diluição dos contaminantes.

No Rio Atuba (Figura 7b), o AT4 foi o ponto com as maiores concentrações de poluentes no trabalho, a Figura 7b mostra a similaridade temporal do ponto em todas as campanhas. O ponto está localizado a jusante da ETE-Atuba Sul. Nas coletas C1 e C4, que ocorreram as maiores precipitações (37,4 e 53,6 mm respectivamente), é possível identificar a proximidade dos pontos na Figura 7b (com exceção do ponto AT4), ou seja, a precipitação influenciou nos resultados dos parâmetros físicos

e químicos.

O Rio Iguaçu (Figura 7c), na primeira e terceira campanha (abril/2012 e novembro/2012), apresentou similaridade espacial. Estas duas campanhas foram as que tiveram maiores concentrações de poluentes. A precipitação não influenciou nas concentrações dos contaminantes, provavelmente porque o Rio Iguaçu recebe água de vários rios da bacia hidrográfica. O ponto IG4 é o ponto com menores cargas de poluentes. Esse fato pode ser explicado devido à distância do ponto com a cidade de Curitiba, permitindo assim que ocorra uma depuração da carga orgânica.

No Rio Belém, os pontos BL2 e BL3 foram os que resultaram em altas concentrações de contaminantes e o BL1 é o ponto com menor influência antrópica do rio. Na Figura 7d, é possível identificar as distinções dos resultados e a precipitação não teve influência entre as coletas.

CONCLUSÕES

Os resultados das análises mostraram que os rios da RMC apresentaram influência antrópica, provavelmente, proveniente de efluentes domésticos lançados diretamente ou de efluentes das estações de tratamento de esgotos. As altas concentrações encontradas nas jussantes das ETEs mostraram que os tratamentos atuais não removem os fármacos anti-hipertensivos, o que

implica no aumento da poluição nos rios.

A presença dos fármacos analisados neste estudo confirma a presença de águas residuárias domésticas em alguns ambientes da Bacia do Alto Iguaçu e conclui-se então que diversas outras compostos emergentes podem estar ocorrendo nesses corpos aquáticos. Portanto, torna-se importante a realização de mais estudos sobre o assunto, com a finalidade de identificar outras possíveis contaminações, pois a Bacia do Alto Iguaçu é de essencial importância econômica para o Estado do Paraná pelo fato de ser o principal manancial de abastecimento da RMC e é o sistema com maior capacidade de produção de água da região, o manancial em que ocorre a captação de água está localizado a montante dos pontos coletados. Os rios Palmital, Atuba e Belém não são mais utilizados para captação de água para abastecimento devido à poluição. Há uma preocupação cada vez maior no uso da água para abastecimento, pois o crescimento urbano muitas vezes ocorre de forma desordenada, que causa um aumento do consumo da água e a contaminação das águas por efluentes domésticos e industriais.

É fundamental ter maiores investimentos em saneamento e em novas tecnologias de remoção de poluentes nas ETEs, com o objetivo de melhorar a qualidade da água, pois pouco se sabe dos efeitos que os contaminantes emergentes podem causar no ambiente e na saúde humana. Na literatura existem pesquisas que comprovaram a eficiência de remoção de contaminantes emergentes utilizando técnicas como nanofiltração, osmose reversa e ozonização.

São necessárias mais pesquisas para identificar os riscos destes contaminantes na saúde humana e no meio ambiente para determinar possíveis efeitos sinérgicos com outros compostos, além de compreender a dinâmica destas substâncias no meio aquático para incluir compostos potencialmente tóxicos nas legislações ambientais.

Para estudo futuros, quantificar estes fármacos em água potável e água subterrânea, pois eles podem estar presentes em água para o consumo humano provenientes dos sistemas de captações de água superficial ou subterrânea.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq (Processo 474900/2011-8); à Fundação Araucária (Bolsa PQ); à CAPES; à UFPR, à UTFPR e ao FINEP (CT-Infra/2010 e CT-Infra/2011) pelos Recursos FNDCT, subprojeto NIPTA.

REFERÊNCIAS

ALDER, A. C.; SCHAFFNER, C.; MAJEWSKY, M.; KLASMEIER, J.; FENNER, K. Fate of beta-blocker human pharmaceuticals in surface water: comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Water research*, v. 44, n. 3, p. 936–948, Feb. 2010.

APHA, A. P. H. A. *Standard methods for the examination of water and wastewater*. 20nd ed. Washington, DC: American Public Health

Association, American Water Works Association & Water Environment Federation, 1998.

BENDZ, D.; PAXÉUS, N. A.; GINN, T. R.; LOGE, F. J. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials*, v. 122, n. 3, p. 195–204, July 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010*. Série B. Textos Básicos de Saúde. 2º Ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

CABAN, M.; MIGOWSKA, N.; STEPNOWSKI, P.; KWIATKOWSKI, M.; KUMIRSKA, J. Matrix effects and recovery calculations in analyses of pharmaceuticals based on the determination of β -blockers and β -agonists in environmental samples. *Journal of Chromatography A*, v. 1258, p. 117-127, Oct. 2012.

CASTRO, L. C. *A gestão dos recursos hídricos na Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu - PR*. 2015. Dissertação (Mestrado em Geografia), Setor de Ciências da Terra, Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2005. Disponível em: dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/1884/3088/1/Dissertação.pdf. Acesso em: 10 ago. 2015.

D'ASCENZO, G.; CORCIA, A. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *The Science of the Total Environment*, v. 302, p. 199–209, Jan. 2003.

DE GRAAFF, M. S.; VIENO, N. M.; KUJAWA-ROELEVELD, K.; ZEEMAN, G.; TEMMINK, H.; BUISMAN, C. J. N. Fate of hormones and pharmaceuticals during combined anaerobic treatment and nitrogen removal by partial nitritation-anammox in vacuum collected black water. *Water research*, v. 45, p. 375–383, Jan. 2011.

DEPPE, F.; LOHMANN, M.; CALVETTI, L. *Sistema de Informações Geográficas para Alerta de Fenômenos Meteorológicos Extremos do Paraná*. Curitiba – PR: SIMEPAR, 2009.

DODDER, N. G.; MARUYA, K. A.; LEE FERGUSON, P.; GRACE, R.; KLOSTERHAUS, S.; LA GUARDIA, M. J.; LAUENSTEIN, G. G.; RAMIREZ, J. Occurrence of contaminants of emerging concern in mussels (*Mytilus* spp.) along the California coast and the influence of land use, storm water discharge, and treated wastewater effluent. *Marine Pollution Bulletin*, v. 81, p. 340–6, Apr. 2014.

EVGENIDOU, E. N.; KONSTANTINOU, I. K.; LAMBROPOULOU, D. A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Science of the Total Environment*, v. 505, p. 905–926, Feb. 2015.

FARRÉ, M.; BARCELÓ, D. Analysis of emerging contaminants in food. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 43, p. 240–253. 2013.

- FENT, K.; WESTON, A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, v. 76, n. 2, p. 122–59, Feb. 2006.
- FERNÁNDEZ, C.; GONZÁLEZ-DONCEL, M.; PRO, J.; CARBONELL, G.; TARAZONA, J. V. Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo River system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization. *Science of the Total Environment*, v. 408, n. 3, p. 543–51, Jan. 2010.
- GABET-GIRALD, V.; MIÈGE, C.; CHOUBERT, J. M.; RUEL, S. M.; COQUERY, M. Occurrence and removal of estrogens and beta-blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, v. 408, p. 4257–4269, Sept. 2010.
- HAIDER, S.; BAQRI, S. S. R. β -Adrenoceptor antagonists reinitiate meiotic maturation in *Clarias batrachus* oocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*, v. 126, p. 517–525, Aug. 2000.
- HUERTA-FONTELA, A. M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, v. 45, p. 1432 – 1442, Jan. 2011.
- HUGGETT, D. B.; BROOKS, B. W.; PETERSON, B.; FORAN, C. M.; SCHLENK, D. Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (B-Blockers) on Aquatic Organisms. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 43, p. 229–235, Aug. 2002.
- IDE, A. H.; CARDOSO, F. D.; SANTOS, M. M.; KRAMER, R. D.; AZEVEDO, J. C. R.; MIZUKAWA, A. Utilização da Cafeína como Indicador de Contaminação por Esgotos Domésticos na Bacia do Alto Iguaçu. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos – RBRH*, v. 18, n. 2, p. 201-211, abr./jun. 2013.
- JARA, C. V.; PFLUGMACHER, S.; NÜTZMANN, G.; KLOAS, W.; WIEGAND, C. The β -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha*. *Environmental Pollution*, v. 158, n. 6, p. 2059–2066, June 2010.
- JIANG, J. J.; LEE, C. L.; FANG, M. G. Emerging organic contaminants in coastal waters: Anthropogenic impact, environmental release and ecological risk. *Marine Pollution Bulletin*, v. 85, p. 391–9, Aug. 2014.
- KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, v. 391, n. 4, p. 1293–1308, June 2008.
- LAPWORTH, D. J.; BARAN, N.; STUART, M. E.; WARD, R. S. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution*, v. 163, p. 287–303, Apr. 2012.
- LI, W. C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution*, v. 187, p. 193–201, Apr. 2014.
- LIU, C. W.; LIN, K. H.; KUO, Y. M. Application of factor analysis in the assessment of groundwater quality in a Blackfoot disease area in Taiwan. *Science of the Total Environment*, v. 313, p. 77–89, Sept. 2003.
- MANZETTI, S.; GHISI, R. The environmental release and fate of antibiotics. *Marine Pollution Bulletin*, v. 79, p. 7–15, Feb. 2014.
- MCEVOY, G. K. *American Hospital Formulary Service - Drug Information 2003*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003.
- MIÈGE, C.; FAVIER, M.; BROSSE, C.; CANLER, J. P.; COQUERY, M. Occurrence of betablockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area (France) and risk assessment for the downstream rivers. *Talanta*, v. 70, p. 739–744, Nov. 2006.
- MINGUEZ, L.; FARCY, E.; BALLANDONNE, C.; LEPAILLEUR, A.; SERPENTINE, A.; LEBEL, J. M.; BUREAU, R.; HALM-LEMEILLE, M. P. Acute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action?. *Chemosphere*, v. 108, p. 314–9, Aug. 2014.
- QUARESMA, A. V. *Monitoramento de Microcontaminantes Orgânicos por Métodos Cromatográficos Acoplados à Espectrometria de Massa e Inorgânicos por Fluorescência de Raios – X por Reflexão Total nas Águas da Bacia do Rio Doce*. 2014. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental), Instituto de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto 2014. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/4575> Acesso em: 10 ago. 2015.
- ROBLES-MOLINA, J.; GILBERT-LÓPEZ, B.; GARCÍA-REYES, J. F.; MOLINA-DÍAZ, A. Monitoring of selected priority and emerging contaminants in the Guadalquivir River and other related surface waters in the province of Jaén, South East Spain. *Science of the Total Environment*, v. 479-480, p. 247–57, May 2014.
- SETTI, A. A.; LIMA, J. E. F. W.; CHAVES, A. G. de M.; PEREIRA, I. C. *Introdução ao Gerenciamento de Recursos Hídricos*. 3^a ed. Brasília: Agência Nacional de Energia Elétrica. Agências Nacionais de Águas, 2001.
- SHIHOMATSU, H. M. *Desenvolvimento e validação de metodologia SPE-LC-MS/MS para a determinação de fármacos e drogas de abuso nas águas da Represa Guarapiranga-São Paulo/SP, Brasil*. 2015. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear

Materiais), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-28042015-095207/en.php>. Acesso em: 10 ago. 2015.

STUART, M.; LAPWORTH, D.; CRANE, E.; HART, A. Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of the Total Environment*, v. 416, p. 1–21, Feb. 2012.

SUBEDI, B.; KANNAN, K. Occurrence and fate of select psychoactive pharmaceuticals and antihypertensives in two wastewater treatment plants in New York State, USA. *Science of the Total Environment*, v. 514, p. 273–280, May. 2015.

TUNDISI, J. G.; TUNDISI, T. M. *Limnologia*. São Paulo. Oficina de Textos, 2008.

VIENO, N. M.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. *Journal of chromatography. A*, v. 1134, n. 1-2, p. 101–11, Nov. 2006.

YAMAMOTO, H.; NAKAMURA, Y.; MORIGUCHI, S.; NAKAMURA, Y.; HONDA, Y.; TAMURA, I.; HIRATA, Y.; HAYASHI, A.; SEKIZAWA, J. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research*, v. 43, n. 2, p. 351–362, Feb. 2009.

YOON, Y.; RYU, J.; OH, J.; CHOI, B. G.; SNYDER, S. A. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). *Science of the Total Environment*, v. 408, n. 3, p. 636–43, Jan. 2010.

Contribuição dos autores:

Rodrigo Arimura Osawa, Alessandra Honjo Ide, Naiara Mariana Fiori Monteiro Sampaio, Júlio César Rodrigues de Azevedo :Todos os autores participaram das coletas das amostras, das análises físicas, químicas e da análise de dados.

Rodrigo Arimura Osawa :Realizou as análises cromatográficas