

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Júnior Farias de França

**QUANTIFICAÇÃO DE 17 α -ETINILESTRADIOL E PARACETAMOL NOS RIOS
SOROCABA E PIRAJIBU**

Sorocaba/SP

2017

Júnior Farias de França

**QUANTIFICAÇÃO DE 17 α -ETINILESTRADIOL E PARACETAMOL NOS RIOS
SOROCABA E PIRAJIBU**

Exame de Qualificação apresentado à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Grotto.

Sorocaba/SP

2017

Júnior Farias de França

**QUANTIFICAÇÃO DE 17 α -ETINILESTRADIOL E PARACETAMOL NOS RIOS
SOROCABA E PIRAJIBU**

Qualificação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Denise Grotto
Universidade de Sorocaba

Profa. Dra. Yoko Oshima Franco
Universidade de Sorocaba

Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva
Universidade de Sorocaba

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus primeiramente pelo dom da vida, sua graça e misericórdia mesmo ainda não sendo merecedor. À Deus seja toda honra, glória e louvor.

Agradeço aos meus familiares por tudo. Meu pai Osmar, minha mãe Maria, minha irmã Anna Paula por todo apoio desde sempre, são minha base. À Carla, minha noiva – e futura esposa – por ser meu farol. Aos pastores Antônio e Raquel Queiróz, meus segundos pais, por toda a liderança e orações.

Agradeço à Universidade de Sorocaba – minha segunda casa – que desde a graduação tem me dado possibilidades e perspectivas de futuro.

À Profa. Dra. Denise Grotto pela oportunidade estendida e por toda paciência e dedicação transmitida a mim. Todos os ensinamentos e experiências serão guardados por toda a vida. Obrigado por tudo.

Agradeço à Thaísa Pickler, responsável pelo Lapetox - Uniso, por toda a ajuda e boa vontade, principalmente no HPLC.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em que tive a oportunidade de trocar experiências e conhecimento.

Ao Renan Angrizani de Oliveira, também mestrando, por todo apoio e palavras de incentivo em todos os momentos. A Elaine Targa, Marcos Moraes e Bárbara do Amaral pelo apoio. Vocês fazem falta no dia a dia. À Matheus Ramos, Lucas Rodrigues, Davi Oliveira e João Bertioti que no momento difícil me levaram para fazer as coletas, sempre me animando.

A Central de Reciclagem da Zona Oeste (Cooperativas Catares e Reviver) por todo ensinamento humano adquirido.

Aos amigos e companheiros do Programa que já vi suas qualificações, suas defesas, os que estão no processo também, aos que estudamos juntos.

Ao Max Estevan e Juliana Souza, obrigado pela amizade e por me fazerem me sentir em casa, mesmo sendo engenheiro ambiental de formação.

Aos Professores Haroldo Hasegawa e Darllan Collins pelo apoio sempre.

Sucesso a todos vocês sempre.

Deus abençoe a todos.

“Graças dou por esta vida: pelo bem que revelou.
Graças dou pelo futuro, e por tudo que passou.
Pelas bênçãos derramadas, pela dor, pela aflição,
Pela graça revelada! - Graças dou pelo perdão.

Graças pelo azul celeste e por nuvens que há também,
pelas rosas do caminho, por espinhos que elas têm,
pela escuridão da noite, pela estrela que brilhou,
pela prece respondida, pelo sonho que falhou.

Pela cruz e o sofrimento e por toda provação,
Pelo amor que é sem medida, pela paz no coração,
Pela lágrima vertida, pelo alívio que é sem par.
Pelo dom da eterna vida, sempre graças hei de dar!

(Harpa Cristã, nº 597).

“Em uma era em que o ser humano esqueceu suas origens e está cego até mesmo para suas necessidades mais básicas de sobrevivência, a água, assim como outros recursos, tornou-se uma vítima da indiferença humana.”

(Rachel Carson, 1962).

RESUMO

Alguns medicamentos estão sendo encontrados em águas superficiais e vêm chamando a atenção da comunidade científica. Nos fármacos analgésicos destaca-se o paracetamol e na classe de desreguladores endócrino destacam-se os hormônios, entre eles o sintético 17α -etinilestradiol. Considerando o estado de degradação das águas superficiais do município de Sorocaba, em especial os rios Sorocaba e seu principal afluente Pirajibu, da sub-bacia do Sorocaba Médio Tietê, que recebe toda carga das águas tratadas e de consumo, essa dissertação apresenta uma avaliação da ocorrência dos dois fármacos citados acima. Para isso, foram realizadas coletas amostrais mensais no período entre março de 2016 à fevereiro de 2017, em seis pontos específicos: 4 pontos no Rio Sorocaba e 2 no rio Pirajibu dentro dos limites do município de Sorocaba. A quantificação do 17α -Etinilestradiol foi feita por cromatografia líquida de alta eficiência. A fase móvel utilizada foi composta por 30% de água Milli-Q e 70% de acetonitrila, e se deu por modo isocrático, 1,0 mL/min. A leitura foi realizada em 202 nm. A quantificação do paracetamol foi feita em espectrofotômetro. O paracetamol da amostra foi convertido em 2-nitro-5-acetaminofenol, um nitroderivado amarelado, absorvido em 430 nm. Também foi feita leitura direta do paracetamol, em 243 nm, em virtude das concentrações encontradas na metodologia anterior estarem superestimadas (reação não específica do grupamento aminofenol proveniente de outras substâncias que não o paracetamol). Pela metodologia de nitração, as concentrações variaram de 3,56 a 6,65 mg/L e através da leitura direta, as concentrações ficaram na faixa de 1,0 – 3,0 mg/L. Já para o 17α -Etinilestradiol, as concentrações variaram de 2,97 a 161,92 μ g/L, mas a maioria ficou na faixa de 5,0 – 10,0 μ g/L. Os dados foram correlacionados com pluviosidade e número de casos de dengue, zica e Chicungunya. Não foi observada nenhuma correção entre concentração de paracetamol e a quantidade de chuva. Para 17α -Etinilestradiol, uma correlação positiva foi observada no Ponto 2 de coleta. Isto significa que quanto maior o índice pluviométrico maior a concentração de 17α -etinilestradiol, diferente do esperado. Para casos de dengue, zica e Chicungunya e paracetamol, uma correlação fraca foi observada, ou seja, nos meses com maior número de casos (maior utilização do paracetamol como analgésico e antitérmico), maior foi a concentração de paracetamol encontrada na água. Assim, foi possível estimar que

há um considerável aporte de paracetamol e 17 α -etinilestradiol nos dois rios mais importantes de Sorocaba, o que sugere a possibilidade de efeitos adversos à biota aquática local. Verifica-se ainda a necessidade de uma legislação ambiental específica para medicamentos, aliado à qualidade do saneamento básico brasileiro – incluído novas tecnologias nas estações de tratamento de água e esgoto - sobretudo para os desreguladores endócrinos.

Palavras-chave: 17 α -etinilestradiol. Paracetamol. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Espectrofotometria. Água.

ABSTRACT

Some drugs are being found in surface waters and they have been drawing the attention of the scientific community. Among analgesics, paracetamol stands out, and in the class of endocrine disruptors the hormones stand out, among them the synthetic 17α -ethinyl estradiol. Considering the degree of degradation of the superficial waters in Sorocaba city, in particular Sorocaba River and its main tributary – Pirajibu River, in the Sorocaba Médio Tietê sub-basin, which receives all loads of treated and consumed water, this dissertation presents an evaluation of the occurrence of the two drugs mentioned above. For that, monthly samples were collected from March 2016 to February 2017, in six specific points: 4 points in the Sorocaba River and 2 in the Pirajibu River, all within the limits of the municipality of Sorocaba. Quantification of 17α -Ethinyl estradiol was performed in high performance liquid chromatography. The mobile phase was composed of 30% Milli-Q water and 70% acetonitrile; the flow rate was maintained isocratically at 1.0 mL/min. The absorbance was monitored at 202 nm. Paracetamol quantification was performed in a spectrophotometer. The paracetamol in the sample was converted to 2-nitro-5-acetaminophenol, a yellowish nitro derivative, absorbed at 430 nm. Paracetamol was also directly read at 243 nm, because the concentrations found in the previous methodology were overestimated (non-specific reaction of the aminophenol group from substances other than paracetamol). Based on the nitration methodology, paracetamol concentrations ranged from 3.56 to 6.65 mg/L and by direct reading, concentrations were about 1.0 - 3.0 mg/L. For 17α -ethinyl estradiol, concentrations ranged from 2.97 to 161.92 $\mu\text{g/L}$, and mosg of them ranged from 5.0 to 10.0 $\mu\text{g/L}$. Data were correlated with rainfall and cases of dengue, zica and Chicungunya. It was not observed any correction between paracetamol concentration and the amount of rainfall. For 17α -ethinylestradiol, a positive correlation was observed at Point 2 of collection. This means that the higher the rainfall, the higher the concentration of 17α -ethinyloestradiol, different than expected. A weak correlation was observed for cases of dengue, zica, Chicungunyae and paracetamol, that is, in the months with the highest number of cases (greater use of paracetamol as analgesic and antipyretic), the higher the concentration of paracetamol in water. Thus, there is a considerable concentration of paracetamol and 17α -ethinylestradiol in the two most important rivers of Sorocaba, which suggests the possibility of adverse effects to the

local aquatic biota. It is evidently necessary a specific environmental legislation for medicines, joined with the quality of Brazilian basic sanitation - including new technologies in water and sewage treatment plants - especially for endocrine disrupters.

Keywords: 17 α -ethinylestradiol. Paracetamol. High Performance Liquid Chromatography. Spectrophotometry. Water

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estrógenos: Grupo de hormônios esteroides com 18 carbonos.....17
- Figura 2.** Estrutura molecular do Paracetamol (acetaminofeno)22
- Figura 3.** Etapas da metabolização do paracetamol, com gliconidação e a sulfatação responsáveis pela maior parte da biotransformação.....24
- Figura 4.** Esquema básico de um cromatógrafo líquido com seus principais componentes.....33
- Figura 5.** Espectro eletromagnético mostrando as bandas de comprimento das ondas principais e a banda correspondente à luz visível.....34
- Figura 6.** Representação esquemática do funcionamento de um espectrôfotometro com seus principais componentes.....37
- Figura 7.** Unidades de Gerenciamento dos Recursos Hídricos (UHGRI) do Estado de São Paulo, em destaque a UGHRI 10 – Sorocaba Médio Tietê (SMT)38
- Figura 8.** Especificação dos seis pontos de amostragem dentro do Município de Sorocaba, São Paulo.....41
- Figura 9.** Ponto de coleta 2, na entrada do rio Pirajibu por Itu.....42
- Figura 10.** Rio Sorocaba no ponto de coleta 6, na saída do rio para Iperó, na estrada do Cagerê.....43
- Figura 11.** Espectrofotômetro Perkin Elmer® UV/VIS (Spectrometer Lambda 35)....47
- Figura 12.** Gráfico da varredura realizada (entre 200 e 700 nm) com o padrão do paracetamol.....50

Figura 13. HPLC Shimadzu utilizado na metodologia para o 17 α -Ethinilestradiol.....	51
Figura 14. Cromatograma representativo das concentrações 10,0 e 5,0 μ g/L do padrão de 17 α -Ethinilestradiol, em A e B, respectivamente.....	52
Figura 15. Curva de calibração do paracetamol, com o processo de nitração.....	54
Figura 16. Curva de calibração feita sem o processo de nitração, através da leitura direta do paracetamol em 243 nm.....	56
Figura 17. Curva de calibração do 17 α -Ethinilestradiol.....	59
Figura 18. Dados pluviométricos e de concentração de paracetamol no Pontos 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), ponto 5 (F) e Ponto 6 (G)	63
Figura 19. Casos confirmados de Dengue (D), Zica (Z) e Chicungunya (C) e de concentração de paracetamol no Pontos 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), ponto 5 (F) e Ponto 6 (G)	66
Figura 20. Dados pluviométricos e de concentração de 17 α -etinilestradiol no Ponto 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), Ponto 5 (F) e Ponto 6 (G).....	68

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Concentrações do padrão de paracetamol para formulação da curva de calibração pela metodologia de Shihana et al, 2010.....48
- Tabela 2.** Concentração de paracetamol, em mg/L, pelo método de Shihana et al., 2010, utilizando o processo de nitração.....55
- Tabela 3.** Concentração de paracetamol, em mg/L, pelo método de leitura direta da água.....57
- Tabela 4.** Concentração de 17 α -etinilestradiol, em μ g/L, por Cromatografia Líquida da Alta Eficiência.....60

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

(NH₄)₂SO₄ – Sulfato de Amônio

ADWG – *Australian Drinking Water Guideline*

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CE – Contaminantes emergentes

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

CIT/RS – Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta eficiência

CN – Cianopropil

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica

CYP450 – Citocromo P450

DAD – *Diode Array*

DBO – Demanda Bioquímica de Oxigênio

DE – Desregulador Endócrino

DWI – *Drinking Water Inspectorate*

E1 – Estrona

EE2 – 17 α -etinilestradiol

E2 – 14 β -estradiol

E3 – Estriol

EPA US – *Environmental Protection Agency of United States*

ETA – Estação de Tratamento de Água

ETE – Estação de Tratamento de Esgoto

HCL – Ácido Clorídrico

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogênio

H₂O₂ / UV – Peróxido de Hidrogênio / Ultra violeta

HPLC – *High performance liquid chromatography*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LAPETOX – Laboratório de Pesquisa Toxicológica

LOD – *Limit of detection* (“Limite de detecção”)

LOQ – *Limit of Quantification* (“Limite de Quantificação”)

MIP – Medicamento Isento de Prescrição

MS – Mato Grosso do Sul

ND – Não detectado

NH₂ – Amina

NaNO₂ – Nitrito de Sódio

NaOH – Hidróxido de Sódio

NAPBQI – N-acetil-p-benzo-quinona imina

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PDTUM – Plano Diretor de Transporte e Mobilidade (Urbes/Sorocaba)

SAAE – Sistema Autônomo de Água e Esgoto

SABESP – Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo

SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas do Instituto Fiocruz.

SP – São Paulo

SUCEN – Superintendência de Controle de Endemias

SUS – Sistema Único de Saúde

TCA – Ácido Tricloacético

EU – União Europeia

UGRHI – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos

UGRHI 05 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Piracicaba / Capivari / Jundiaí”

UGRHI 06 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Alto Tietê”

UGRHI 10 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Sorocaba Médio Tietê”

UGRHI 13 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Tietê/Jacaré”

UGRHI 16 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Tietê / Batalha”

UGRHI 19 – Unidade de gerenciamento de Recursos Hídricos “Baixo Tietê”

UNISO – Universidade de Sorocaba

UV – Radiação Ultravioleta

UV/VIS – Radiação ultravioleta visível

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDAS E SÍMBOLOS

® – registrado
 λ – comprimento de onda
°C – graus Celsius
 $\mu\text{g}/\text{dia}$ – micrograma por dia
 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ – microgramas por quilograma
 $\mu\text{g}/\text{L}$ – microgramas por litro
 μL – microlitro
 μm – micrômetro
g % – gramas para 100 mililitros
g/dia – gramas por dia
g/L – gramas por litro
h – hora
Kg – quilogramas
km – quilômetros
km/dia – quilômetros por dia
L – litro
 km^2 – quilômetros quadrado
L/Kg – litro por quilograma
mg – miligramas
mg/Kg – miligramas por quilograma
mg/L – miligrama por litro
Min – minuto (s)
mL – mililitro
mL/min – mililitros por minuto
ng/L – nanograma por litro
nm – nanômetro
pg/kg – picogramas por quilograma
pg/L – picograma por litro
pK/kg – picoquilos por quilograma
 R^2 – coeficiente de determinação
Ton – tonelada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Hormônios estrogênicos.....	17
2.2 Efeitos ecotoxicológicos dos estrógenos.....	19
2.3 Paracetamol.....	21
2.4 Efeitos ecotoxicológico do Paracetamol.....	25
2.5 Processos de tratamento de efluentes e esgotos para hormônios e paracetamol.....	27
2.6 Legislação Ambiental referente ao 17 α -etinilestradiol.....	29
2.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.....	32
2.8 Espectrofotometria.....	34
2.9 Área de Estudo.....	37
3 OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo Geral	45
3.2 Objetivos Específicos	45
4 MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1 Delineamento Experimental	46
4.2 Reagentes e Soluções.....	46
4.3 Coleta e Armazenamento das amostras.....	46
4.4 Análise do Paracetamol.....	47
4.5 Análise do 17 α -etinilestradiol.....	50
4.6 Dados pluviométricos e dados de dengue, zica e chicungunya.....	52
4.7 Análise Estatística.....	53
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
5.1 Paracetamol.....	54
5.2 17 α -etinilestradiol.....	59
5.3 Dados pluviométricos e dados de dengue, zica e chicungunya.....	62
6 CONCLUSÃO.....	71
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

1 INTRODUÇÃO

A presença de diversas substâncias químicas tóxicas nos ecossistemas aquáticos e seus efeitos adversos sobre o sistema endócrino no organismo vem despertando interesse da comunidade científica. O número de contaminantes-traço chamados de interferentes ou desreguladores endócrinos encontrados em águas residuais é grande. De acordo com a Agência Americana de Proteção Ambiental – EPA US (1997), um desregulador endócrino é definido como um “agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais no corpo, que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos”.

Há muitas substâncias que possuem a capacidade de afetar o sistema endócrino. Como exemplo podemos citar substâncias sintéticas (ftalatos, alquilfenóis, bifenilas policloradas, bisfenol A, compostos farmacêuticos, entre outras) e substâncias naturais (estrogênios naturais e fitoestrogênios) (ANVISA, 2011). Contudo, os estrogênios naturais estrona (E1), 17β -estradiol (E2), estriol (E3) e o sintético, 17α -etinilestradiol (EE2), se destacam na literatura, por sua alta estrogenicidade, que mesmo em baixas concentrações podem causar efeitos adversos em organismos e estão sendo detectados no meio ambiente, além de possuírem variadas fontes de contaminação, recebendo assim atenção especial do ponto de vista da qualidade da água e saúde pública (MIERZWA et al., 2009).

O paracetamol, apesar de não ser um desregulador endócrino, é um medicamento de venda livre, bastante utilizado pela população e também encontrado em corpos aquáticos. O paracetamol encontrado na água e no esgoto bruto ou tratado pode ser oriundo do descarte incorreto do medicamento, ou ainda da excreção urinária pelo homem. Apesar da metabolização hepática, mais de 75% do paracetamol é excretado como paracetamol conjugado ao ácido glicurônico e sulfato, podendo ainda ser detectado (Lopes e Matheus, 2012).

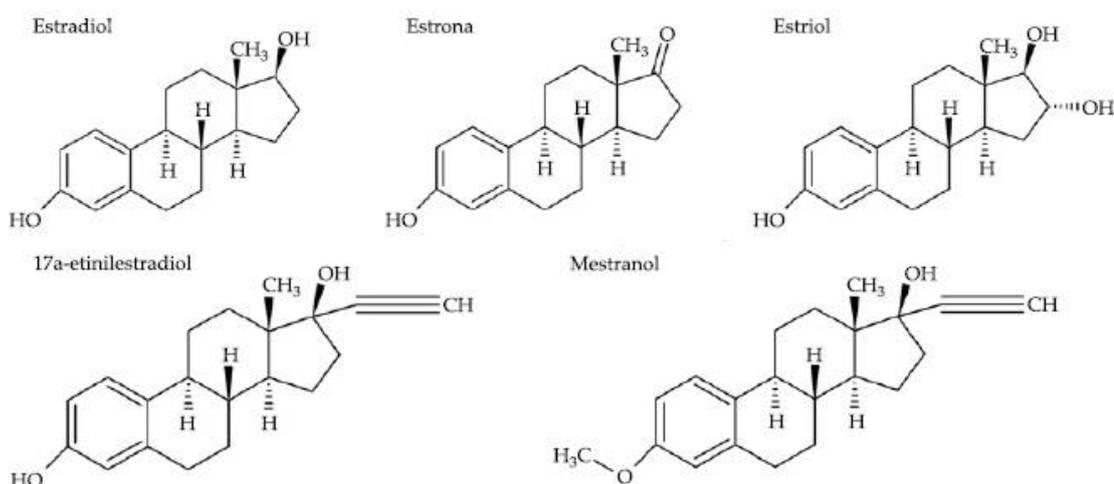
Como ainda não existe legislação acerca do tratamento da água e do esgoto para medicamentos e hormônios, e também não há limites máximos permitidos para essas substâncias, infere-se que as águas das grandes cidades possam apresentar valores significantes desses compostos. Diante disso, este trabalho foi conduzido com o intuito de avaliar a presença de paracetamol e estradiol nas águas dos rios que banham a cidade de Sorocaba, uma cidade de médio/grande porte.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hormônios estrogênicos

O termo “hormônios estrogênicos” é utilizado para designar um grupo de hormônios esteroides com 18 carbonos, os estrógenos (Figura 1). Os estrógenos são secretados principalmente pelo ovário e, em menor quantidade, pelas glândulas adrenais (CARMO, 2002). Dentre os estrógenos se encontra o 17 β -estradiol, o principal hormônio que possui propriedades estrogênicas. Esses compostos estrogênicos são capazes de causar efeitos mesmo em concentrações muito baixas, na faixa de nanogramas (DZIEWECZYNSKI e BUCKMAN, 2013).

Figura 1. Estrógenos: grupo de hormônios esteroides com 18 carbonos.



Fonte: Elaboração própria.

O 17 β -estradiol é um hormônio natural feminino responsável pela síntese de estrogênio circulante, que exerce papel fundamental no controle do ciclo menstrual, em conjunto com a progesterona (SODRÉ et al., 2007). O 17 β -estradiol é produzido em altas concentrações, pelos ovários, próximo ao período de ovulação, e na conversão de androgênios em estrogênios, derivados da adrenal, no tecido adiposo (pós-menopausa) (CARMO, 2002).

Os hormônios estrogênicos são responsáveis pelo desenvolvimento de características femininas no início da puberdade e possuem um papel importante na diferenciação sexual, no desenvolvimento pré e pós-nascimento (LOPES, 2010). A excreção diária dos estrogênios estriol, 17 β -estradiol e estrona pela mulher é de

cerce de 106, 14 e 32 mg, respectivamente. Esses hormônios são excretados através da urina, conjugados ao ácido glicurônico (o 17β -estradiol) ou ao sulfato (a estrona) (LOPES, et al. 2010), em menor proporção por meio das fezes. Sob condições naturais, esses metabólitos podem ser rapidamente hidrolisados, retornando a sua forma original (SODRÉ et al, 2007).

Essa classe de hormônios atua nos sistemas imunológico e cardiovascular, além de influenciar na pele, nos ossos, no fígado e mesmo no cérebro, assegurando a normalidade nos sistemas orgânicos (RAIMUNDO, 2007). O mecanismo de ação do sistema endócrino é acionado por reações das células nervosas a algum estímulo externo, tais como fome, medo, entre outros. Ou seja, o sistema nervoso, mais precisamente o hipotálamo, enviará um sinal desencadeador à hipófise, que por sua vez liberará um determinado hormônio que atuará sobre a glândula endócrina específica, estimulando a produzir e liberar seu hormônio específico para a corrente sanguínea ou para a ação local (VERAS, 2006).

Os estrogênios estão disponíveis no mercado brasileiro nas mais diversas formas químicas, sendo o 17β -estradiol a forma mais difundida. Sua primeira datação sintética é de 1935, porém sua comercialização cresceu depois dos anos 50. Atualmente, o 17β -estradiol é muito utilizado para a reposição hormonal, eficaz no tratamento para a menopausa (HUPERT, 1987).

O primeiro análogo de um hormônio esteróide feminino, o 17α -etinilestradiol, foi sintetizado em 1938, por Hans Herloff Inhoffen e Hohlweg Walter no Laboratório da Schering AG, em Berlim. Atualmente é o principal componente estrogênico utilizado em formulações de contraceptivos orais e é um dos medicamentos mais consumidos no mundo. (STIPIC et al., 2011). O 17α -etinilestradiol além de ser usado, principalmente, para impedir a ocorrência de uma gravidez não programada, também pode ser usado para o tratamento sintomático de menopausa e pós-menopausa, em especial sobre os sintomas vasomotores, no tratamento de acne e no tratamento de algumas disfunções hormonais, como endometriose, dismenorreia grave, síndrome do ovário policístico, etc. Mulheres que usam pílulas contraceptivas tem liberado, diariamente, em média, de 25,0 a 50,0 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (EDUARDO, 2009).

Stephenson (2003) salientou que dentre todos os cuidados na indicação para o uso correto de hormônios estão menor dose capaz de conseguir a eficácia e o período mais curto possível de tratamento, dependendo do tipo de estrógeno. Porém, o uso indiscriminado e geralmente crônico pode alterar a normalidade dos

microambientes, com possibilidade de desregulação hormonal nos mais diversos organismos.

A desregulação ou alteração das funções endócrinas pode estar associada a interferências na síntese, secreção, transporte, ligação ou eliminação dos hormônios naturais do organismo, desencadeando, assim, uma nova resposta hormonal. Uma substância, ao imitar a ação de um hormônio, desencadeia um estímulo falso ao sistema endócrino (NOGUEIRA, 2003). É importante considerar ainda que a concentração de um interferente endócrino no ambiente deve ser avaliada juntamente com sua potência (SODRÉ et al, 2007).

Além da eliminação natural destes compostos, e por mulheres fazendo uso de terapias hormonais, os estradióis aparecem também nos corpos aquáticos pela sua frequente utilização como aditivo em alimentos para bovinos, sendo excretado principalmente por meio da urina. Os excrementos da criação de animais (gado, porco, galinha, entre outros) liberam quantidades significantes de hormônios do tipo 17 α -etinilestradiol (GHISSELI E JARDIM, 2007).

Um documento publicado pela Agência Ambiental Dinamarquesa relata, a partir de estudos realizados nos Países Baixos, que a concentração de estrogênio nas fezes e urinas de vacas não prenhas é, respectivamente de, aproximadamente, 30 μ g/kg e 15 μ g/L. Já a média de excreção durante a gestação é de 1,3 mg/dia por animal. Semelhantemente, a excreção média de estrogênios para porcas prenhas é de 1,13 mg/kg de esterco e para porcas não-prenhas essa concentração é de 100 a 200 vezes inferior (EPA, 2003).

2.2 Efeitos ecotoxicológicos dos estrógenos

A problemática dos estrógenos causarem efeitos ao sistema endócrino, mesmo em baixas concentrações, foi relatada desde os anos 1900, principalmente após Edward A. Doisy isolar a estrona, em parceria com Edgar Allen (ALLEN; DOISY, 1923). Eles foram uns dos pioneiros com estudos bioquímicos dos hormônios sexuais. Na Escola de Medicina de St. Louis os autores trabalharam sobre o refinamento da técnica de citologia vaginal para avaliar a potência de hormônios estrogênicos em ratos ovariectomizados. Em 1936, em colaboração com MacCorquodale e Thayer, ele recuperou o estradiol dos ovários de suínos e estimou sua concentração no *licor folliculi*. Em 1939 Doisy publicou, em colaboração com

Edgar Allen e C. H. Danforth, um livro intitulado *Sex and Internal Secretions* (DOISY, 2016).

Porém, nas últimas décadas esse tópico emergiu com maior interesse na comunidade científica, devido ao aumento na percepção de anomalias na saúde humana e de outros animais, que podem estar relacionadas à ação dos desreguladores endócrinos (BILA, DEZOTTI, 2007). Na década de 1990, no Reino Unido, foram relatados casos de feminização de peixes devido à presença de compostos estrogênicos, tal como 17β -estradiol presentes nos efluentes das Estações de Tratamento de Esgoto (PURDOM et al, 1994). Carlsen et al. (1992) já haviam relatado evidências da diminuição da qualidade seminal de homens, em um período de 50 anos no início dos anos 90.

Segundo Fent (1996), um dos pioneiros nessa abordagem ecotoxicológica, peixes foram analisados na Inglaterra após pontos de lançamento de estações de tratamento de esgoto, e apresentaram alterações no aparelho reprodutor. Os peixes machos produziam vitelogenina, normalmente produzida por fêmeas, sob a influência do hormônio estrogênico 17β -estradiol (FENT, 1996).

No estudo de Kang (2002), a exposição do peixe japonês medaka (*Oryzias latipes*) ao 17β -estradiol, durante 3 semanas, não influenciou nas concentrações de vitelogenina e da incidência de testículo-óvulos nas gônadas de medaka masculino. Quanto ao impacto sobre a reprodução, esse ocorreu com a maior concentração testada (463 ng/L), confirmando o efeito toxicológico sobre o peixe.

Para as ostras (*Crassostrea gigas*) em contato com o hormônio 17β -estradiol dissolvido em água do mar, uma concentração de 31 vezes maior foi encontrada no tecido mole do molusco após 48 horas de contato, tecido este responsável pela alimentação da ostra (LE CURIEUX-BELFOND et al., 2005).

Atualmente, a avaliação dos efeitos dos inúmeros contaminantes naturais e sintéticos que podem estar presentes em águas naturais em concentrações na faixa de pg/L a ng/L é ainda um grande desafio (FERNANDES et al, 2011), sendo a presença em águas naturais é um forte indício do descarte de esgoto doméstico (DESBROW et al., 1998). Diante da sensibilidade dos organismos aquáticos a estas substâncias, restam ainda muitas questões a respeito do comportamento das mesmas na cadeia alimentar.

Contaminantes como esses representam inclusive uma classificação própria na comunidade científica toxicológica, sendo denominados de

contaminantes emergentes (DAUGHTON, 1999). Devido à importância destas substâncias, sob o ponto de vista ecotoxicológico, é essencial elucidar suas ocorrências nos sistemas aquáticos, mesmo que a grande maioria ainda não seja contemplada em legislações ambientais (SODRÉ et al., 2007).

Mesmo com a problemática ecotoxicológica abordada, é inegável o ganho de qualidade de vida das mulheres, como por exemplo, a terapia de reposição estrogênica, em que o tratamento é benéfico e que consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios, diminuídos durante a menopausa. Segundo a Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas, estes hormônios devem ser empregados, isoladamente, nas mulheres climatéricas sem útero, por exemplo. Os estrogênios são empregados em terapias de reposição hormonal, nas doses capazes de manter níveis plasmáticos suficientes para aliviar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital e prevenir a osteoporose (FERNANDES et al, 2008).

2.3 Paracetamol

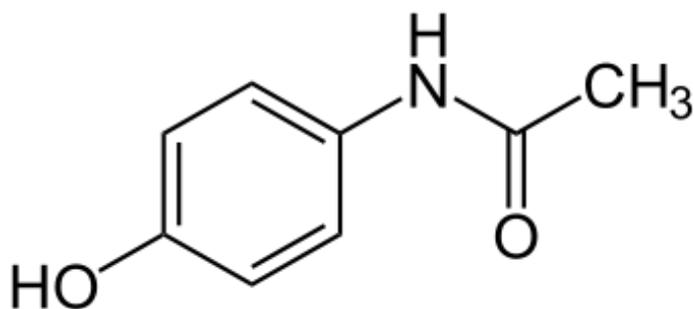
Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos e mais de 50% dos pacientes usam incorretamente. A situação é pior em países em desenvolvimento, com menos de 40% dos pacientes do setor público e menos de 30% no privado sendo tratados de acordo com as diretrizes clínicas (GOVERNO DO TOCANTINS, 2016). Nesse contexto, as pesquisas com o grupo farmacológico dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos e antipiréticos estão entre os que possuem maiores índices de automedicação (LAPORTA et al., 2005).

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é o metabolito ativo da fenacetina, responsável pelo efeito analgésico do composto (JUNIOR et al, 2013), antipirético derivado do *p*-aminofenol (TAGLIATI et al, 2008). É o analgésico mais utilizado (VRBOVÀ et al, 2016), sendo substituto de salicilatos e introduzido no século passado como resultado de pesquisas destinadas a substitutos para acetanilida (ANICETO e FATIBELO-FILHO, 2002). O paracetamol quando comparado com a aspirina quanto à segurança e eficácia, principalmente na pediatria (SEBBEN, 2010), é o mais utilizado, pois em geral o risco de desenvolvimento de reações tóxicas ao acetaminofeno são mais baixas em crianças, quando comparadas aos adultos (RUMACK, 1984).

Assim, o paracetamol, cuja estrutura química está apresentada na Figura 2, é um medicamento de comercialização livre, seja na forma de cápsulas, drágeas ou comprimidos, de 500 mg a 1.000 mg cada, em gotas ou solução, xarope, pós e pastilhas, sozinho ou em associações.

Em 1950, o paracetamol foi introduzido no mercado farmacêutico sendo, hoje, um dos mais populares dessa classe (BARBOSA et al, 2009) depois que Brodie e Axelrod estudaram a substância, e desde então, o paracetamol passou a ser utilizado de forma livre e popular. Em 1955 foi registrado com o nome de Tylenol®, já em 1956 foi registrado o Panadol®, que era vendido em comprimidos com 500 mg. Em 1958 foi comercializado o Elixir Panadol®, que era uma formulação infantil e em 1963 foi adicionado a Farmacopeia Britânica (TERRES, 2015).

Figura 2. Estrutura molecular do Paracetamol (Acetaminofeno).



Fonte: <<https://pt.dreamstime.com/fotografia-de-stock-frmula-estrutural-do-paracetamol-acetaminophen-image22477052>> Acesso em 03 de Dezembro de 2016.

O paracetamol não tem atividade anti-inflamatória, mas ainda assim é amplamente utilizado, principalmente por ser menos tóxico que a fenacetina, sendo habitual então administrar doses até mesmo diárias em diversas formulações farmacêuticas (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Porém, esse fácil acesso ao paracetamol e o desconhecimento da população sobre seus efeitos nocivos ao organismo têm aumentado muito o número de intoxicações por esse medicamento (MUNEÉ, 2003), sendo o fígado o órgão mais afetado quando administrado em altas doses ou doses diárias (ROBERT et al, 2001), ocorrendo a insuficiência renal em aproximadamente 1-2% dos pacientes (VRBOVÀ, 2016).

Desde 1994, fármacos são os líderes do ranking de envenenamento humano no país, respondendo por 27% dos casos, à frente dos agrotóxicos e animais

peçonhentos, segundo reportagem da Gazeta do Povo - a maioria (40% dos casos), segundo relatórios do Ministério da Saúde, é decorrente de tentativas de suicídio. Para piorar, uma pesquisa do Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação para o Mercado Farmacêutico (ICTQ) feita em 12 capitais brasileiras apontou que 76,7% dos homens e 75,1% das mulheres tomam remédio sem prescrição médica ou farmacêutica, dentre eles, um dos mais consumidos é o paracetamol (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA - Paraná, 2015).

Em todo o mundo, anti-inflamatórios e analgésicos simples como a dipirona, ácido acetilsalicílico e paracetamol são os mais consumidos; seguidos pelos anti-inflamatórios não hormonais como o diclofenato potássico, que começam a ser controlados no Brasil pela exigência de apresentação da receita médica; e antirreumáticos como a nimesolina (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA - Paraná, 2012).

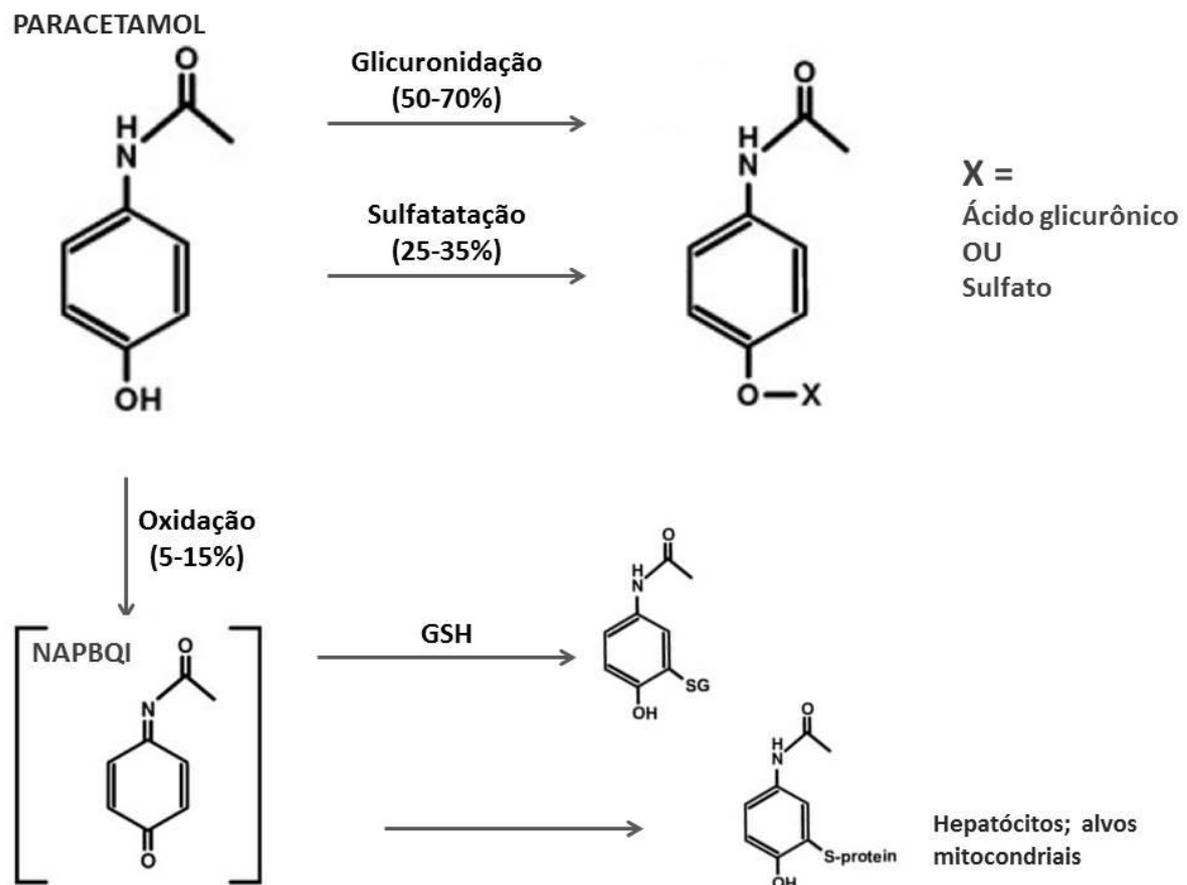
O quadro clínico de intoxicação por paracetamol apresenta geralmente três períodos bem definidos. Nas primeiras 24 horas o paciente se apresenta assintomático estar, vômitos, náuseas, palidez e epigastralgia. Entre 24 e 72 horas o paciente pode seguir assintomático ou apresentar sintomatologia leve, semelhante ao primeiro período e/ou com dor no hipocôndrio direito. A alteração característica é o aumento das transaminases hepáticas. O período de 72 horas a cinco dias é de máxima expressão da hepatotoxicidade, podendo evoluir para falência hepática aguda. As intoxicações causadas por doses elevadas (acima de 4g/dia) de paracetamol podem ocasionar também distúrbios cardiovasculares, neurológicos, gastrointestinais (SEBBEN et al., 2010).

O paracetamol é bem absorvido no trato gastrintestinal, alcançando o pico de concentração plasmática após 40 a 60 minutos (30 minutos em preparações líquidas). Em casos de sobre dose, a maior parte é absorvida em 2 horas, mas o pico plasmático não é atingido antes de 4 horas. A biodisponibilidade é alta (cerca de 60% a 95%) e o volume de distribuição é de 0,8 a 1 L/kg (SEBBEN, 2010). A meia-vida do paracetamol é de uma a três horas e em sobre dose pode chegar a 12 horas (SEBBEN, 2010).

A principal via de metabolização (Figura 3) do paracetamol é a hepática, na qual ocorre por meio de três mecanismos metabólicos: conjugação com ácido glicurônico (glicuronização), sulfatação e oxidação. A via oxidativa produz um metabólito altamente tóxico, que em condições terapêuticas, se une o glutathion,

formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico. Enquanto a glicuronização e a sulfatação produzem metabólitos atóxicos (Sebben et al., 2010). Em doses acima de 4 g/dia, após a saturação das vias metabólicas principais, o paracetamol sofre oxidação, benzoquinonaimina (NAPQI) (HE et al,2011). Doses terapêuticas de paracetamol (325 à 1000 mg) resultam em quantidades pequenas de NAPQI na qual são conjugadas com o A oxidação do paracetamol através da ativação do sistema citocromo P450(CYP) incrementa a produção de NAPQI, e o acúmulo de N APQI acaba levando a um processo irreversível de lesão hepatocelular (Junior, 2011; GUIMARÃES et al, 2015). O NAPBQI, ligado à glutathiona, é eliminado pela urina ou, em menor concentração, pela bile.

Figura 3. Etapas da metabolização do paracetamol, com a glicuronidação e a sulfatação responsáveis pela maior parte da biotransformação.



FONTE: Adaptado de MCGILL, M.R., JAESCHKE, H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 9, p. 2174—187, 2013.

Quando o paracetamol é consumido em doses elevadas, o NAPBQI que não é desintoxicado pela glutathione pode se ligar aos hepatócitos e produzir necrose celular (CORCORAN et al, 1980). Quando ocorre a depleção da glutathione, como nos casos de altas doses de paracetamol, alcoolismo e má nutrição, ocorrem então um acúmulo do NAPBQI, que se liga covalentemente às moléculas hepáticas, gerando a lesão do tecido hepático (GUIMARÃES et al, 2015).

A N-acetilcisteína é o antídoto específico do paracetamol e age como um doador de grupo sulfidril, substituindo a glutathione hepática e fazendo com que uma menor quantidade do metabólito tóxico seja produzida (POLSON e LEE, 2005).

Segundo os dados do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), mais de 24 mil casos de intoxicação humana ocorrem por medicamentos. Dentre os medicamentos, 1.661 casos de intoxicação são pelo paracetamol, representando em média 7% do total, entre 2005 e 2008 (CIT/RS, 2006). A incidência de overdose de paracetamol, segundo Lee (2004) no Reino Unido e EUA ultrapassa 20.000 casos por ano. A automedicação ou o uso indevido de remédios intoxicou 138.376 pessoas no Brasil entre 2008 e 2012 (uma média de 27 mil ao ano), conforme revelam os dados mais recentes do SINITOX (Sistema Nacional de Informações Toxicológicas, 2010) do Instituto Fiocruz.

O lançamento de efluentes de estações de tratamento de esgotos domésticos, uma vez que os fármacos e seus metabólitos conjugados são substâncias recalcitrantes aos processos convencionais de tratamento (ERBA, 2012), caracteriza-se como parte dessa problemática.

2.4 Efeitos ecotoxicológicos do paracetamol

Apesar do elevado consumo de medicamentos, é sabido que não existe, ainda, um sistema de tratamento de resíduos adequado, o que leva a que grande parte das moléculas cheguem ao meio ambiente em concentração suficiente para poderem desencadear toxicidade ambiental. Embora não se trate de um efeito transversal a todas as classes farmacoterapêuticas, alguns fármacos sofrem bioacumulação e/ou biomagnificação ao longo da cadeia trófica (MARTINS, 2015).

A contaminação de corpos hídricos com fármacos apresenta-se como um problema ambiental em todo mundo. Tais compostos biologicamente ativos presentes no ambiente interagem com a biota do meio interferindo significativamente na fisiologia, no metabolismo e no comportamento das espécies, podendo ocasionar

severos danos ao organismo humano e aos demais seres vivos (BELISÁRIO et al, 2009).

Hoeger et al (2005) estudou os parâmetros histopatológicos do salmonídeo *Trutta fario* em correlação com analgésicos, incluindo o paracetamol, e concluiu que o efeito toxicológico causado por este tipo de fármaco, em nível de peixes, é consequência do mesmo mecanismo de ação responsável pelo seu efeito farmacológico nos seres humanos, isto é, inibição de enzima ciclooxigenase-2 e subsequente perturbação da síntese das prostaglandinas. Após 7 dias de exposição os níveis do hematócrito reduziram significativamente com a dose mais baixa testada (0,5 µg/L), e após 21 dias de exposição observou-se um aumento de infiltrações de monócitos no fígado, telangiectasia nas brânquias, ocorrência de gotas hialinas intersticiais e necrose tubular no rim.

Pires (2012) ressalta que a presença de fármacos também se verificou no rio Arade no Algarve, tendo sido detectados diferentes classes de medicamentos, entre eles o paracetamol. Tal detecção foi correlacionada com 203 indivíduos residentes ou trabalhadores de Portimão, Lagoa ou localidades adjacentes ao rio/ribeira do Arade, ribeira de Odelouca e ribeira de Boina com a finalidade de avaliar os seus comportamentos, hábitos de consumo e descarte de medicação. Com a análise dos resultados verificou-se que o paracetamol, o ibuprofeno e o diclofenaco estão no grupo dos fármacos mais consumidos pelos inquiridos da amostra, o que se encontra em concordância com o detectado no rio Arade.

Como os analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios estão ligados à capacidade de inibir a produção de prostaglandinas, as aves tornam-se alvo dos efeitos ecotoxicológico desses fármacos, uma vez que as prostaglandinas possuem um papel importante na síntese da casca do ovo. Constatou-se assim que, quando é inibida a sua síntese, podem ocorrer perturbações na formação da casca (SANTOS et al., 2010).

Em um estudo realizado na Holanda, foram determinados os limites toxicológicos para alguns medicamentos, com base em 10% da dose máxima diária aceitável ou para o limite máximo permitido para resíduo de fármacos de uso veterinário em leite, considerando 60 kg o peso médio de uma pessoa. Então foram estabelecidos os seguintes limites de quantificação para diversos fármacos em água potável, onde para o paracetamol é de 150 µg/L. Dessa forma, a preocupação com os resíduos desses fármacos presentes no meio aquático é de extrema relevância,

uma vez que, chegando a estações de tratamento de água podem prejudicar diretamente os ecossistemas (MULLER, 2002). Este fato torna imperativo o controle e remoção desses compostos farmacêuticos do meio aquático, e uma legislação que assegure níveis não tóxicos nos corpos d'água.

2.5 Processos de tratamento de efluentes e esgotos para hormônios e paracetamol

Muitos interferentes endócrinos são detectados em águas superficiais devido à inadequação dos sistemas de tratamento ou à falta de tratamento de esgotos ou efluentes (SODRÉ et al, 2010). A presença de interferentes endócrinos em águas superficiais está diretamente relacionada com a eficiência dos processos de tratamento de efluentes e esgotos, pelo menos em países onde existe esta prática de saneamento (SODRÉ et al, 2007).

Até 2006, apenas 15% do esgoto sanitário gerado nas regiões urbanas dos municípios do Brasil era tratado (SNIS, 2007), já em 2014, o serviço de esgoto chegou a 50,3% (SNIS, 2015), porém o cenário é muito preocupante. A remoção de estrogênios em águas de mananciais superficiais tem sido pesquisada quanto aos processos de tratamento para potabilização com tecnologias convencionais e avançadas. A eficiência de um sistema convencional completo (contando com as etapas de coagulação, floculação, decantação, filtração, desinfecção e polimento), largamente utilizado no Brasil, ainda não foi completamente esclarecida (LOPES et al., 2010).

Andreozzi et al (2003) estudou a degradação do paracetamol por oxidação (ozonização e fotólise) através do H_2O_2/UV e comprovou que tais sistemas são capazes de destruir o anel aromático do paracetamol com uma conversão parcial do conteúdo inicial de carbono em dióxido de carbono. A degradação do paracetamol foi avaliada em concentrações entre 1,51 a 365 mg/L. A ozonização direta mostrou-se eficiente na oxidação do fármaco, apresentando acima de 90% de remoção.

Rheinheimer (2016) caracterizou a remoção de paracetamol em meio aquoso através da adsorção em carvão ativado comercial através dos processos batelada e coluna de leito fixo. Após a realização dos ensaios que variaram a concentração de adsorvente, foi verificado que com 10 g/L atinge-se uma remoção próxima a 90% utilizando carvão ativado granular. Tal resultado indicou a existência de quimissorção no início do processo, seguido de um aumento gradativo na

quantidade adsorvida, que se associou a reorganização do paracetamol na superfície do sólido devido às suas características moleculares. O autor concluiu que tanto a adsorção em batelada quanto a conduzida em coluna de leito fixo, utilizando o carvão ativado como sólido adsorvente, demonstraram serem alternativas eficazes para resolver o problema da contaminação de águas e efluentes que contenham fármacos como o paracetamol.

Já Pereira et al (2013) estudaram a degradação do 17β -estradiol por cloração no modelo das estações de tratamento de água (ETA). Os autores concluíram que, devido às baixas concentrações de 17β -estradiol encontradas em água bruta aliadas à menor velocidade de reação com o cloro em baixa concentração, ou devido à diminuição da concentração de 17β -estradiol causada pelo aumento do tempo de reação (tempo de contato), a cloração não é suficiente para a completa remoção do hormônio. Contudo, constatou-se que a cloração contribuiu para a remoção de 17β -estradiol nas doses de cloro e tempos de contato comumente aplicados nas ETA, mas outros tratamentos devem ser utilizados para a sua completa eliminação.

Para o 17β -estradiol, o tratamento mais recomendado seria a remoção por carvão ativado, que tem uma elevada eficiência de remoção – 97% após 4 h de tempo de contato com 5 mg/L de carvão ativado (WESTERHOFF et al., 2005). Contudo, é um tratamento caro e que necessita de um tratamento posterior para o resíduo gerado e, adicionalmente, o tempo de contato de 4 h é elevado para ser utilizado em uma ETA (PEREIRA et al, 2013).

A atividade dos estrogênios pode ser minimizada ainda por mecanismos de biodegradação, de sorção aos sedimentos suspensos e aos sedimentos do leito do corpo d'água, adsorção ao solo e fotólise (LEE et al., 2003). Na avaliação da biodegradabilidade dos estrogênios, foi observado que em um dia, cerca de 88% de 17β -estradiol pode ser biodegradado aerobiamente e em cinco dias, 50% dele é biodegradado anaerobicamente. No entanto, esta biodegradação do 17β estradiol é acompanhada pelo aumento da concentração de estrona, e posteriormente de outros produtos também desreguladores endócrinos (LEE e LIU, 2002).

Sobre a fotólise, foi relatado que esse processo contribui para a degradação dos estrogênios em água e apresenta a meia vida para 17β estradiol e 17α -etinilestradiol de 10 dias em laboratório (JÜRGENS et al., 2002). Já a adsorção ao sedimento do leito do corpo d'água ocorre nas primeiras 24 horas de contato, sendo

maior para os hormônios com as partículas de menor tamanho (HOLTHAUS et al., 2002).

A baixa taxa de adsorção pode contribuir para o acesso dos estrogênios às reservas subterrâneas de água, possibilitando a mobilidade nas camadas dos sedimentos dos mananciais que recebem lançamento de esgoto (LOPES, 2010). O tratamento de água por adsorção de contaminantes orgânicos foi estudado por Veras (2006) que avaliou quatro tipos de carvão ativado em pó: um de origem animal (osso) e três de origem vegetal, sendo dois de madeira e um de coco. Foi relatado para a remoção de 1µg/L de 14β-estradiol que o carvão de origem animal apresentou 100% de remoção e os de origem vegetal ficaram abaixo de 87% de remoção para as condições estudadas, utilizando concentração de carvão de 20 mg/L. Já no município de Campinas, no estado de São Paulo, foi analisado a remoção do 17β-estradiol para o processo de tratamento convencional completo, onde foi observado a eficiência de remoção de 13 a 30% para 14β-estradiol de remoção (GHISSELI, 2006).

Os tratamentos municipais de esgoto tem sido foco de atenção em virtude das descargas de esteroides hormonais, comumente estes efluentes estão sendo considerados estrógenos para a natureza; em parte por traços de hormônios esteroides estrogênicos, bem como alguns naturais e produtos químicos sintéticos (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2015). É improvável que o tratamento convencional de esgoto ou água potável seja capaz de remover estrógenos e andrógenos, devido à estabilidade química estrutural destes compostos, assim como a sua fraca biodisponibilidade, o que afeta a biodegradação. Além disso, o lodo de esgoto municipal também é um repositório para esses poluentes emergentes (GAVRILESCU et al., 2015).

2.6 Legislação ambiental referente ao 17α-etinilestradiol

Girardi e Pinheiro (2015) descrevem que a portaria brasileira 2914 de 2011 (BRASIL, 2011), que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, não faz menção aos hormônios e medicamentos. Com isso, não há limites mínimos estabelecidos para o consumo diário, mensal, anual, por quilo ou faixa etária, o que caracteriza um problema emergente a ser resolvido, dado ao atraso em tal questão da legislação brasileira.

As diretrizes para qualidade da água da Organização Mundial da Saúde (OMS) são utilizadas para elaborar legislações ambientais em diversos países. As normas brasileiras para água potável geralmente são baseadas ou copiadas de normas estrangeiras, ou tomadas sem a devida adaptação das diretrizes estabelecidas pela OMS (HESPANHOL, 2014). Na Portaria 2914 (BRASIL, 2011) houve uma evolução dos procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, no entanto, é lamentável a não consideração dos interferentes endócrinos (RIBEIRO, 2012).

Os Estados Unidos da América (EUA) possuem uma agência ambiental renomada e que serve de parâmetro para muitos países, a *United States Environmental Protection Agency* (EPA). A EPA possui um programa de monitoramento para contaminantes não regulamentados. A primeira lista foi publicada em 1999, a segunda em 2007 e a terceira em 2012. Esta terceira lista de monitoramento está ocorrendo entre 2013 e 2015. Tal monitoramento inclui 30 contaminantes, sendo 28 produtos químicos e 2 vírus. O objetivo deste trabalho é prover bases para regulamentações futuras para a proteção da saúde pública. A lista 2 de contaminantes é composta por hormônios, entre eles 17- β -estradiol, 17- α -etinilestradiol, 16- α -hydroxiestradiol (estriol), equilin, estrona, testosterona e 4-androstene-3,17-diona (EPA, 2013).

A vantagem desses programas de monitoramentos é o fornecimento de dados validados cientificamente sobre a ocorrência dos hormônios em água potável, o que permite a avaliação da população que está sendo exposta e a quais níveis ocorrem esta exposição. Segundo a EPA, estes dados são uma das principais fontes de informação da agência para desenvolverem regulamentações sobre contaminantes emergentes (EPA, 2013).

As concentrações dos fármacos em água geralmente são menores que as doses terapêuticas. Sendo assim, a OMS conclui que a exposição de indivíduos a esta água provavelmente não trará efeitos adversos à saúde humana e assim não traz valores de referência formais. Adicionalmente, a OMS descreve que o monitoramento dos fármacos em água, assim como o acréscimo de etapa de tratamento específico para reduzir a sua concentração, não é necessário. Estes só devem ser feitos quando há potenciais condições locais. As dificuldades práticas com a implementação de programas de monitoramento incluem a falta de amostragem e de análise de protocolos padronizados, custos elevados e limitada

disponibilidade de tecnologias para detectar a grande variedade de produtos farmacêuticos que podem estar presentes (OMS, 2011).

Já o *Drinking Water Inspectorate* (DWI) é um órgão que provê garantia que os suprimentos de água públicos na Inglaterra e no País de Gales são seguros e que a qualidade da água potável é adequada para o consumo. O Regulamento nº 3911 de 2001 traz informações sobre a qualidade da água para os mais diversos usos como beber, lavar, cozinhar e preparar alimentos. Como está baseado na Diretiva 98/83 da União Europeia, não há referência aos hormônios (WATER, ENGLAND AND WALES, 2001). Há novas Regulamentações, nº991 de 2010 e nº994 de 2010 que implementam aspectos da Diretiva 98/83/EC e novamente não há menção aos hormônios e outros medicamentos (WATER, ENGLAND AND WALES, 2010a; WATER, ENGLAND AND WALES, 2010b).

O Governo Australiano, mesmo sendo considerado País Desenvolvido, também passa por dificuldades na regulamentação desses hormônios. Nesse país, é usado o *Australian Drinking Water Guidelines* (ADWG) para apresentar informações sobre contaminantes químicos e biológicos, gerenciamento de sistemas de água potável e monitoramento da água. O ADWG é usado como referência no quadro administrativo e legislativo australiano para assegurar a prestação de contas da água potável pelos fornecedores e das autoridades de saúde dos estados e territórios. No entanto, as diretrizes não são legalmente exigíveis e no capítulo onde são descritas as características físicas e químicas da água, onde há descrição também dos pesticidas e metais pesados, por exemplo, não são relatados hormônios e medicamentos (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2014).

Girardi e Pinheiro (2015) mostraram, após consulta em diferentes países à respeito dessa temática, que está se iniciando um movimento para exigir o monitoramento de alguns hormônios em água. No presente momento, os Estados Unidos já o está fazendo para os hormônios 17- β -estradiol, 17- α -etinilestradiol, 16 α -hydroxiestradiol, equilin, estrona, testosterona e 4-androstene-3,17-diona, como reportados acima. Já A União Europeia descreveu uma nova Diretiva na qual inclui o monitoramento de dois hormônios 17- β -estradiol (E2) e o 17- α -etinilestradiol (EE2). Porém, ainda não há registro de alterações nas regulamentações de Portugal e Inglaterra, assim como no Guia Australiano de Água Potável.

No Brasil, tanto a legislação que trata da água destinada ao consumo humano quanto à relativa à qualidade dos corpos hídricos não contempla o estrogênio

sintético. Parte dessa constatação pode ser explicada pelo fato de, ao comparar a situação brasileira com a europeia e norte-americana, observa-se um significativo atraso no controle de poluentes das águas. A situação brasileira quanto ao controle de poluentes da água vai além da esfera legal e normativa, chegando à esfera prática, na qual é possível constatar que alguns importantes pontos das leis vigentes no país ainda não são satisfatoriamente executados (CUNHA et al, 2016).

Não encontramos relatos ou artigos, na literatura pesquisada, sobre legislação específica para o paracetamol, condenando o uso prolongado de paracetamol, estabelecendo parâmetros ou limites, porém, é importante salientar a importância do monitoramento e controle desse fármaco devido aos problemas que podem ser gerados pelo seu uso indiscriminado, como já discutido.

2.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

O grande progresso na instrumentação analítica ocorrido nos últimos anos, associado ao desenvolvimento de técnicas de extração mais robustas possibilitaram a detecção, identificação e quantificação de novos compostos em faixas de concentração mais baixas, contribuindo assim para o melhor entendimento do problema de contaminação do meio ambiente (SILVA E COLLINS, 2011).

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ou do inglês *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) é uma técnica de separação cuja fase móvel é um solvente, e que passou a ser um dos métodos analíticos mais utilizados para fins qualitativos e quantitativos (TONHI et al, 2002; PFARMA, 2009). A CLAE está disponível desde 1969 e tem se destacado muito na área analítico-ambiental (SUCHARA, 2007). As razões para este crescimento estão relacionadas à sua adaptabilidade para determinações quantitativas com boa sensibilidade, a possibilidade de separar espécies não voláteis e termicamente instáveis, com destaque para a indústria farmacêutica, para separação de espécies iônicas ou macromoléculas, bem como as suas aplicações em determinações ambientais e em muitos outros campos da ciência, como o da medicina (TONHI et al, 2002).

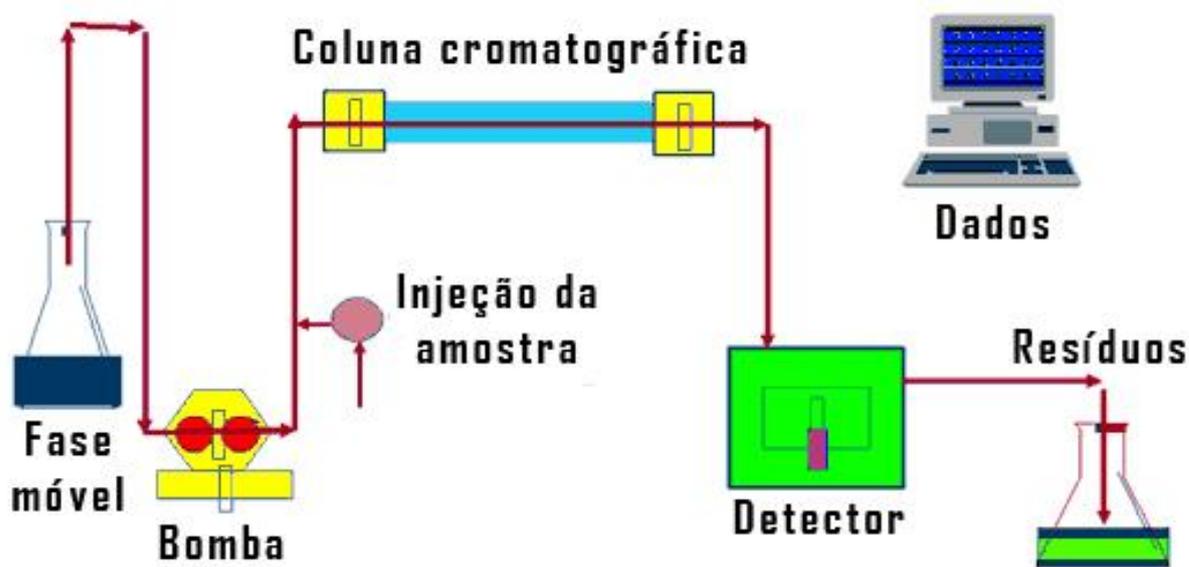
A principal característica da CLAE é a capacidade da fase móvel de dissolver a amostra, sem qualquer interação química entre ambas. Esta fase móvel deve ter alto grau de pureza para que se possam fazer análises de alta sensibilidade, pois as

impurezas do solvente podem interferir na detecção do analito. Embora existam vários solventes, três deles são os mais utilizados: água, metanol e acetonitrila (PFARMA, 2009).

Os principais componentes de um Cromatógrafo Líquido são: bomba peristáltica, coluna cromatográfica, detector e o registrador, como mostra a Figura 4.

A cromatografia fundamenta-se na migração diferencial dos componentes de uma mistura. Essa migração ocorre devido a diferentes interações entre duas fases imiscíveis, sendo uma fase fixa, que tem uma grande área superficial (chamada de fase estacionária), e a outra um fluido que se move através da fase estacionária, sendo chamada de fase móvel (LANÇAS, 1993; DEGANI et al,1998).

Figura 4. Esquema básico de um Cromatógrafo Líquido, com seus principais componentes.



Fonte: <http://www.biomedicinabrasil.com/2012/10/metodos-cromatograficos.html> Acesso em 03 de Dezembro de 2016.

Silva e Collins (2011) ressaltaram que o conhecimento das propriedades físico-químicas dos analitos é de extrema importância para evitar problemas na quantificação, que podem estar relacionados com reações secundárias, com

impurezas ou degradações na sua estrutura durante a aplicação do método analítico.

A etapa de extração, limpeza (ou *cleanup*) e concentração é uma das mais importantes quando se realiza a detecção de substâncias, uma vez que as concentrações desses analitos nas matrizes ambientais ou biológicas complexas são geralmente baixas, podendo chegar a concentrações de até ng/L. A extração em fase sólida é atualmente uma técnica muito empregada para amostras líquidas, como matrizes de águas superficiais e efluentes (PETROVIC et al, 2005).

A coluna cromatográfica é feita de um material inerte que resiste a todas as pressões em que ela vai ser usada. A capacidade da coluna é determinada pelo comprimento, diâmetro e pelo material de recheio. As colunas geralmente utilizadas são: octadecil (C18, RP18, ODS), octil (C8, RP8), CN (cianopropil) e NH₂ (amina) (PFARMA, 2009).

Após uma separação eficiente é necessário o uso de um método de detecção sensível. Para determinação de µg/L a mg/L, a cromatografia líquida usa os detectores *Diode Array* (DAD), ultravioleta (UV), visível e fluorescente. No entanto, devido à diluição e à degradação de substâncias como os fármacos, níveis muito baixos são esperados e assim, para atingir limites de detecção na extensão de ng/L, e também para realizar análise confirmatória, métodos de detecção mais sensíveis como detecção por massa são pertinentes (TERNES et al, 2001).

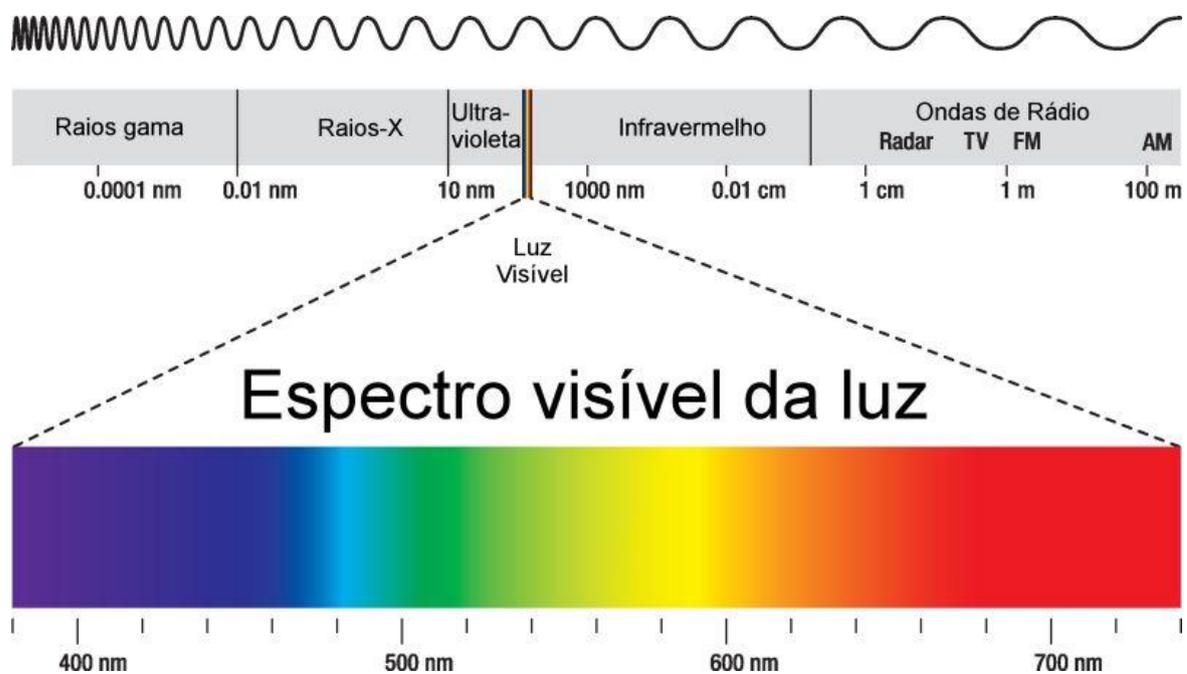
Outros detectores que podem ser utilizados são aqueles por índice de refração, os quais acompanham continuamente a diferença no índice de refração entre a fase móvel pura e o eluente que sai da coluna contendo os componentes da amostra. A resposta deste detector é moderada, geralmente na ordem de microgramas (PFARMA, 2009). Os detectores mais usados na CLAE são os fotométricos, baseados na absorbância no ultravioleta e no visível. Os detectores de fluorescência são sensíveis para substâncias que emitem fluorescência. Este tipo de detector pode detectar quantidades na ordem de picograma. A sensibilidade de um detector é determinada a partir da relação entre o sinal produzido e a quantidade de amostra que gera este sinal (PFARMA, 2009).

2.8 Espectrofotometria

O espectro de radiação eletromagnética ocupa uma ampla frequência (ou comprimentos de onda), que se estende desde as baixas frequências das ondas de

rádio para comunicação submarina às muito altas frequências correspondentes aos raios gama. O espectro eletromagnético é habitualmente dividido em bandas segundo os efeitos ou o tipo de utilização de cada banda. A figura 5 apresenta algumas destas bandas em função do comprimento de onda. Os animais possuem órgãos receptores – os olhos – que são sensíveis à radiação eletromagnética numa banda estreita de comprimentos de onda. Essa banda é denominada de espectro visível, pois os olhos interpretam como luz a radiação eletromagnética dentro desta banda (LOPES, 2013).

Figura 5. Espectro eletromagnético mostrando as bandas de comprimento de onda principais, e a banda correspondente à luz visível.



Fonte: < <http://www.infoescola.com/fisica/espectro-eletromagnetico/> > Acesso em 03 de dezembro de 2016.

Os limites do espectro visível variam conforme a espécie. A banda visível pelo olho humano situa-se entre 350 e 700nm, mas estes limites também podem variar de pessoa para pessoa. Os gatos e os insetos, por exemplo, detectam luz numa banda mais larga, que se estende à zona do ultravioleta ($\lambda < 400 \text{ nm}$) e à zona dos infravermelhos ($\lambda > 700 \text{ nm}$). Répteis como as cobras veem principalmente na zona dos infravermelhos e são praticamente insensíveis ao que chamamos de luz (LOPES, 2013).

O conhecimento da absorção de luz pela matéria é a forma mais usual de determinar a concentração de compostos presentes em soluções. A maioria dos métodos utilizados em bioquímica clínica envolve a determinação espectrofotométrica de compostos corados (chamados de cromóforos) obtidos pela reação entre o composto a ser analisado e o reagente (reagente cromogênico), originando um produto colorido. Os métodos que se baseiam nesse princípio são denominados métodos colorimétricos, os quais geralmente são específicos e muito sensíveis. A grande vantagem em utilizar compostos coloridos deve-se ao fato de eles absorverem luz na região visível do espectro eletromagnético (NARDY et al, 2009).

A espectrofotometria — medida de absorção ou transmissão de luz — é uma das técnicas analíticas mais utilizadas em laboratórios de área básica, bem como em análises clínicas. Por meio da espectrofotometria, componentes desconhecidos de uma solução podem ser identificados por seus espectros característicos ao ultravioleta, visível ou infravermelho. Quando um feixe de luz monocromática atravessa uma solução, parte da luz é absorvida pela solução e o restante é transmitido. A absorção de luz depende basicamente da concentração das moléculas absorventes e da espessura da solução – caminho óptico (NARDY et al, 2009).

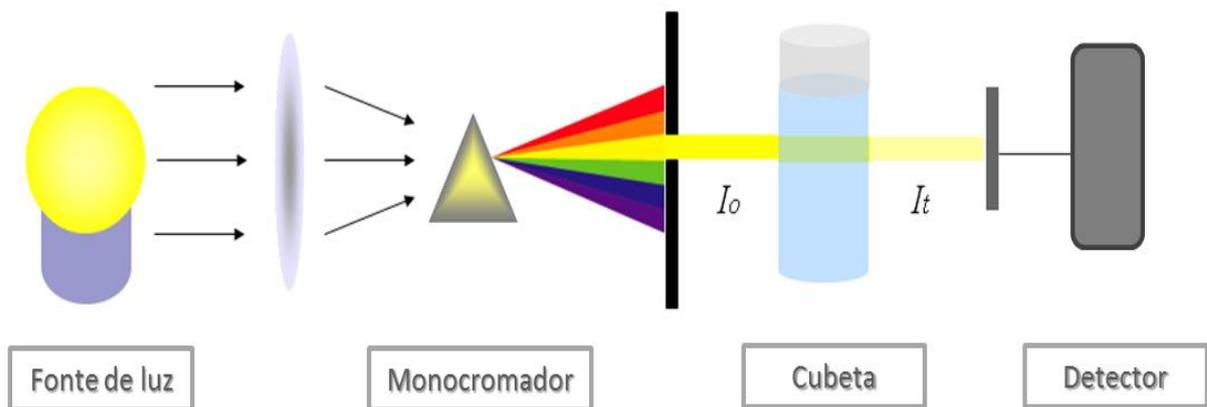
A fonte de luz é composta por uma lâmpada de deutério ou uma lâmpada de tungstênio. A lâmpada de deutério emite radiação UV, e a de tungstênio emite luz visível. Alguns equipamentos ainda possuem um prisma como monocromador, porém, os mais modernos possuem dispositivos eletrônicos que transformam a luz incidida em vários comprimentos de onda em um único comprimento de onda, ou seja, luz monocromática. As amostras a serem analisados por espectrofotometria de absorção são compostos que absorvem luz (KASVI, 2016).

A cubeta é um recipiente transparente, que pode ser produzida em diferentes materiais, como vidro, plástico e quartzo, desde que transparentes. As cubetas de vidro são usadas para comprimento de onda de luz visível, e o pode ser usado na luz UV, com comprimento de ondas abaixo de 340 nm. Já as cubetas de plástico são descartáveis, e muitas vezes, utilizadas em ensaios rápidos onde a velocidade é mais importante do que a exatidão elevada, mas com o problema de ser usada apenas uma vez (KASVI, 2016). As cubetas devem ser manuseadas com cuidado, pois mesmo uma ligeira impressão digital pode interferir nos resultados. A utilização

e limpeza corretas são a base de qualquer análise espectrofotométrica, ajudando a evitar erros de medição.

O comprimento de onda selecionado é dirigido para a solução contida na cubeta. Parte da luz é absorvida e parte é transmitida. A redução da intensidade luminosa é medida pelo detector (célula fotelétrica) porque o sinal elétrico de saída do detector depende da intensidade da luz que incidiu sobre ele. O sinal elétrico amplificado é lido como uma absorbância, e é proporcional à concentração da substância absorvente existente na cubeta, como demonstrado no esquema da Figura 6 (NARDY et al, 2009).

Figura 6. Representação esquemática do funcionamento de um espectrofotômetro, com seus principais componentes.



Fonte: <<http://www.kasvi.com.br/espectrofotometria-principios-aplicacoes/>>. Acesso em 03 de dezembro de 2016.

2.9 Área de Estudo

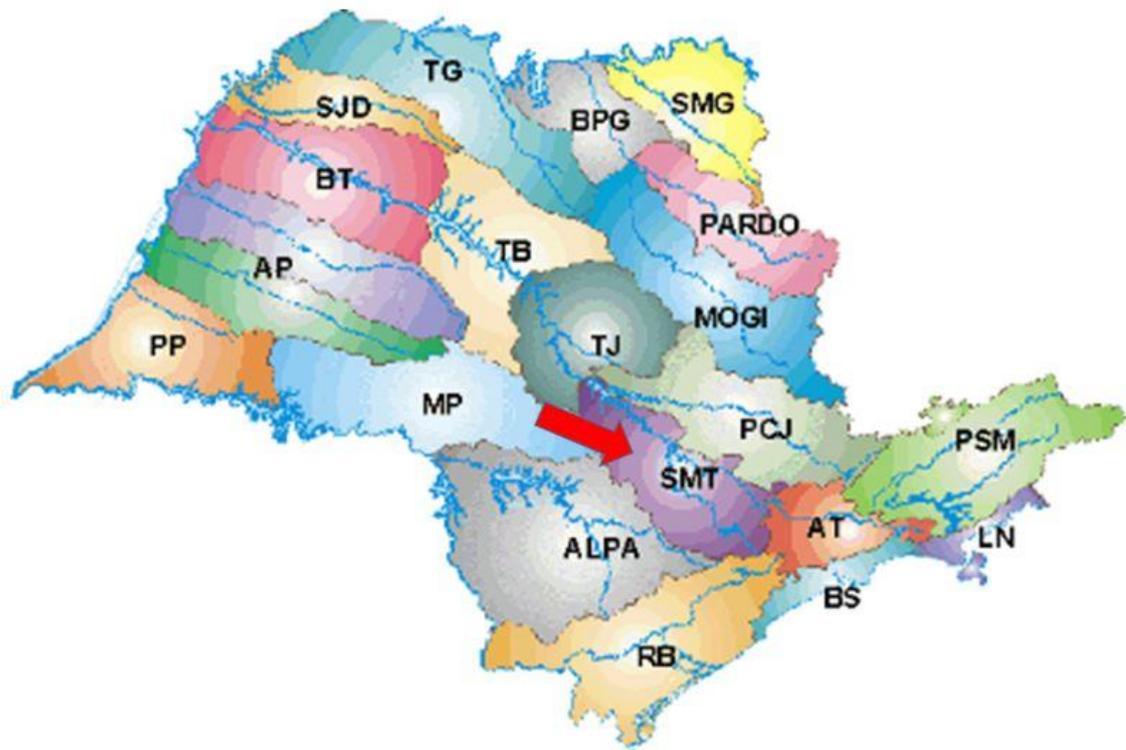
Para a quantificação de estradiol e paracetamol nos rios Sorocaba e Pirajibu, é necessário o conhecimento da localização desses ecossistemas aquáticos.

As regiões/bacias hidrográficas do Estado de São Paulo são sete: Bacia do Rio Tietê (área de 72.391 km), Região Hidrográfica da Vertente Paulista do Rio Grande (área de 56.961 km), Bacia do Rio Paraíba do Sul (área de 14.444 km), Região Hidrográfica da Vertente Litorânea (área de 21.834 km), Região Hidrográfica da Vertente Paulista do Rio Paranapanema (área de 51.833 km), Região

Hidrográfica Aguapeí/Peixe (área de 23.965 km) e Região Hidrográfica de São José dos Dourados (área de 6.783 km) (DAAE, 1991).

Cada região/bacia é acrescida de pequenos cursos d'água afluentes. A Lei nº 7.663/91 estabeleceu 22 Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UGRHI) no Estado, com base nas bacias hidrográficas. Neste trabalho, a bacia em estudo é a Bacia do Rio Tietê, que engloba as seguintes UGRHI: a UGRHI 05 – Piracicaba/Capivari/Jundiaí, a UGRHI 06 – Alto Tietê, a UGRHI 10 – Tietê/Sorocaba, a UGRHI 13 – Tietê/Jacararé, a UGRHI 16 – Tietê/Batalha e a UGRHI 19 – Baixo Tietê. Os rios Sorocaba e Pirajibu fazem parte da Unidade de Gerenciamento de Recursos Hídricos 10, como mostra a Figura 7.

Figura 7. Unidades de Gerenciamento de Recursos Hídricos (UHRHI) do Estado de São Paulo, em destaque a UGRHI 10 – Sorocaba Médio Tietê (SMT).



Fonte: <http://www.maenatureza.org.br/projetoeducando/folders/poster31_bacia_hidrografica_sp/>
Acesso em 01 de Dezembro de 2016.

Os municípios situados nessas unidades foram agrupados segundo seus interesses comuns, dando origem a onze grupos. A UGRHI 10 (Sorocaba/Médio Tietê) está inserida no quinto grupo. É contígua à bacia do Alto Tietê, possui

interface com a Bacia do Piracicaba - Capivari - Jundiaí e, através do sistema Tietê-Billings interliga-se com a Baixada Santista.

A UGRHI 10 abrange trinta e quatro municípios, dos quais dezesseis estão situados na Bacia do Médio Tietê Superior e dezoito na Bacia do Rio Sorocaba. A Bacia do Médio Tietê compreende o trecho do Rio Tietê desde a saída do Reservatório de Pirapora até a Barragem de Barra Bonita, com extensão de 367 Km, compreendendo uma área de drenagem de, aproximadamente, 6.830 Km². Seus principais afluentes são os rios Jundiaí, Capivari e Piracicaba (UGRHI 05), na margem direita, e o rio Sorocaba, na margem esquerda.

O Rio Sorocaba é o afluente mais importante da margem esquerda do Médio Tietê, drenando uma área de 5.269 Km², com o trecho superior no Planalto Atlântico e o restante na Depressão Periférica, nos afloramentos de terrenos do Grupo Tubarão. É formado pelos rios Sorocabuçu e Sorocamirim, cujas cabeceiras se encontram nos municípios de Ibiúna, Cotia, Vargem Grande Paulista e São Roque.

Uma barragem no Município de Votorantim, represando as águas do Rio Sorocaba, forma o reservatório de Itupararanga, importante manancial da região, banhando terras dos municípios de Ibiúna, Mairinque, Alumínio, Piedade e Votorantim. Após o barramento, o rio atravessa as cidades de Votorantim e Sorocaba, que possuem significativo parque industrial. Percorre, a seguir, 180 Km em zona rural, antes de desembocar no Rio Tietê, no trecho médio superior, já no Município de Laranjal Paulista.

Dentro da UGRHI 10, o local de amostragem se encontra dentro da Sub-bacia do Sorocaba-Pirajibu. A Bacia do Médio Tietê compreende o trecho do Rio Tietê desde a saída do Reservatório de Pirapora até a Barragem de Barra Bonita, com extensão de 367 Km, compreendendo uma área de drenagem de, aproximadamente, 6.830 Km².

Nessa sub-bacia, se destaca o município de Sorocaba. Sorocaba tem uma população de 586.625 habitantes numa área de aproximadamente 450,382 km² (IBGE, 2016), sendo 283.919 homens residentes na zona urbana e 3.095 em áreas rurais e 296.736 mulheres residentes em áreas urbanas e 2.875 em zonas rurais (IBGE, 2010). Nos últimos anos, apesar dos impactos da abertura da economia brasileira à concorrência internacional, várias empresas buscaram Sorocaba para instalar suas unidades e outras ampliaram sua presença, inclusive no setor têxtil,

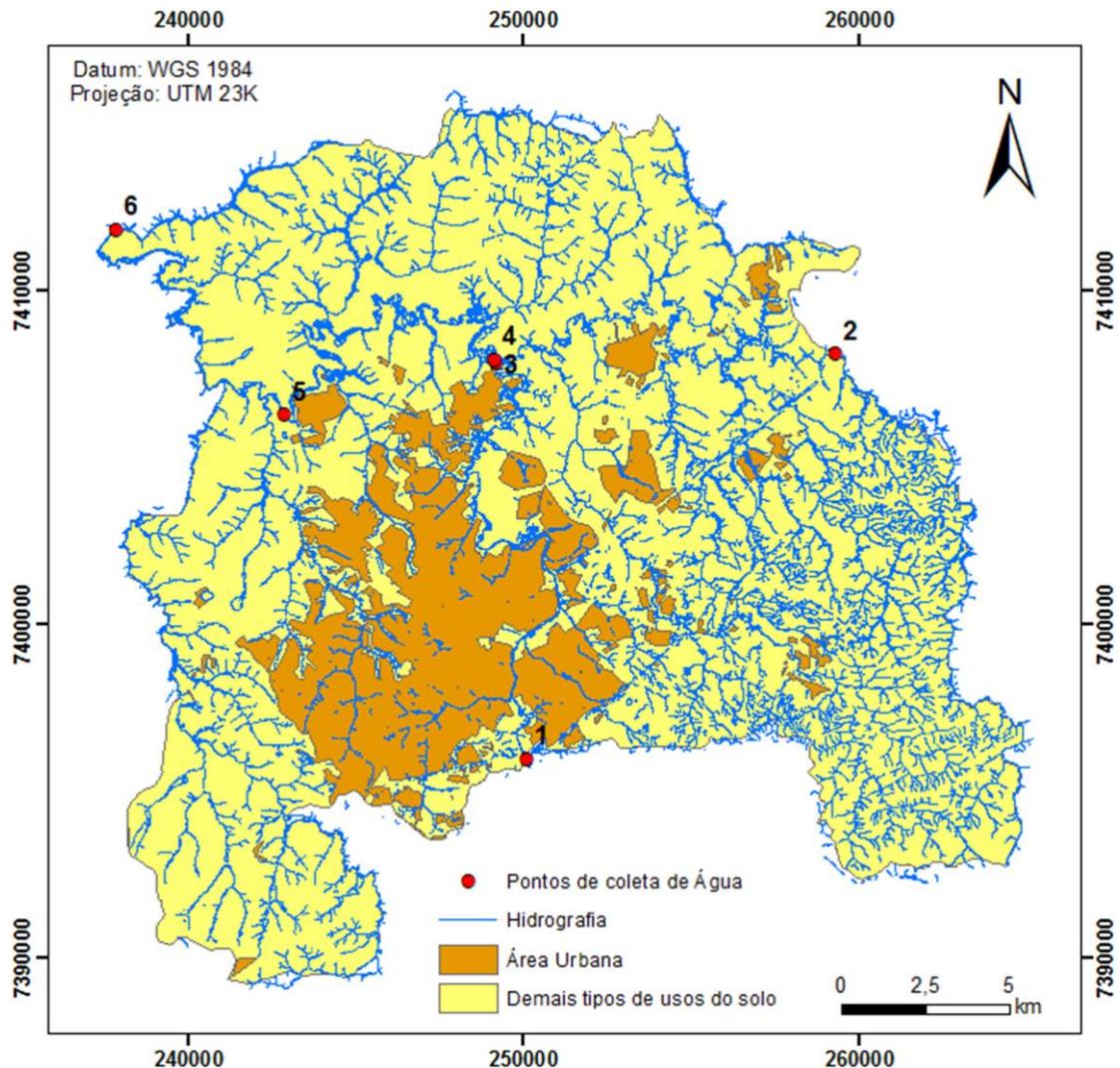
atingindo cerca de 60 empresas, com destaque para a mecânica, metalurgia e autopeças (IBGE, 2010).

Dentre os problemas relacionados à UGRHI-10, destaca-se a falta de dados e/ou estudos sobre a região, os dados disponíveis não são sistematizados, a necessidade de levantamento e estudos específicos, de forma a orientar as ações na UGRHI-10, a deficiência de tratamento de esgotos dos municípios, já que 87% dos efluentes urbanos da UGRHI-10 não são tratados, a necessidade de projetos e obras de afastamento e tratamento dos Esgotos, os altos índices de perda nos sistemas de abastecimento de água - foram identificados índices de perda de até 60% -, a necessidade de avaliação e desenvolvimento de ações, contribuindo para a conservação dos mananciais de abastecimento e a falta de medidas de conservação, proteção de mananciais reservatório de Itupararanga que apresenta água de boa qualidade e responde por 63% das demandas para abastecimento público na Bacia do Rio Sorocaba. Identificou-se ainda a existência de atividades agrícolas, de mineração, loteamentos de chácaras na sua bacia de drenagem, que acabam pôr exercer pressão negativa sobre os fragmentos de cobertura florestal desta sub-bacia. Necessidade de criação de uma unidade de conservação para proteção desta Represa (RSRH, 2013).

Enquanto que a quase totalidade dos 34 municípios que compõem a bacia tem elevado índice de abastecimento de água (próximo de 100%), em relação ao esgotamento sanitário a situação mostra-se mais precária. De uma população de 1.418.923 habitantes que compõem a bacia, aproximadamente 69% da população tem seus esgotos coletados e, destes, apenas 13% são tratados, o que significa que os corpos d'água recebem praticamente "in natura" todo o esgoto gerado por essa população. Nos municípios operados pela SABESP se tem melhores resultados em termos de sistemas de tratamento de esgotos implantados, mas em termos gerais, representa um número ainda insuficiente. Dos 34 municípios de toda a bacia do Sorocaba e Médio Tietê, onze não são operados pela SABESP que, por sua vez, representam a maior parte da população - 947.089 habitantes, ou seja, aproximadamente 67% da população (RSRH, 2013).

A quantificação do estradiol e paracetamol se deu em seis pontos específicos dentro dos limites do Município de Sorocaba, como especificado na Figura 8.

Figura 8. Especificação dos seis pontos de amostragem dentro do Município de Sorocaba, São Paulo.



Fonte: Elaboração Própria.

Ponto 1 = entrada do Rio Sorocaba pelo Município de Votorantim; ponto 2 = entrada do Rio Pirajibu por Itu; ponto 3 = Rio Pirajibu antes de desaguar no Rio Sorocaba; ponto 4 = Rio Sorocaba já com a contribuição do Rio Pirajibu na altura do bairro Vitória Régia 1, na zona norte de Sorocaba; ponto 5 = bairro São Bento; ponto 6 = saída do Rio Sorocaba por Iperó, na estrada do Cagerê.

Quanto à escolha dos pontos, o ponto 1 é a entrada do Rio Sorocaba através da cidade de Votorantim. Espera-se saber as quantidades desses compostos que entram no ecossistema aquático da cidade, cooperando para as interações ao longo da cidade. O ponto de amostragem 2 é a entrada do Rio Pirajibu por Itu (Figura 9), considerando assim, a carga de contribuição desses compostos do principal afluente do Rio Sorocaba. O ponto de amostragem 3 é o último ponto do Rio Pirajibu antes de desaguar no Rio Sorocaba, atrás do Parque Vitória Régia, um importante e

populoso bairro da zona norte de Sorocaba. O ponto de amostragem 4 é o ponto do Rio Sorocaba após o desague do Rio Pirajibu em seu sistema, na Avenida Itavuvu, próximo ao Conjunto Habitacional Ana Paula Heleotério, local também bastante populoso. O ponto de amostragem 5 é o ponto após uma importante zona urbana de Sorocaba, extremamente populosa, chamada Parque São Bento e adjacências. O ponto de amostragem 6 é a saída do Rio Sorocaba pela cidade de Iperó, onde a coleta da amostra é feita na Estrada Vicinal do Cagerê, caminho para Boituva (Figura 10).

Figura 9. Ponto de coleta 2, na entrada do rio Pirajibu por Itu.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 10. Rio Sorocaba no ponto de coleta 6, na saída do rio para Iperó, na estrada do Cagerê.



Fonte: Elaboração própria.

Segundo o Plano Diretor de Transporte e Mobilidade (Urbes/Sorocaba) (PDTUM, 2014) quase metade da população de Sorocaba está concentrada na zona norte da cidade. São 289.592 habitantes que vivem na região compreendida pelo bairro Além-Linha, onde estão localizadas as vilas Barão, Nova Sorocaba, Parque São Bento, Vitória Régia, Laranjeiras e outros. É importante citar que somente o ponto de entrada do Rio Sorocaba por Votorantim está na zona Sul de Sorocaba. Outros três estão na zona norte e outros dois nas zonas leste/norte e oeste/norte. O número de habitantes na zona norte é quase três vezes maior em relação à região oeste, que abriga 18% dos moradores do município segundo o PDTUM (2014).

A zona norte é a região com a segunda maior densidade populacional de Sorocaba (habitantes por quilômetro quadrado). O relatório cita a existência de 4.000 a 6.999 habitantes por quilômetro quadrado naquela área. Na frente está a zona oeste, que abriga os bairros do Cerrado e tantos outros como Jardim Simus,

Júlio de Mesquita Filho, Central Parque, Wanel Ville, Santa Bárbara e Jardim São Paulo, porém sem ponto de coleta para comparativo (PDTUM, 2014).

A maior concentração de empregos também está localizada na zona norte, com 30% das ofertas oferecidas no município. Em contrapartida, a região apresenta o menor acúmulo de renda da cidade (PDTUM, 2014). Na região Norte se encontra também o Conjunto Habitacional Ana Paula Eleutério, bairro também de coleta de água do Rio Sorocaba para esse trabalho.

Somente no Parque São Bento, maior bairro do Município de Sorocaba, localizado na zona norte, a estimativa populacional divulgada agrupa quase 100 mil pessoas da população total da cidade (Associação de Moradores Amigos do Parque São Bento, 2015).

Assim, uma maior concentração populacional pode ser indicativa de uma maior concentração de 17α -etinilestradiol e paracetamol nos pontos avaliados. E uma vez que não há estudos sobre a qualidade da água no que se refere ao 17α -etinilestradiol e ao paracetamol no município de Sorocaba, Estado de São Paulo, e em suas dependências, este estudo buscará monitorar a presença desses dois micros contaminantes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a presença de estradiol e de paracetamol no principal corpo d'água do Município de Sorocaba, bem como em seu principal afluente, o Rio Pirajibu.

3.2 Objetivos Específicos

- Quantificar o estradiol em águas através de CLAE;
- Quantificar o paracetamol em águas através da espectrofotometria;
- Correlacionar os achados com a sazonalidade (Pluviosidade), através de dados da Vigilância Sanitária de Sorocaba, e com surtos de Dengue, Zica e Chicungunya da Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN/Sorocaba).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento Experimental

Trata-se de um estudo experimental, em que o estradiol e o paracetamol serão quantificados em seis pontos no Rio Pirajibu e Rio Sorocaba dentro dos limites do Município Sorocaba.

4.2 Reagentes e Soluções

Padrão 17 α -etinilestradiol (Sigma-Aldrich, 99,8% de pureza, para HPLC), acetonitrila grau HPLC ($\geq 99,9\%$, Sigma Alderich), metanol grau HPLC, padrão acetaminofeno (1g/L), ácido clorídrico (HCl) 6M, ácido tricloroacético (TCA) 10 g%, hidróxido de sódio (NaOH) 50 g%, sulfato de amônio ((NH₄)₂SO₄) 15g%, nitrito de sódio (NaNO₂)10g%, Extran, água Milli-Q (0.22 μ m).

4.3 Coleta e armazenamento das amostras

A coleta ocorreu de março de 2016 à fevereiro de 2017, totalizando um ano de coleta, sempre na segunda quinzena, próximo ao dia 15, dia intermediário do mês.

No dia anterior à coleta, 20 mL do detergente Extran foram colocados em frasco âmbar de 1 litro (frasco da coleta) e completados com água MilliQ por 24 horas, como descrito em outros trabalhos, tais como Raimundo (2011). Essa lavagem da vidraria foi etapa necessária para assim obter um alto poder de detergência, com a vantagem de o Extran não influenciar nos ensaios de quantificação de paracetamol e estradiol. Devido aos baixos níveis dos compostos-alvos frequentemente encontrados em matrizes ambientais, alguns procedimentos são adotados para reduzir a contaminação originada durante as etapas de amostragem, preservação e tratamento da amostra.

Após, frascos foram enxaguados com água Milli-Q abundantemente, até completo desaparecimento de espuma, e colocados para secar em estufa à 50° C. Após o período necessário, os frascos foram devidamente embalados com papel filme.

De cada ponto do rio foi coletado, por mês, um litro de água. Após a coleta, os vidros eram mantidos em caixa de isopor com gelo até a chegada no laboratório (Lapetox-Uniso), e a água foi acidificada com uma gota de HCl. Alguns

pesquisadores incluem o processo de acidificação das águas coletadas para prevenir a perda dos analitos por reações bióticas, como por exemplo proliferação bacteriana que pudesse degradar as substâncias em estudo (EBRAHIMPOUR et al, 2014; VEGA-MORALES et al, 2012). Outras substâncias também podem ser empregadas, tais como formaldeído (WANG et al., 2008), ácido fórmico (VULLIET et al., 2008), ácido sulfúrico (ZHANG et al., 2011).

No laboratório, a água foi filtrada em papel filtro (0,45 μm de diâmetro de poro) para evitar material particulado ou sólido suspenso e foi alíquotada em três tubos de 50 mL cada. Esses tubos contendo a água foram então armazenados em freezer a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ até posterior análise. O restante da água foi descartado.

4.4 Análise do paracetamol

O paracetamol foi analisado em espectrofotômetro Perkin Elmer® UV/VIS (Spectrometer Lambda 35) (Figura 11).

Figura 11. Espectrofotômetro Perkin Elmer® UV/VIS (Spectrometer Lambda 35).



Fonte: Elaboração própria.

Num primeiro momento, a análise do paracetamol baseou-se na metodologia adaptada de Shihana et al., 2010. Nessa metodologia, o paracetamol é convertido

em 2-nitro-5-acetaminofenol com uma leve nitração com NaNO_2 e consequente formação de um nitroderivado que se torna amarelo em meio básico, sendo absorvido em 430 nm.

Para isso, primeiramente construiu-se uma curva de calibração. Em tubos de ensaio, foram adicionadas quantidades diferentes do padrão de paracetamol, como descrito na tabela 1.

Tabela 1. Concentrações do padrão de paracetamol para formulação da curva de calibração pela metodologia de Shihana et al, 2010.

Tubo	Água destilada (μL)	Padrão paracetamol (μL)	TCA (μL)
Branco	2000	-	250
1	1997,5	2,5	250
2	1995	5	250
3	1990	10	250
4	1975	25	250
5	1950	50	250
6	1900	100	250
7	1850	150	250

Os tubos de ensaio foram homogeneizados, e após 5 min, 1 mL de cada ponto da curva foi transferido para novos tubos. Após, ocorreu a etapa de nitração: adicionou-se 250 μL de HCl, 500 μL de NaNO_2 10 g%. No fluxo com exaustão de ar, foi adicionado 500 μL de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 15 g% e 500 μL de NaOH 50 g%, obtendo as concentrações finais de 0,39 a 46,9 mg/L.

Para a quantificação de paracetamol nas amostras, 2 mL da água coletada foram misturadas a 0,250 mL de TCA 10%, agitando-as no vórtex e esperando 5 minutos. Na etapa de nitração foi adicionado 0,250 mL de HCl 6M e 0,500 mL de NaNO_2 10%, 0,500 mL de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 15 g% e 0,500 mL de NaOH 50 g%. O fator de diluição (2) foi considerado para o cálculo final. A leitura foi realizada em espectrofotômetro ajustado para comprimento de onda 430 nm.

Após as primeiras análises, os resultados encontrados começaram a ser comparados com os resultados da literatura, e surpreendentemente os achados demonstravam concentrações extremamente altas de paracetamol na água dos rios

Sorocaba e Pirajibu. Diante disso, algumas dúvidas metodológicas começaram a surgir, principalmente se o método empregado não estaria superestimando os valores reais.

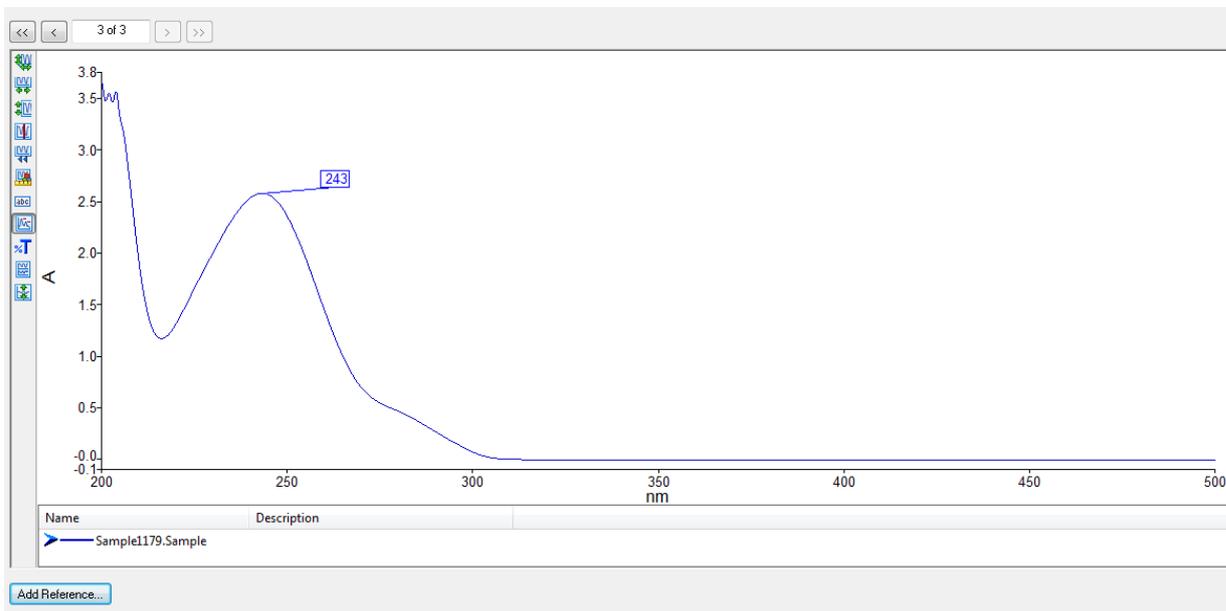
Assim, através de pesquisa em artigos científicos, descobriu-se que a metodologia considera o grupamento aminofenol presente da água (e não necessariamente a estrutura do paracetamol) para fazer a nitração (conversão do aminofenol em 2-nitro-5-aminofenol).

Segundo a Asacpharma (2017), o grupamento aminofenol pode ser encontrado em muitos compostos químicos derivados do fenol, como aqueles que contêm amina, utilizada na fabricação de corantes, tintas, oxidantes e aditivos. O aminofenol também é um composto usado nos reveladores de filmes em preto e branco (rodinal), é usado na fabricação de enxofre e azocorantes, e utilizado no tingimento de tecidos, pele, cabelo, penas, alguns medicamentos e aditivos de óleo. Com isso, conclui-se que essa metodologia estava quantificando não somente a concentração de paracetamol nas amostras, mas também de outros produtos, subprodutos e compostos por derivados do fenol, que contêm amina.

Diante disso, decidiu-se realizar uma varredura no espectrofotômetro, somente com a solução do padrão do paracetamol. Após a varredura, estabeleceu-se o comprimento de onda de 243 nm (Figura 12), sendo esse comprimento o utilizado para refazer todo o ano de amostragem.

Assim, nova curva de calibração foi construída (Figura 12), utilizado apenas as soluções de paracetamol em diferentes concentrações: 0,28 a 12,5 mg/L. As amostras foram analisadas novamente, sem qualquer reagente, em comprimento de onda de 243 nm. Na sessão de Resultados, são apresentadas as concentrações de paracetamol com as duas metodologias, para fins comparativos.

Figura 12. Gráfico da varredura realizada (entre 200 e 700 nm) com o padrão do paracetamol.



Fonte: Elaboração própria.

4.5 Análise do 17 α -Ethinilestradiol

O cromatógrafo utilizado (Shimadzu®) é composto de sistema controlador, duas bombas, degaseificador, auto injetor, forno para coluna e detector UV-visível ligado a microcomputador (Figura 13), e controlado pelo software CLASS-VP versão 6.12.

A quantificação do 17 α -Ethinilestradiol seguiu a metodologia de Unruh (2011). A fase móvel utilizada foi composta por 30% de água Milli-Q e 70% de acetonitrila. A eluição se deu por modo isocrático durante toda a corrida cromatográfica. A vazão utilizada foi de 1,0 mL/min e o volume de injeção foi de 30 μ L. A temperatura do forno foi de 37° C, o tempo de corrida cromatográfica foi de 7 min, o tempo de retenção foi 2,59 min e a leitura foi realizada em 202 nm.

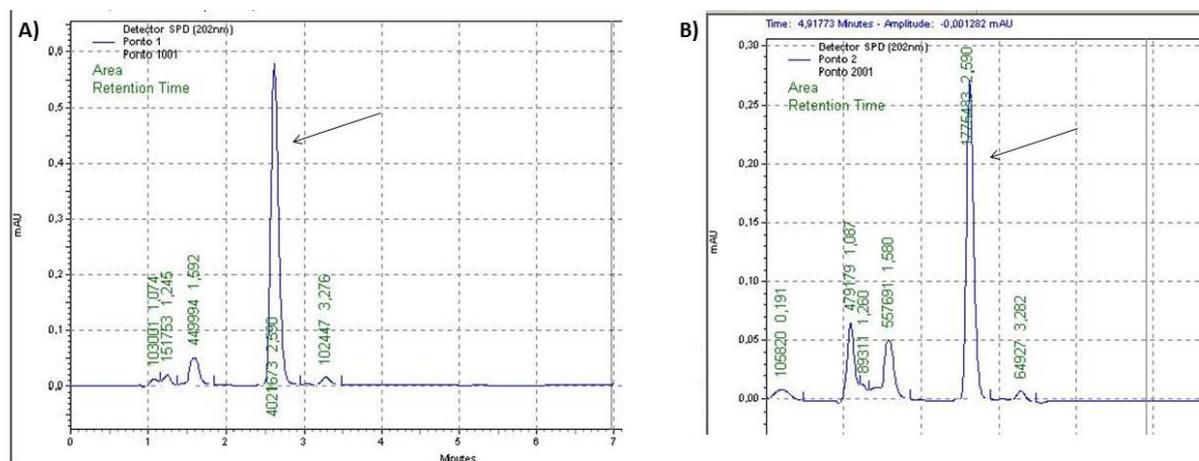
Primeiramente, concentrações conhecidas de 17 α -Ethinilestradiol foram analisadas, para a construção da curva de calibração. As concentrações utilizadas foram: 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 5,0 e 10,0 μ g/L. O 17 α -Ethinilestradiol foi diluído em metanol, numa concentração estoque de 100 μ g/L.

Figura 13. Cromatógrafo Líquido Shimadzu utilizado

Fonte: Elaboração própria.

A figura 14 representa um cromatograma do 17α -Ethinilestradiol. As setas representam os picos do 17α -Ethinilestradiol das concentrações 10,0 e 5,0 $\mu\text{g/L}$, em A e B, respectivamente. É importante observar que os cromatogramas estão em escala diferente, e o cálculo da concentração foi baseado na área do pico, e não na altura. Os picos iniciais apareceram também no branco da amostra, quando somente metanol foi injetado no cromatógrafo.

Figura 14. Cromatograma representativo das concentrações 10,0 e 5,0 µg/L do padrão de 17α-Etinilestradiol, em A e B, respectivamente.



FONTE: Elaboração própria.

4.6 Dados pluviométricos e dados de dengue, zica e Chicungunya

Durante as coletas, verificaram-se diferentes níveis de vazão da água nos Rios Sorocaba e Pirajibu, em decorrência da sazonalidade, influenciada pela pluviosidade. Meses chuvosos, na teoria, diluem as concentrações tanto do estradiol quanto do paracetamol de forma natural nos rios, quantificando assim menores quantidades, sendo o inverso com meses não chuvosos.

Os dados mensais de pluviosidade do município de Sorocaba foram requeridos e obtidos através da Defesa Civil de Sorocaba.

Um outro ponto importante quando se trata da concentração de medicamentos em água e verificar se há alguma doença recorrente na região. No caso de Sorocaba, muitos casos de Dengue, Zica e Chicungunya foram reportados, principalmente em 2016 e os pacientes com suspeita ou comprovadamente infectados com o vírus tem como prática o uso de analgésicos como paracetamol e dipirona, já que não devem ser usados medicamentos à base de ácido acetilsalicílico, pois podem aumentar o risco de hemorragias.

Portanto, o paracetamol é um fármaco eficiente para o alívio dos sintomas, tais como febre alta, dor de cabeça, dor atrás dos olhos, sendo seu uso até incentivado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (PORTAL DA SAÚDE, 2016).

Os dados de Dengue, Zica e Chicungunya referentes ao Municípios de Sorocaba, Itu e Votorantim são disponibilizados online pelo Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE), órgão da Secretaria de Saúde do

Governo do Estado de São Paulo. Tais dados são coletados e trabalhados pela SUCEN (Superintendência do Controle de Endemias), que repassa ao governo estadual que por força de legislação é obrigado a tornar público os dados. Assim, os dados adquiridos nesse estudo foram obtidos pela SUCEN.

Com isso, a correlação dos dados pluviométricos e dados de dengue, zica e Chicungunya são de grande relevância para o estudo.

4.7 Análise estatística

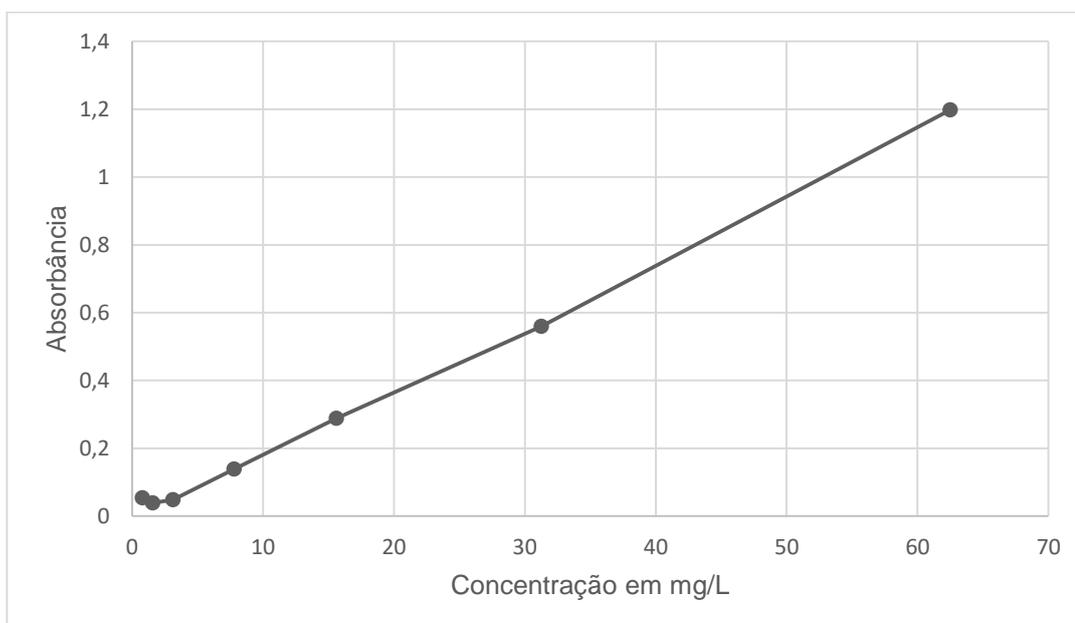
Os cálculos para paracetamol e 17α -Ethinilestradiol foram feitos baseados nas respectivas curvas de calibração. As diferenças entre os pontos coletados e as diferenças entre os meses foram avaliados pelo teste estatístico Análise de Variância de duas vias (local e tempo). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os dados foram analisados utilizando o software Statistica® 8.0 (Statsoft software, USA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Paracetamol

A primeira curva de calibração, que se refere à quantificação do paracetamol pela nitração, está presente na Figura 15. O R^2 é de 0,9972 e a equação da reta é $y = 0,0188X + 0,0025$. A partir da curva de calibração, é possível calcular a concentração de paracetamol das amostras, pelos valores de absorbância. A curva de calibração é uma relação funcional do sinal observado (y) a uma certa quantidade de analito (paracetamol), usando a regressão linear simples para estimar a incerteza devido a curva de calibração.

Figura 15. Curva de calibração do paracetamol, com o processo de nitração.



FONTE: Elaboração própria.

Na Tabela 2 estão apresentadas as concentrações de paracetamol encontradas pelo processo de nitração. As concentrações variaram de 3,56 a 6,65 mg/L.

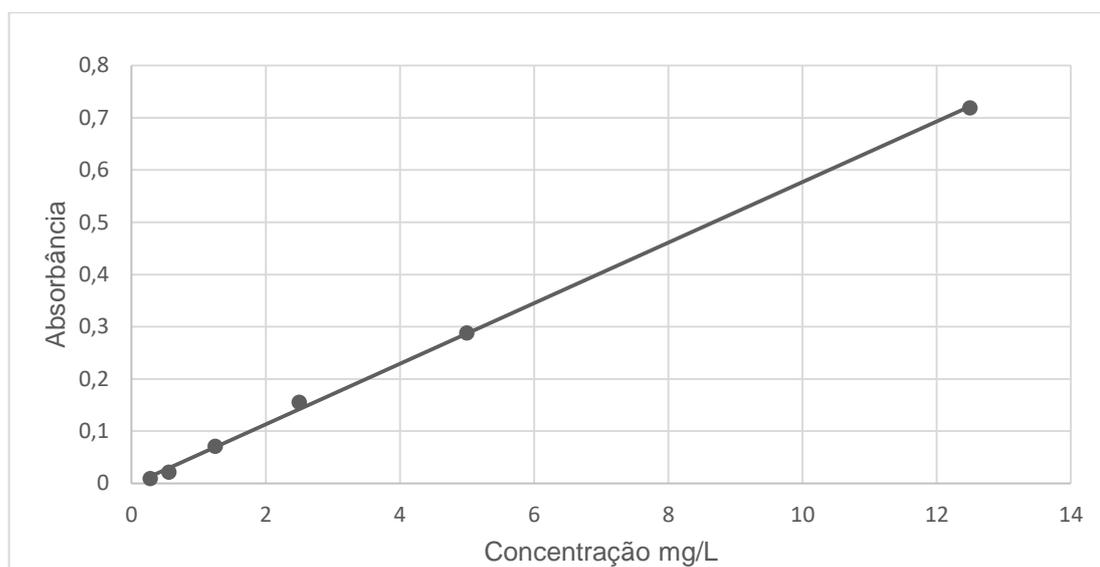
Tabela 2. Concentração de paracetamol, em mg/L, pelo método de Shihana et al., 2010, utilizando o processo de nitração.

Locais da coleta						
Meses	Ponto 1	Ponto 2	Ponto 3	Ponto 4	Ponto 5	Ponto 6
Março/16	6,22	5,80	4,84	6,01	5,58	5,16
Abril/16	5,80	4,73	4,95	4,84	5,90	6,01
Mai/16	5,48	4,84	6,12	4,20	5,69	5,80
Junho/16	6,65	6,17	6,54	6,33	6,22	6,12
Julho/16	4,95	4,73	5,27	5,27	4,73	4,41
Agosto/16	4,95	5,16	5,48	5,05	5,37	6,65
Setembro/16	5,69	5,05	5,16	5,48	5,91	5,69
Outubro/16	6,22	5,80	4,95	5,90	5,37	5,27
Novembro/16	5,05	5,16	5,58	4,84	5,37	6,65
Dezembro/16	5,05	5,16	5,48	5,69	5,69	5,90
Janeiro/17	6,12	5,80	5,69	5,48	4,84	4,20
Fevereiro/17	5,96	5,80	4,95	4,95	3,56	6,44

Após essas análises, devido aos altos valores encontrados acreditou-se que o método empregado estava superestimando os valores de paracetamol nas águas dos rios Sorocaba e Pirajibu. Constatou-se que outros compostos derivados do fenol, que contém amina, usados na fabricação de enxofre, azo corantes, tintas, outros medicamentos, aditivos de óleos, entre outros, também poderiam estar sendo detectados pelo processo de nitração. Assim, a leitura direta do paracetamol foi realizada, e está presente na Figura 16.

O R^2 encontrado foi de 0,9993, e a equação da reta foi $y = 0,058.X - 0,0029$ e o $R^2 = 0,9993$. Com a nova equação da reta e novas leituras diretas das amostras, foi possível calcular a concentração de paracetamol baseada nas leituras das absorbâncias.

Figura 16. Curva de calibração feita sem o processo de nitração, através da leitura direta do paracetamol em 243 nm.



FONTE: Elaboração própria.

Na Tabela 3 estão apresentadas as concentrações de paracetamol encontradas pela leitura direta em espectrofotômetro, em 234 nm.

O ponto com maior quantificação de paracetamol foi o ponto 4. Este ponto está localizado após o deságue do rio Pirajibu no rio Sorocaba, onde as cargas de água (e possivelmente do fármaco) se somam. O ponto de entrada por Votorantim, no Rio Sorocaba demonstrou maior quantidade de paracetamol em relação ao ponto de entrada do rio Pirajibu por Itu. Considerando que Itu possui 144.269 habitantes (IBGE, 2010) e Votorantim 113.585 habitantes (IBGE, 2013), as entradas por Votorantim foram maiores, mesmo o número de habitantes sendo menor.

A menor quantificação (0,95 mg/L no mês de outubro de 2016) ocorreu no ponto 3, no Parque Vitória Régia, ponto de coleta anterior à junção dos dois rios, no Rio Pirajibu. Já a maior concentração foi de 17,12 mg/L no ponto 4, na região do Conjunto Habitacional Ana Paula Heleotério, ponto de coleta após a junção dos rios Sorocaba e Pirajibu.

Os resultados também demonstram que somente em seis meses a quantificação de paracetamol na saída do Rio Sorocaba foi maior que o ponto de entrada por Votorantim, sendo os outros seis meses a quantificação menor ou igual à entrada, mesmo com a carga quantitativa do Rio Pirajibu, o que demonstra a depuração ocorrida no leito do rio Sorocaba.

Tabela 3. Concentração de paracetamol, em mg/L, pelo método de leitura direta da água.

Locais da coleta						
Meses	Ponto 1	Ponto 2	Ponto 3	Ponto 4	Ponto 5	Ponto 6
Março/16	2,40	2,50	2,38	2,60	3,34	6,43
Abril/16	3,03	2,22	1,96	1,84	2,08	2,19
Mai/16	2,84	2,02	3,03	2,57	2,26	2,50
Junho/16	2,03	1,89	1,93	4,22	2,14	2,03
Julho/16	1,91	1,60	2,27	2,14	2,18	2,98
Agosto/16	2,03	2,17	2,60	2,76	2,42	2,96
Setembro/16	2,93	5,38	2,15	2,22	2,65	2,43
Outubro/16	1,53	1,05	0,95	1,17	1,62	2,12
Novembro/16	1,41	1,62	2,26	17,12	1,58	1,96
Dezembro/16	2,84	2,02	3,03	2,57	2,26	2,50
Janeiro/17	2,03	1,88	1,91	4,22	2,14	2,02
Fevereiro/17	1,91	1,60	2,29	2,12	2,17	3,00

No geral, as coletas no ponto de entrada no Rio Sorocaba foram maiores que o ponto de entrada do Rio Pirajibu no limite dos municípios de Sorocaba e Itu. Já a saída do Rio Sorocaba na estrada do Cagerê, no limite de município com Iperó quantificou de forma geral níveis maiores de paracetamol, o que demonstra a contribuição da população sorocabana no processo de contaminação ambiental nos dois principais cursos d'água do município de Sorocaba.

Comparando as duas tabelas, é possível observar que com a leitura direta do paracetamol os resultados, em mg/L, foram menores. Entretanto, ainda são bastante altos. Duas hipóteses são possíveis: a medida por espectrofotômetro pode ainda não estar sendo suficientemente específica para paracetamol, e assim uma análise por HPLC desse medicamento seria a mais indicada; ou ainda, os sistemas de tratamento de água e esgoto não são efetivos em se tratando de produtos farmacêuticos.

Segundo Américo (2012), no Córrego de Três Lagoas, no Mato Grosso do Sul, Brasil, o paracetamol foi avaliado nas águas do córrego, utilizando metodologia por HPLC. O paracetamol foi detectado em todos os seis pontos de amostragem do Córrego da Onça – MS para representar assim diferentes secções e tipos de interferência humana no córrego. A escolha dos pontos de coleta foi determinada de acordo com o uso e ocupação da bacia. As quantificações foram: Na Lagoa do Meio, ponto (1), foi quantificado de 0,144 a 0,507 mg/L, já na Lagoa Maior (2), de 0,192 à 0,130, já no final da Canalização (3) de 0,600 à 2,403 mg/L, sendo a jusante da Estação de Tratamento de Esgoto (ETE) (4) de 0,208 à 1,154 mg/L, na área das novas nascentes (5) de 0,282 à 0,461 e finalmente, na Foz (6), de 0,175 à 1,877 mg/L.

A presença do fármaco no córrego possivelmente está relacionada ao seu amplo uso pela população da região do estudo, pois é um analgésico muito utilizado em região endêmica de dengue, sendo sua maior frequência, segundo o estudo, nos pontos localizados na área urbana. Tal amostragem ocorreu durante doze meses consecutivos no período de outubro de 2008 a setembro de 2009 (Américo, 2012).

Em outro estudo, foram coletadas amostras da bacia do rio Atibaia, incluindo os ribeirões Anhumas e Pinheiros, rio Capivari e rio Jundiáí, em 2006 para a quantificação de várias substâncias, incluindo o paracetamol. A separação cromatográfica foi realizada através do HPLC. O paracetamol foi determinado apenas em uma campanha de coleta, com concentração de 0,84 ug/L e somente no Ribeirão Anhumas, localizado à jusante de Campinas e que recebe diariamente grande parte da carga de esgoto doméstico da cidade. Este rio recebe o esgoto doméstico do município de Indaiatuba. Nesse município são coletados 96% do esgoto, mas apenas 10% sofrem algum tipo de tratamento antes de serem lançados nos corpos d'água. Por esse motivo, em período de grande estiagem, a CETESB proíbe a captação de água para abastecimento público neste local (MONTGNER, JARDIM, 2011). O resultado encontrado por esses autores é muito inferior ao encontrado nesse estudo. Entretanto as metodologias são diferentes, sendo importante frisar também que em 2006 ainda não havia o surto de dengue, Zica e Chicungunya na região, além do grande consumo do paracetamol que aumenta a cada ano.

É importante frisar que ambas as metodologias, tanto por espectrofotômetro, quanto por HPLC, são métodos conhecidos e atendem de forma geral às

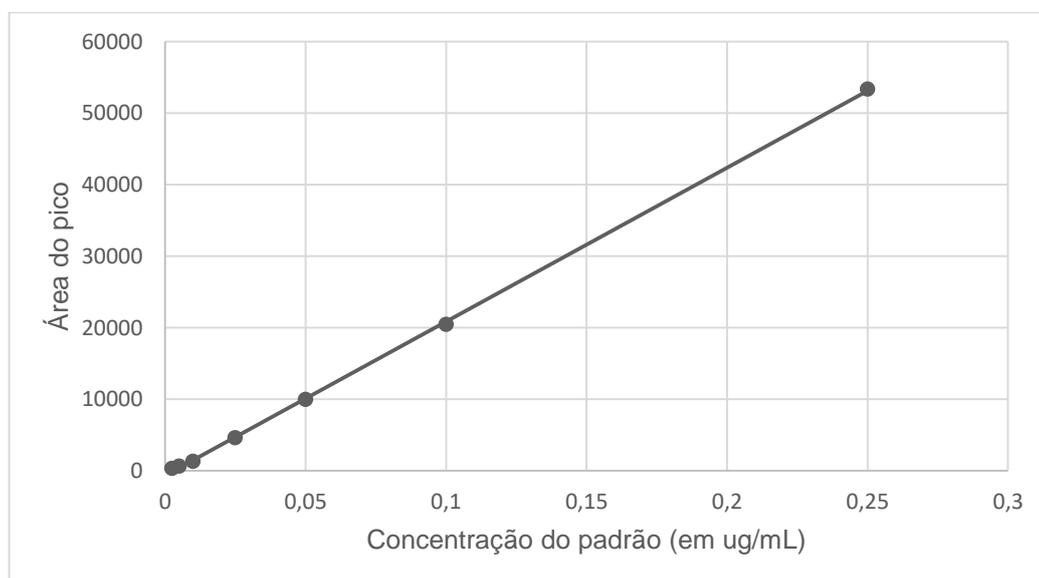
necessidades analíticas. O método por espectrofotometria é de baixo custo, fácil manuseio e rapidez. Já através do HPLC, o tempo de análise aumenta, além do elevando custo, uma vez que são necessários reagentes com grau de pureza elevado, os que os tornam caros, sendo porém, um método preciso e robusto.

Os valores das amostras nesse trabalho demonstram que independente das áreas urbanas, os rios Sorocaba e Pirajibu contém quantidades consideráveis de paracetamol, o que pode significar o paracetamol estar sendo descartado de forma ambientalmente incorreta, e ainda que há uma grande excreção (como sulfato e glicuronato de paracetamol).

5.2 17 α -Ethinilestradiol

A curva de calibração que se refere à quantificação do 17 α -Ethinilestradiol está presente na Figura 17.

Figura 17. Curva de calibração do 17 α -Ethinilestradiol



Fonte: Elaboração própria.

O R^2 foi de 0,9998 e a equação da reta construída foi $y = 215163x - 640,78$. Com a equação da reta, é possível calcular a concentração de 17 α -Ethinilestradiol das amostras, pelos valores de área do pico de cada amostra, em µg/L.

Na Tabela 4 estão apresentadas as concentrações de 17 α -Ethinilestradiol nos diferentes pontos dos rios Sorocaba e Pirajibu, entre os meses de março de 2016 a

novembro de 2016. Para os três meses seguintes, as coletas já foram feitas, aguardando somente a realização das análises.

No ponto 1, a quantificação variou de 4,84 a 12,05 µg/L; já no ponto 2, de 2,97 a 161,92 µg/L – maior variação de todos os meses para um único ponto; no ponto 3 de 5,14 a 40,0 µg/L; no ponto 4 de 4,68 a 37,58 µg/L, no ponto 5 de 4,68 a 7,16 µg/L – menor variação de quantificação de todos os meses para o mesmo ponto; e finalmente, no ponto 6 a variação foi de 4,80 a 29,24 µg/L.

Tabela 4. Concentração de 17 α -Ethinilestradiol, em µg/L, por Cromatografia Líquida da Alta Eficiência.

Locais da coleta	Ponto 1	Ponto 2	Ponto 3	Ponto 4	Ponto 5	Ponto 6
Meses						
Março/16	ND	48,22	35,23	6,20	ND	4,80
Abril/16	4,84	ND	ND	4,68	ND	4,98
Mai/16	ND	ND	ND	5,88	4,93	9,85
Junho/16	6,16	5,42	5,74	10,93	5,67	5,53
Julho/16	6,20	2,97	31,09	6,65	4,68	18,97
Agosto/16	12,05	5,56	40,00	14,75	ND	29,24
Setembro/16	ND	4,67	5,14	37,58	ND	ND
Outubro/16	5,55	161,92	5,64	15,38	7,16	7,16
Novembro/16	5,13	ND	ND	4,40	ND	ND

FONTE: Elaboração própria. ND: Não detectado.

Assim, para os nove meses amostrados e quantificados, as concentrações variaram, no geral, de 2,97 a 161,92 µg/L, e ambas as concentrações eram do ponto 2, na entrada do rio Pirajibu nos limites do município entre Sorocaba e Itu.

Em todos os seis pontos, há meses em que a concentração de 17 α -etinilestradiol foi tão baixa que não foi detectada pelo equipamento (ND – não detectado), exceto no ponto 4, em que em todos os meses o 17 α -etinilestradiol conseguiu ser detectado e quantificado. Tal fato pode ser explicado porque o ponto citado localiza-se após a junção dos rios Sorocaba e Pirajibu, onde a concentração

do 17 α -etinilestradiol em cada um dos cursos d'água poderia ter sido somada, e mesmo com o efeito de depuração causado ao longo dos rios, foi quantificada nesse trabalho. O ponto 4 também se caracterizou com os valores de quantificação altos em relação aos demais.

De forma geral, comparando a entrada dos rios Sorocaba e Pirajibu dentro do limite do município de Sorocaba, a entrada por Votorantim possui maiores quantidades de 17 α -etinilestradiol. Como já discutido anteriormente, Itu possui mais habitantes, porém, nesse caso, não resultou em maior quantificação.

Comparando os resultados encontrados em Sorocaba com outros lugares no mundo, o 17 α -Etinilestradiol foi quantificado em Luxemburgo, em 2006, onde foram coletadas amostras do Rio Alzette, ao longo de 15 quilômetros do percurso do rio. A concentração encontrada de 17 α -Etinilestradiol foi de 76 ng/L (PAILLER et al., 2009), cerca de 100 vezes menor que em Sorocaba.

Já na China, um estudo com esgoto da estação de tratamento do município de Guangzhou foi realizado. Esse município da República Popular da China tem mais de 14 milhões de habitantes. Foram coletados 20 litros de esgoto num intervalo de 24 horas em junho de 2011. Os autores avaliaram a concentração do 17 α -Etinilestradiol no esgoto bruto em 94 ng/L. Já no esgoto tratado, de saída da estação de tratamento, a concentração de 17 α -Etinilestradiol caiu para 5,6 ng/L, mostrando uma alta capacidade de retenção do hormônio (94%) pelos processos locais de tratamento (XU et al, 2014). Os valores encontrados também foram cerca de 100 vezes menores que em Sorocaba. Ainda na China, Zhang et al (2011), em seu estudo com águas do mar do sul da China, coletou 32 amostras de 32 pontos diferentes no mar em agosto de 2012, avaliando 17 α -etinilestradiol também por HPLC, encontrando a quantidade máxima de 81,0 ng/L, muito semelhante à concentração encontrada no esgoto.

Comparando com estudo brasileiros, Machado (2010) avaliou a bacia do Alto Iguaçu, Região Metropolitana de Curitiba-PR. O autor avaliou a concentração de estrona, 14 β -estradiol e 17 α -etinilestradiol na água superficial da bacia no período entre fevereiro a outubro de 2009. As concentrações de estrona, 14 β -estradiol e 17 α -etinilestradiol, quando detectadas, estavam na faixa de 0,07 a 13,45 μ g/L, semelhantes às concentrações encontradas nesse estudo. Segundo a autora, com o aumento progressivo no consumo de anticoncepcionais, no Brasil, as águas e sedimentos tendem a apresentar, cada vez mais, maiores concentrações desses

hormônios. Entre os rios monitorados da bacia, os rios Iguaçu e Atuba foram os que apresentaram as maiores concentrações tanto na água como no sedimento, devido provavelmente, à característica de confluência do ponto localizado no rio Iguaçu, com todos os pontos amostrados e à proximidade com a ETE Atuba Sul. Em relação à ETE Atuba Sul, considerando o afluente e efluente, foram observadas diminuições na concentração de alguns hormônios e aumento na concentração de outros. Isso se deve, provavelmente, a conversões entre os hormônios, desconjugação de formas inativas em formas ativas após entrada na ETE e a transferência para o lodo.

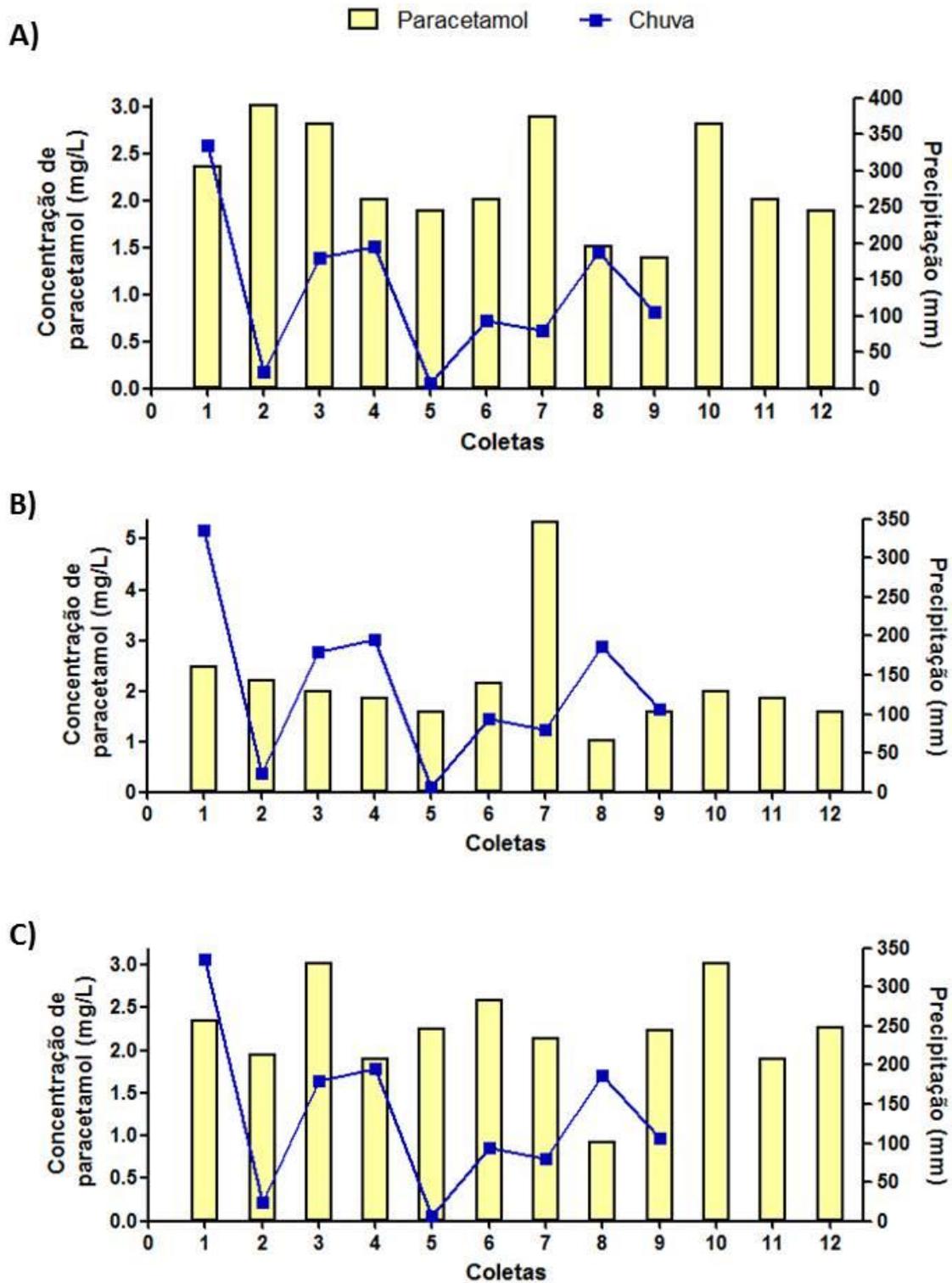
Padilha e Leitzke (2013) num outro estudo na bacia do Alto Iguaçu, anos depois, ressaltaram que devido a um aumento na quantidade de anticoncepcionais usados nas últimas décadas pelas mulheres, foi possível observar um aumento de hormônios sexuais femininos nos despejos domésticos. No trabalho, eles determinaram a concentração de hormônios sexuais femininos nas águas superficiais e sedimentos da bacia do Alto Iguaçu. Com o trabalho foi possível perceber a influência antrópica na região, principalmente nos rios Atuba e Belém, que apresentaram resultados significativos, sendo 6,80 µg/L para 14β-estradiol na coleta de junho de 2011, realizada no primeiro ponto do rio Atuba. Já no rio Belém a coleta de abril de 2011 foi a que apresentou maiores valores de hormônios, chegando a uma concentração de 5,83 µg/L de 17α-etinilestradiol no primeiro ponto coletado, que recebe alta carga de esgotos domésticos da região.

Já Torres (2009) coletou amostras de água bruta dos rios Piracicaba e Corumbataí e água de abastecimento residencial da cidade de Piracicaba, SP. Dentre os hormônios estudados estão o EE2, E2 e E3. Para o EE2, somente em quatro pontos foram quantificados, isso em meses diferentes, 0,305 µg/L em junho, 0,199 µg/L em julho, 0,197 µg/L em agosto e 0,191 µg/L em setembro, ambos de 2008. Toda metodologia aplicada foi através do HPLC.

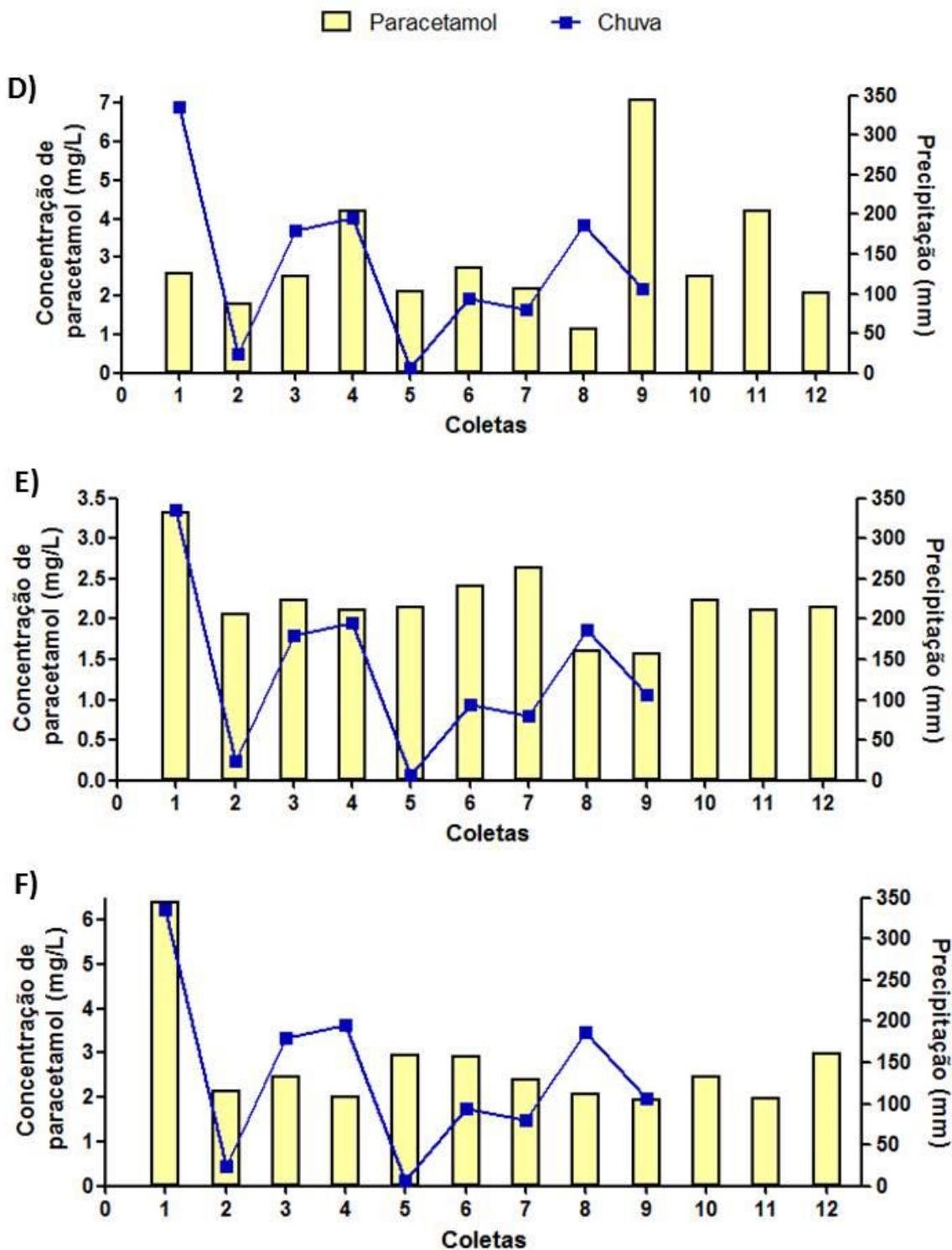
5.3 Dados pluviométricos e dados de dengue, zica e Chicungunya

A figura 18 apresenta os dados pluviométricos correlacionados à concentração de paracetamol em cada um dos pontos de coleta, mensalmente.

Figura 18. Dados pluviométricos e de concentração de paracetamol no Pontos 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), ponto 5 (F) e Ponto 6 (G).



Continuação



FONTE: Elaboração própria. Não houve correlação significativa ($p > 0,05$), sendo os coeficientes de correlação (R) em A, B, C, D, E, F e G, respectivamente, -0,184; -0,033; -0,066; 0,366; 0,100; -0,116. A coleta 1 representa o mês de Março de 2016 e a coleta 12 o mês de Fevereiro de 2017.

Os dados de precipitação, como observado na figura, ainda não estão completos. Com a troca de prefeito e de empregados da Defesa Civil de Sorocaba, os dados de dezembro/2016, Janeiro e Fevereiro de 2017 ainda não estavam disponíveis até o depósito da qualificação.

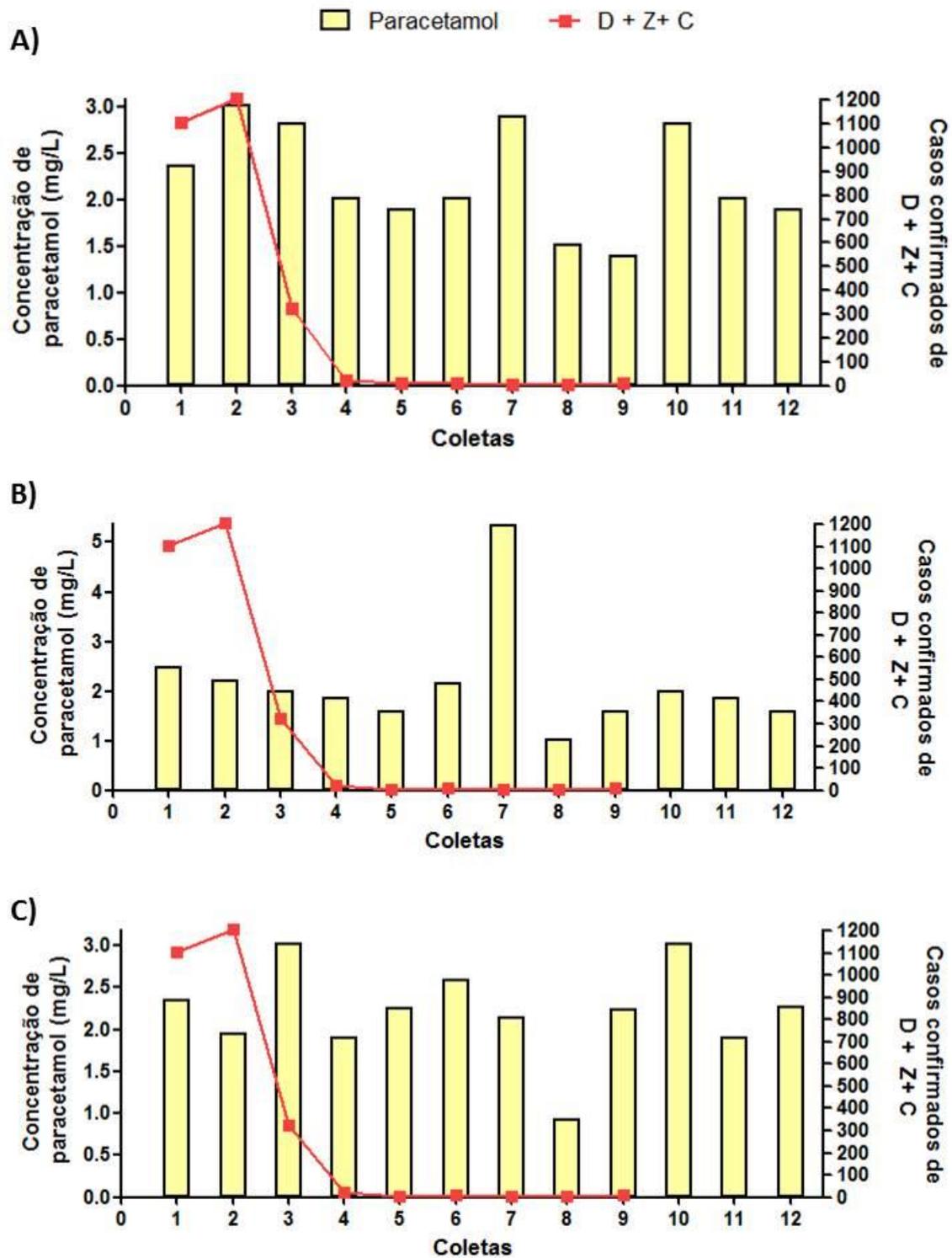
Não foi possível observar nenhuma correção entre as concentrações de paracetamol e a quantidade mensal de chuva. Teoricamente, como abordado anteriormente, era de se esperar que nos meses mais chuvosos (março, maio, junho e outubro de 2016) as concentrações de paracetamol fossem menores (diluídas pelo maior volume da chuva), e nos meses de pouca chuva (abril e julho de 2016) a concentração de paracetamol fosse maior. Entretanto, tal fato não foi observado.

As concentrações de paracetamol também foram correlacionadas com o número de casos confirmados de Dengue + Zica + Chicungunya em Sorocaba, Itu e Votorantim. Os resultados estão apresentados na figura 19, que mostra, em cada um dos pontos de coleta, a ocorrência mensal de casos confirmados das doenças.

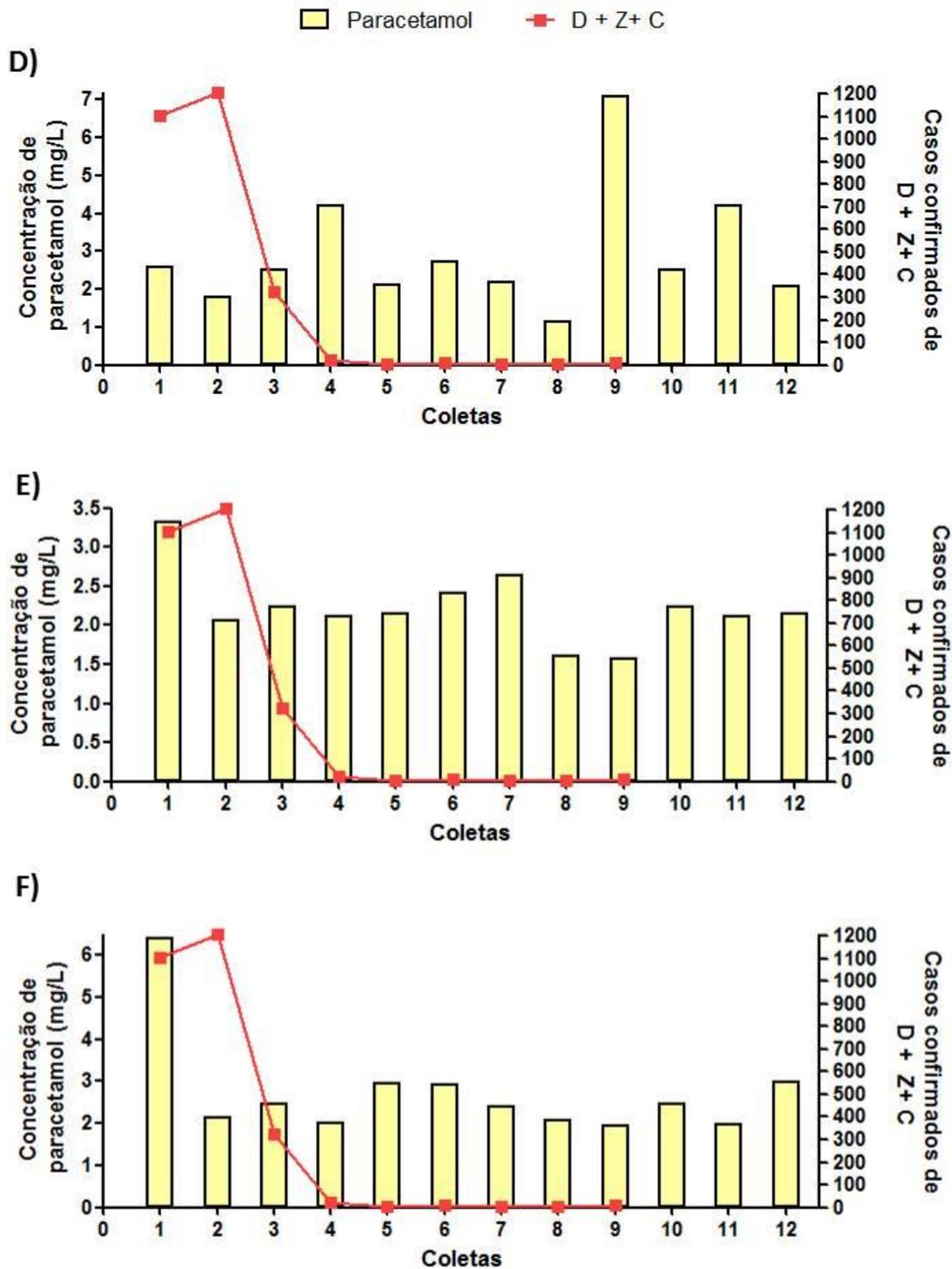
Os dados de casos confirmados Dengue + Zica + Chicungunya, como observado na figura, também não estão completos pelo mesmo motivo acima. Os dados de dezembro/2016, Janeiro e Fevereiro de 2017 ainda não estavam disponíveis na Superintendência do Controle de Endemias até o depósito da qualificação.

Observou-se uma correlação fraca ($R = 0,460$), porém significativa ($p < 0,05$) entre as concentrações de paracetamol na água do ponto de coleta número 1 (entrada do Rio Sorocaba pelo Município de Votorantim) e o número de casos confirmados de Dengue + Zica + Chicungunya. Isso significa que nos meses com maior número de casos confirmados das doenças que utilizam o paracetamol como principal analgésico e antitérmico, maior foi a concentração de paracetamol encontrada nas águas do rio Sorocaba (ponto 1). Este achado era o esperado em todos os pontos, porém tal fato não foi observado para os demais.

Figura 19. Casos confirmados de Dengue (D), Zica (Z) e Chicungunya (C) e de concentração de paracetamol no Pontos 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), ponto 5 (F) e Ponto 6 (G).



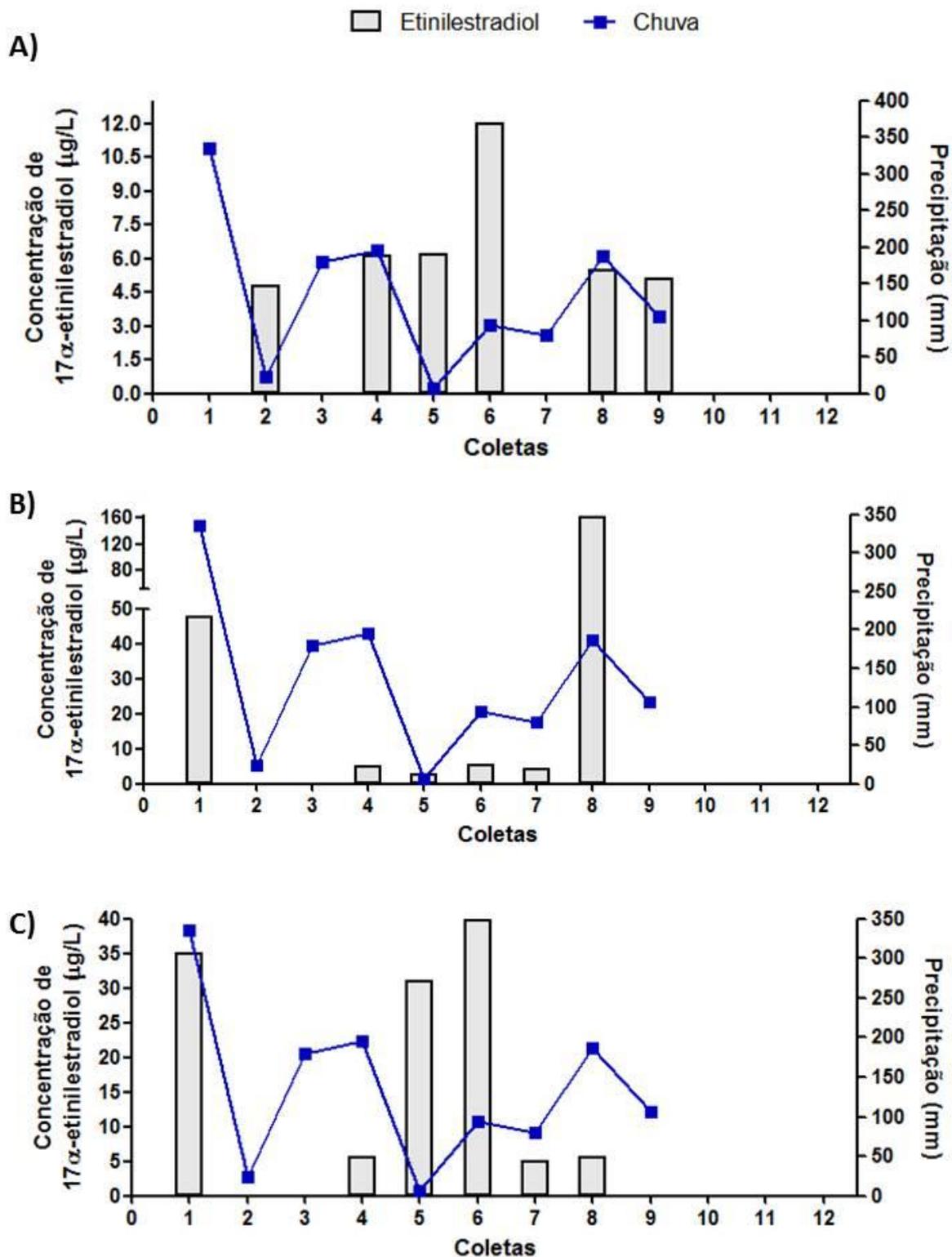
Continuação



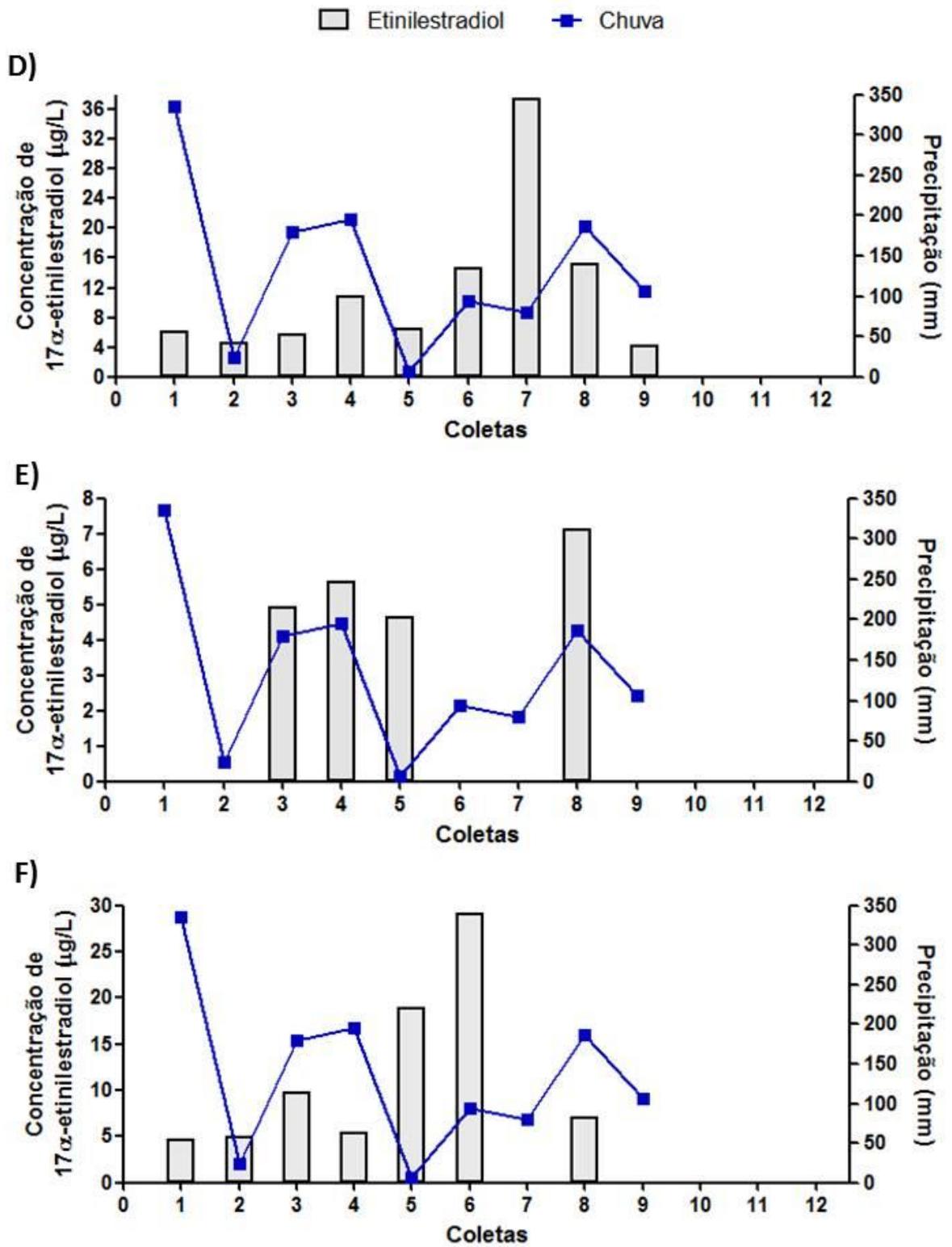
FONTE: Elaboração própria. Não houve correlação significativa ($p > 0,05$) em B, C, D, E, F e G, com coeficientes de correção 0,333; 0,283; 0,166; 0,100; 0,183, respectivamente. Em A, houve correlação estatisticamente positiva ($p < 0,05$; $R = 0,460$). A coleta 1 representa o mês de Março de 2016 e a coleta 12 o mês de Fevereiro de 2017.

A figura 20 apresenta os dados pluviométricos correlacionados à concentração de 17 α -Ethinilestradiol, em cada pontos de coleta, mensalmente.

Figura 20. Dados pluviométricos e de concentração de 17 α -etininlestradiol no Ponto 1 de coleta (A), Ponto 2 (B), Ponto 3 (C), Ponto 4 (E), ponto 5 (F) e Ponto 6 (G).



CONTINUAÇÃO



FONTE: Elaboração própria

Uma única correlação foi observada no Ponto 2 de coleta ($R = 0,525$, $p < 0,05$). Entretanto, essa correlação, diferentemente do esperado, foi positiva. Isto significa que quanto maior o índice pluviométrico maior a concentração de 17α -etinilestradiol nas águas do ponto da entrada do Rio Pirajibu por Itu, quando se esperava, teoricamente, o contrário.

Assim, diante do apresentado, é necessária a conscientização da população em relação à correta destinação final de medicamentos e dos problemas que podem ser ocasionados, caso esta seja efetuada de forma incorreta. A conscientização pode ser feita, através de programas educativos e campanhas de arrecadação de medicamentos em desuso.

Outra possibilidade de minimização de resíduos é a adequação das apresentações dos medicamentos à duração do tratamento, por parte da indústria, evitando as sobras. A propaganda exacerbada acarreta a compra excessiva e desnecessária de medicamentos, que acabam sobrando e perdendo a validade, nos estoques domiciliares. Uma legislação mais rigorosa no controle da dispensação dos medicamentos em estabelecimentos públicos e privados, já que este pode informar o usuário sobre os riscos da automedicação e também sobre o potencial poluidor dos medicamentos (JOÃO, 2011).

Adicionalmente, o Brasil ainda não superou o desafio do saneamento, não conseguindo levar água tratada a todos (atende a 82,7% dos brasileiros a recebem). Além disso, menos da metade da população (48,3%) tem seus esgotos coletados e apenas 38,7% de todo esgoto produzido é tratado antes de ser lançado nos corpos hídricos (TRATA BRASIL, 2013). Em face disso, uma das primeiras questões a se resolver seria o saneamento básico, para que depois sim sejam abordados os micro poluentes, e as possíveis legislações cabíveis para limites máximos permitidos.

6 CONCLUSÃO

Do total de 54 amostras até aqui analisadas para o 17 α -etinilestradiol, em 38 foi possível quantificar o hormônio. Já para o paracetamol, das 72 amostras analisadas (ano total de amostragem), todos os meses houve a detecção e em todos os pontos.

As duas metodologias utilizadas para a quantificação dos dois fármacos se mostraram adequados, apesar da limitação na utilização do espectrofotômetro para paracetamol. As concentrações encontradas na cidade foram altas, o que não representou exceção à regra.

Mesmo o paracetamol sendo o analgésico amplamente utilizado na diminuição dos efeitos colaterais da dengue, Zica e Chicungunya, e tais endemias são relacionadas ao nível pluviométrico da região, além das estações do ano, não houve correlação estatística no estudo de concentração de paracetamol quantificada, casos de dengue, Zica e Chicungunya e dados pluviométricos.

A entrada desses fármacos no ambiente pode causar efeitos nocivos em organismos expostos, mesmo em baixas concentrações, podendo levar espécies à extinção ou causar desequilíbrio das populações aquáticas e em última instância chegar ao homem, visto a relação intrínseca com a teia da cadeia trófica.

Conclui-se também que o saneamento básico ainda é ainda muito precário, uma vez que grande parte do esgoto produzido é lançado em corpos receptores, e se for levado em conta que águas superficiais contaminadas são utilizadas para a produção de água potável, a problemática torna-se ainda mais grave. Sugere-se a implantação de etapas terciárias, dentro das estações de tratamento da água, com as tecnologias aqui discutidas de adsorção, para a diminuição dos fármacos quantificados nos cursos d'água e água potável.

Sugere-se também, que a legislação brasileira, principalmente para o 17 α -etinilestradiol precisa avançar em âmbito nacional, pois como se trata como de um tema relativamente novo, demanda o monitoramento das atuais condições dos corpos hídricos e a elaboração de uma série de estudos que sirvam de base para a tomada de medidas factíveis e efetivas, uma vez que em contraste com as legislações de países desenvolvidos, o Brasil é precário no assunto.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, E., DOISY, E. A. A ovary hormone, preliminary reports on its localizations, extraction and partial purification and action in tests animals. **Med. Assoc**, v. 18, n. 81, p. 819, 1923.

AMÉRICO, J. H. P. **Detecção do analgésico paracetamol no Córrego da Onça, Três Lagoas – MS**. 2012. 101 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Unesp, Ilha Solteira, 2012.

ANDREOZZI, R., CAPRIO, V., MAROTTA, R., VOGNA, D. Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system, v. 37, p. 993-1004, 2003.

ANICETO, C., FATIABELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de paracetamol (acetaminofeno) em formulações farmacêuticas. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 25, n. 3, p. 387-391, 2002 .

ASACPHARMA, 2017. Disponível em http://www.ipibrasil.com.br/site/pdf/M_AMINOFENOL.pdf. Acesso em 17 de outubro de 2016.

ASSOCIAÇÃO DE MORADORES AMIGOS DO PARQUE SÃO BENTO, 2015. Disponível em <http://g1.globo.com/sao-paulo/sorocaba-jundiai/bairro-ideal/2015/noticia/2015/09/criado-na-decada-de-80-parque-sao-bento-e-um-dos-maiores-de-sorocaba.html>. Acesso em 14 de março de 2017.

AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2014. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Drinking water guidelines—pesticides. Disponível em <http://apvma.gov.au/node/317>. Acesso em: 16 de março de 2017.

AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2015. ADWG - Australian Drinking Water Guidelines 6. National Water Quality Management Strategy. Version 3.1. Disponível em <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/eh52>. Acesso em 15 de março de 2017.

BARBOSA, M. L., MELO, G. M., SILVA, Y. K., LOPES, R. O., SOUZA, E. T., QUEIROZ, A. C., SMANIOTTO, S., ALEXANDRE-MOREIRA, M. S., BARREIRO, E. J., LIMA, L. M. Synthesis and pharmacological evaluation of N-phenyl-acetamide sulfonamides designed as novel non-hepatotoxic analgesic candidates. **Eur J Med Chem**, n. 44, p. 3612-3620, 2009.

BELISÁRIO, M., BORGES, P. S., GALAZZI, R. M., PIERO, P. B., ZORZAL, P. B., RIBEIRO, A. V. F. N., RIBEIRO, J. N. the employment of natural waste at treatment of effluents contaminated with polluting medicines. **Inter Science Place**, ano 2, n° 10, 2009.

BILA, D. M., DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Quim. Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.

BRASIL. Diário Oficial da União. Portaria nº 2914, de 12 de dezembro de 2011. **Procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade**. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério Saúde. Associação Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 41 de 16 de setembro de 2011. **Proibição de uso de bisfenol A em mamadeiras destinadas a alimentação de lactentes**. Brasília-DF, 2011.

BRASIL. DEPARTAMENTO DE ÁGUA E ESGOTO (DAAE). Lei Estadual nº 7.663/91. **Política Estadual de Recursos Hídricos bem como ao Sistema Integrado de Gerenciamento de Recursos Hídricos**. São Paulo, SP, 1991.

BRASIL. ASSEMBLÉIA LEGISLATIVA DO ESTADO DO SÃO PAULO. Lei Estadual nº 14.708. **Farmácias e drogarias tem assegurado o direito de manterem ao alcance dos usuários medicamentos isentos de prescrição médica**. São Paulo, SP, 2012.

CARLSEN, E., GIWERCMAN, A., KEIDING, N., SKAKKEBAEK, N. E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **Br Med J**. n. 305, p. 609-613, 1992.

CARMO, T. F. M. **Análise do efeito do 17 β -estradiol e do Tamoxifeno em duas linhagens celulares: MCF-7 e RAW 264.7 sobre a indução de alterações cromossômicas**. 2002. 82 p. Dissertação (Mestrado em Patologia Molecular) - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2002.

CORCORAN, G.B., MITCHELL, J.R., VAISHNAV, Y.N., HORNING, E.C. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. **Mol Pharmacol**, v.18, p. 536–542, 1980.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. 2015. Disponível em <http://crf-pr.org.br/site/noticia/visualizar/id/5780/De-analgescicos-a-antidepressivos-remedios-intoxicam-mais-que-agrotoxicos>. Acesso em 20 de outubro de 2016.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. 2012. Disponível em <http://www.crf-pr.org.br/site/noticia/visualizar/id/3177/Uso-excessivo-de-analgescicos-pode-transformar-a-dor-simples-em-cronica>. Acesso em 20 de outubro de 2016.

CUNHA, D. L., SILVA, S. M. C., BILA, D. M., OLIVEIRA, J. L. M., SARCINELLI, P. N., LARENTIS, A. L. Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. **Cad. Saúde Pública**, p. 32, 2016.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? **Environ. Health Perspectives**, v. 107,p. 907, 1999.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia: um breve ensaio. **Atualidades em Química**, n.7, p.21-25, 1998.

DESBROW, C., ROUTLEDGE, E. J., BRIGHTY, G. C., SUMPTER, J. P., WALDOCK, M. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. **Environ. Sci. Technol.**, v. 32, p. 1549-1558, 1998.

DOISY, E.A. BIOGRAPHICAL. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/doisy-bio.html. Acesso em 12 de dezembro de 2016.

DZIEWECZYNSKI, T.L., BUCKMAN, C.M. Acute exposure to 17alpha-ethinylestradiol disrupts audience effects on male-male interactions in Siamese fighting fish, *Betta splendens*. **Horm. Behav**, v. 63, p. 497-502, 2013.

EBRAHIMPOUR, B., YAMINI, Y., SEIDI, S. E REZAEI, F. Nanostructured solvent based microextraction followed by a novel strategy for online phase separation coupled with hplc for determination of ethinyl estradiol. **Analytical Methods**, v. 6, p. 2936, 2014.

EDUARDO, E. J. **Estudo da degradação eletrolítica, fotolítica, fotocatalítica e eletrofotocatalítica do hormônioetinilestradiol**. Dissertação de Mestrado em Ciências (Físico-Química). Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos. 2009.

EMPRESA DE DESENVOLVIMENTO URBANO E SOCIAL DE SOROCABA. Plano Diretor de Transporte urbano e Mobilidade (PDTUM). Sorocaba: PMS, 2014.

EPA. **Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis**, U.S. Environmental Protection Agency. Report No. EPA/630/R-96/012, Washington D. C, 1997.

EPA. Test Methods, 2003. Disponível em <https://www.epa.gov/quality/index-epa-test-methods-april-2003-revised-edition>. Acesso em 10 de Agosto de 2016.

EPA. **Basic Information about the Unregulated Contaminant Monitoring Rule 3 (UCMR 3)**. U. S. Environmental Protection Agency, Washington D. C. 2013.

ERBA, C. M., TANGERINO, E. P., CARVALHO, S. L., ISIQUE, W. D. Remoção de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol em filtro ecológico seguido por filtro de carvão granular biologicamente ativado. **Engenharia sanitária e ambiental**, n. 2, p. 137–142, 2012.

Fent, K. Ecotoxicology of organotin compounds. **Crit Rev Toxicol**, p. 117, 1996.

FERNANDES, A. N., GIOVANELA, M., ALMEIDA, C. A. P., ESTEVES, V. I, SIERRA, M. M. D., GRASSI, M. T. Remoção dos hormônios 17 β -estradiol e 17 α -etinilestradiol de soluções aquosas empregando turfa decomposta como material adsorvente. **Química Nova**, v. 34, n. 9, p. 1526-1533, 2011.

FERNANDES, A. N., GIOVANOLA, M., ALMEIDA, C. A. P., ESTEVES, V. I., SIERRA, M. M. D., GRASSI, M. T. Remoção dos hormônios 17 β -estradiol e 17 α -etinilestradiol de soluções aquosas empregando turfa decomposta como material adsorvente. **Quim. Nova**, v. 34, n. 9, p. 1526-1533, 2011.

FERNANDES, C. E., PINHO-NETO, J. S. L., GEBARA O. C. E., FILHO, R. D. S., NETO, A. M. P., FILHO A. S. P., ATHAYDE, A. V. L., SPOSITO, A. C., FERRARI, A. E. M., ALBERGARIA, B. H., SILVA, C. R., ARRUDA, C. G., STEPHAN, C., NAHAS, E. P., PELLINI, E. A. J., ALEXANDRE, E. R. G., COUTINHO, E. M., PORTO, E., LIMA, G. R., ANDRADE, I. A. L. B., FERREIRA, J. A. S., LIMA, J. C., ALDRIGHI, J. M., MACHADO, L. V., AZEVEDO, L. H., POMPEI, L. M., BERTOLAMI, M., STEINER, M. L., ALBERNAZ, M. A., SÁ, M. F. S., WENDER, C. O. M., MELO, R., SPRITZER, P. M., STRUFALDI, R., MACHADO, R. B., BOSSEMEYER, R. P., COSTA, R. R., PEIXOTO, S., CARVALHO, V. B. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arq Bras Cardiol.**, v. 91, p.1-23, 2008.

GAVRILESCU, M., DEMNEROVA, K., AAMAND, J., AGATHOS, S., FAVA, F. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 32, p. 147 – 156, 2015.

GIRARDI, R., PINHEIRO, A. Regulamentação em diferentes países de hormônios e antibióticos da família das ciclinas em água para consumo humano. In: XXI Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos, 2015, Brasília, DF. **Caderno de resumos...**, DF: Universidade Regional de Blumenau, 2015.

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

GHISELLI, G., JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quim. Nova**, v. 30, p. 695, 2007.

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Farmacoterapia da gota. In: BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A.; São Paulo – SP. AMGH editora. 2010.

GOVERNO DO TOCANTINS, 2016. Disponível em <http://to.gov.br/noticia/2016/5/10/estado-alerta-sobre-uso-irracional-de-medicamentos/>. Acesso em 13 de outubro de 2016.

GUIMARÃES, L. A. F., SOARES, J. E. S., CARVALHO, T. M. J. P. Determinação sérica de paracetamol por espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista Intertox-EcoAdvisor de toxicologia Risco Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 2, p. 8, 2015.

HE Y. Y., ZHANG B. X., JIA F. L. Protective effects of 2,4- dihydroxybenzophenone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **World Journal of Gastroenterology**. 17(21): 2663-2666, 2011.

HESPANHOL, I. Normas Anormais. **Revista DAE**, s.l, n. 194, p. 6-23, 2014.

HOEGER, B., KÖLLNER, B.; DIETRICH, D. R., HITZFELD, B. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). **Aquatic Toxicology**, v. 75, p. 53-64, 2005.

HOLTHAUS, K. I. E., JOHNSON, S. C., JURGENS, M. D.; WILLIAMS, R. J.; SMITH, J. J. L.; CARTER, J. E. The potencial for estradiol and ethinylestradiol to sorb to suspended and bed sediments in some English rivers. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 21, n. 12, p. 2526-2535, 2002.

HUPPERT, L. C. Hormonal replacement therapy: benefits, risks, doses. **Med. Clin. North Am.**, v.71, n.1, p.23-39, 1987.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2013. Rio de Janeiro: Governo Federal, 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA , 2016. Disponível em http://ibge.gov.br/cidadesat/painel/educacao.php?lang=_PT&codmun=355220&search=sao-paulo%7Csorocaba%7Cinfograficos:-escolas-docentes-e-matriculas-por-nivel. Acesso em 10 de novembro de 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2010**. Rio de Janeiro: Governo Federal, 2010.

JOÃO, W. S. J. Descarte de Medicamentos. **Pharmacia Brasileira**, nº 82 - Junho/Julho/Agosto, 2011.

JUNIOR, E. V. M. Situações que favorecem ou reduzem a hepatotoxicidade pelo acetaminofemo. **Rev. Suplem. Hepatotoxicidade**, v. 30, p. 06-47, 2011.

JUNIOR, J. B. S.; DUTRA, R.; FRITZEN, M. Estudo do uso do paracetamol realizado em uma farmácia comercial. Santa Catarina. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 2, n. 2, p. 14 – 21, 2013.

JÜRGENS, M. D., HOLTHAUS, K. I. E., JOHNSON, A. C., SMITH, J. J. L., HETHERIDGE, M., WILLIAMS, R. J. The potencial for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 480-488, 2002.

KANG, I. J., YOKOTA, H., OSHIMA, Y., TZURUDA, Y., YAMAGUCHI, T. MAEDA, M., IMADA, N., TADOKORO, H., HONJO, T. Effect of 17beta-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). **Chemosphere**. V. 47, p. 71, 2002.

KASVI, 2016. Disponível em <http://www.kasvi.com.br/espectrofotometria-principios-aplicacoes/> . Acesso em 20 de novembro de 2016.

KOROLKOVAS, A., BURCKHALTER, J. H., **Química Farmacêutica**, Guanabara Dois: Rio de Janeiro, p. 159-197, 1982.

LANÇAS, F. M. **Cromatografia em fase gasosa**. São Carlos: Acta, p. 254, 1993.

LAPORTA, L., MARIN, E., ESCARRONE, A. L., BITTENCOURT, C. F., FRIEDRICH, M. Avaliação da Automedicação com Antiinflamatórios não Esteroidais em Farmácias Comerciais de Santa Rita–RS. **Disciplinarum Scientia**, v.6, n.1, 2005.

LE CURIEUX-BELFOND, O., FIEVET, B., SÉRALINI, G. E., MATHIEU, M. Short-term bioaccumulation, circulation and metabolism of estradiol-17 β in the oyster *Crassostrea gigas*. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 325, n. 2, p. 125-133, 2005.

LEE, H. B., LIU, D. Degradation of 17 β Estradiol and its metabolites by sewage bacteria. **Water, Air and Soil Pollution**, v. 134, n. 1/4, p. 351-366, 2002.

LEE, L. S., STROCK, T. J., SARMAH, A. K., SURESH, P., RAO, C. Recognizing the limits of environmental science and technology. **Sci. Environ. Technol.**, v. 37, p. 4098, 2003

LEE, W. M. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. **Hepatology**, v. 40, p. 6-9, 2004.

LOPES, J. M. B. Computação Gráfica: Cor e Luz. **Cor e Luz**, 2013.

LOPES, J., MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (acetaminofem). **Rev. Bras. Farm**, n. 93, p. 411-414, 2012.

LOPES, L. G. et al. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal - São Paulo. **Química Nova**. Sociedade Brasileira de Química, v. 33, n. 3, p. 639-643, 2010.

MACHADO, K. S. **Determinação de hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Iguaçu, região metropolitana de Curitiba / PR. 2010**. 116 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

MARTINS, D. F. B. **Efeitos dos fármacos enquanto xenobióticos presentes no ambiente aquático ao nível das alterações tecidulares reportadas em peixes por vários estudos de toxicologia ambiental**. 2015. 76 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

MIERZWA, J. C., AQUINO, S. F., VERAS, L. R. V. **Remoção de Desreguladores Endócrinos**. In: Programa de Pesquisa em Saneamento Básico, Edital 5 (PROSAB 5). Remoção de microorganismos emergentes e microcontaminantes orgânicos no

tratamento de água para consumo humano. Valter Lucio de Pádua (coordenador). Rio de Janeiro: ABES, 2009.

MONTAGNER, C. C.; JARDIM, F.W. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, p. 22, 2011.

MULLER, J. J. A. Toxicological limits of medicines in drinking-water. **Environ Sci Technol.**, v. 15; n. 44, p. 5619-26, 2002.

MUNNÉ, P. et al. Intoxicaciones medicamentosas. **Analgésicos y anticonvulsivantes**. Anais do Sistema Sanitário de Navarra, Espanha, v. 26, p. 65-97, 2003.

NARDY, M., STELLA, M.B., OLIVEIRA, C. Práticas de Laboratório de Bioquímica e Biofísica. **Guanabara Koogan**, 2009.

NOGUEIRA, J. M. F. Desreguladores Endócrinos: Efeitos Adversos e Estratégias para Monitorização dos Sistemas Aquáticos. **Química**, n. 88, p. 65-71, 2003.

OMS, Guidelines for Drinking-water Quality. **Organização Mundial da Saúde**, Geneva, p. 564, 2011.

PADILHA, C. F., LEITZKE, F. L. S. **Determinação de Hormônios sexuais femininos na bacia do Alto Rio Iguazu na região de Curitiba –PR**. 2013. 58 p. Bacharelado (Química Tecnológica com ênfase Ambiental) –Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2013

PAILLER, J. Y., KREIN, A., PFISTER, L., HOFFMANN, L., GUIGNARD, C. Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analsegics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. **Science of the total Environment**, n. 407, p. 4736-4743, 2009.

PEREIRA, R. O., CARMINATO, V. M., VIEIRA, E. M., DANIEL, L. A. Degradação parcial de 17 β -estradiol por cloração aplicada ao tratamento da água. **Eng Sanit Ambient**, v.18, n.3, p. 215-222, 2013.

PETROVIC, M., CRUZ, H. M. S., BARCELÓ, D., J. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography–quadrupole–time-of-flight mass spectrometry. **Chromatogr., A**, p. 1067, 2005.

PFARMA, 2009. Disponível em <http://pfarma.com.br/farmaceutico-industrial/130-cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia.html>. Acesso em 12 de Dezembro de 2016.

PIRES, J. R. M. **Presença de fármacos no rio Arade: importância a sensibilização da população para este problema de saúde pública**. 2012. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós Graduação da Universidade de Algarve, Portimão, Portugal, 2012.

POLSON, J.; LEE, W.M. The management of acute liver failure. **Hepatology**, p. 1179-1197, 2005.

PORTAL SAÚDE, 2016. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/1073-chikungunya/14732-tratamento-e-prevencao>. Acesso em 12 de janeiro de 2016.

PURDOM, C. E., HARDIMAN, P. A., BYE, V. J., ENO, N. C., TYLER, C. R., SUMPTER, J. P. Estrogenic effects of effluent from sewage treatment works. **Chemistry in Ecology**, v. 8, p. 275-285, 1994.

RAIMUNDO, C. **Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais da bacia do rio Atibaia**. 2007. 126 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica), Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

RAIMUNDO, C. C. M. **Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica**. 2011. 203 p. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

RELATÓRIO DE SITUAÇÃO DOS RECURSOS HÍDRICOS (RSRH). 2013. UGRHI-10, Ano base: 2012. Secretaria Executiva do Comitê de Bacias Sorocaba Médio Tietê. Disponível em <http://www.sigrh.sp.gov.br/public/uploads/deliberation/%5C6205/rs-06-01-13.pdf>. Acesso em 23 de novembro de 2016.

RHEINHEIMER, M. O. W. **Remoção de Paracetamol por Adsorção em Carvão Ativado: Processo em Batelada e Coluna de Leito Fixo**. 2016, 57 p. Bacharelado (Engenharia Química) – Universidade federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

RIBEIRO, M. C. M. (2012) Nova portaria de potabilidade de água: busca de consenso para viabilizar a melhoria da qualidade de água potável distribuída no Brasil. **Revista DAE**, v. 189, p. 8 – 14, 2012.

RIO GRANDE DO SUL. SECRETARIA DA SAÚDE. FUNDAÇÃO ESTADUAL DE PRODUÇÃO E PESQUISA EM SAÚDE. CENTRO DE INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA. **Toxicovigilância**. Toxicologia clínica: dados e indicadores selecionados, Rio Grande do Sul 2005. Porto Alegre: CIT/RS, p. 99, 2006

ROBERT, M. W., BRIAN, A. B., WILLIAN, E. B., DAVID, J. B., RING, J. C., WALLS, R. P., WALSON, P. H. Acetaminophen toxicity in children. *American Academy of Pediatrics*. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. 1020–1024, 2001.

RUMACK, B. H. Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. **Am J Dis Child**, v. 138, p. 428–433, 1984.

SANTOS, L. H. M. L. M., ARAÚJO. A. N., FACHINI, A., PENA A., DELERUE-MATOS C., MONTENEGRO M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **J Hazard Mater**, v.175, p. 45–95, 2010.

SEBBEN, V. C., LUGOCH, R. W., SCHLINKER, C. S., ARBO, M. D., VIANNA, R. L. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 46, n. 2, p. 143-148, 2010 .

SHIHANA, F., DISSANAYAKE, D.M., DARGAN, P. I., DAWSON, A. H. A modified low cost colourimetric method for paracetamol (acetaminophen) measurement in plasma. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 48, p. 42–46, 2010.

SILVA, C. G. A., COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Quim. Nova**, v. 34, n. 4, p. 665-676, 2011.

SNIS (SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES EM SANEAMENTO). 2007. Disponível em www.snis.gov.br. Acesso em 13 de abril de 2016.

SNIS (SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO). 2015. Disponível em www.snis.gov.br. Acesso em 13 de abril de 2016.

SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Disponível em <http://www.sinitox.icict.fiocruz.br>. Acesso em 12 de janeiro de 2017.

SODRÉ, F. F., LOCATELLI, M. A. F., JARDIM, W. F. Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue. **Water, Air, Soil Pollut.** V. 206, p. 57, 2010.

SODRÉ, F. F., MONTAGNER, C. C., LOCATELLI, M. A. F., JARDIM, W. F. J. OCORRÊNCIA de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). **Braz. Soc. Ecotoxicol.** v.2, p. 187, 2007.

STEPHENSON, J. FDA orders estrogen safety warnings. Agency offers guidance for HRT use. **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, v. 289, n. 5, p. 537-538, 2003.

STIPIC, I., SAMBUNJAK, D., NOVAK, R., PEHLIC, M., STRINIC, T. Proposal for deletion of ethinylestradiol as a therapy for menopausal symptoms and osteoporosis prophylaxis in women from who model list of essential medicines. 2011. **18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines**. School of Medicine, University of Split, Šoltanska 2, 21000 Split, Croatia.

SUCHARA, E. A. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de fármacos em fluidos biológicos e amostras ambientais por cromatografia líquida e gasosa.** 2007. 145 p. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2007.

TAGLIATI, C. A. Antiinflamatórios. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia.** São Paulo: Atheneu, 2008.

TERNES, T. A., BONERZ, M., SCHMIDT, T. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 938, p. 175–185, 2001.

TERRES, D. R. Potencial toxicológico de medicamento de venda livre: ênfase no paracetamol. **Facider Revista Científica**, n. 08, 2015.

TONHI, E., COLLINS, K. E., JARDIM, I. C. S. F., COLLINS, C. H. Stationary phases for reversed phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC) based on functionalized inorganic oxide surfaces. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 616-623, 2002.

TORRES, N. H. **Monitoração de resíduos dos hormônios de 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol e estriol em águas de abastecimento urbano da cidade de Piracicaba, SP.** 2009. 83 p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2009.

TRATA BRASIL. 2013. Saneamento no Brasil – bakup. Disponível em <http://www.tratabrasil.org.br/saneamento-no-brasil-bakup>. Acesso em 20 de Outubro de 2016.

UNRUH, C. **Adsorção do hormônio 17 α -etinilestradiol com uso de Carvão Ativado Granular.** 2011. 67 p. Dissertação (Mestrado em Meio Ambiente Urbano e Industrial) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2011.

VEGA-MORALES, T. V., ALONSO, R. G., FERREIRA, Z. S., RODRIGUEZ, J. J. S. Determination and assesment of estradiol-mimicking compounds in the dissolved and particuled phases os wastewater treatment plant samples. **Journal of AOAC International**, v. 95, n° 4, 2012.

VERAS, D. F. **Remoção de perturbadores endócrinos 17 β estradiol e p-nonilfenol por diferentes tipos de carvão ativado em pó (CAP) produzidos no Brasil – avaliação em escala de bancada.** 1999. 139 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Ambiental e Recursos Hídricos) - Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

VRBOVÁ, E., ROUŠAROVÁ, L., BRŮČKOVÁ, P., ČESLA, T. Characterization of acetaminophen toxicity in human kidney hk-2 cells m. **Physiol Res.**, v. 8, n. 65, p. 627-635, 2016.

VULLIET, E., WIEST, L., BAUDOT, R., LOUSTALOT, M.F.G. Multi-residue analysis of steroids at sub-ng/L levels in surface and ground-waters using liquid

chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v.1210, n.1, p.84–91, 2008.

XU, W., YAN, W., HUANG, W., MIAO, L., ZHONG, L. Endocrine-disrupting chemicals in the Pearl River Delta and coastal environment: sources, transfer and implications. **Environment Geochem Health**, p. 10, 2014.

WANG, S., HUANG, W., FANG, G., HE, H., ZHANG, Y. On-line coupling of solid-phase extraction to high-performance liquid chromatography for determination of estrogens in environment. **Analytica chimica acta**, n. 606, p. 194-201, 2008.

WATER, ENGLAND AND WALES, n. 3911, p. 323. 2001. **The Water Supply (Water Quality) Regulations**, 2001. National Assembly for Wales.

WATER, ENGLAND AND WALES. n° 994 (W.99), (2010). **The Water Supply (Water Quality) Regulations**, 2010.

WATER, ENGLAND AND WALES. n°991, 2010. **The Water Supply Regulations**, 2010.

WESTERHOFF, P., YOON, Y., SNYDER, S., WERT, E. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. **Environ. Sci. Technol.**, v.39, p. 6649, 2005.

ZHANG, Z., FENG, Y., GAO, P., WANG C., REN, N. Occurrence and removal efficiencies of eight EDCs and estrogenicity in a STP. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 13, n. 5 p. 1366-1373, 2011.