

FÁRMACOS NO AMBIENTE – REVISÃO

Nádia Hortense Torres¹, Juliana Heloísa Pinê Américo², Luiz Fernando Romanholo Ferreira³, Carina Nazato⁴, Lucineide Aparecida Maranhão⁵, Franz Zirena Vilca⁶ e Valdemar Luiz Tornisielo⁷

Resumo: *É crescente a utilização de fármacos no mundo todo. Contudo, estes compostos podem causar um grande impacto no ambiente, pois são descarregados nos cursos d'água através de efluentes sem tratamento adequado. Com isto, os fármacos podem contaminar também o solo e o sedimento, devido ao fato de serem desenvolvidos para apresentarem propriedades persistentes, como é o caso dos antibióticos e hormônios. Estes poluentes foram encontrados em estudos com água superficial, subterrânea, solo e sedimento em concentrações muito baixas, sendo capazes de provocar alterações no sistema endócrino de muitos organismos aquáticos além de prejuízos à saúde humana. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os aspectos relacionados à presença de fármacos no ambiente, os efeitos causados por antibióticos e hormônios em organismos e as metodologias de detecção dos mesmos em amostras ambientais. E, de acordo com o levantamento bibliográfico, concluiu-se que é necessário um aumento no volume de estudos destes compostos no ambiente brasileiro e, principalmente, uma avaliação dos efeitos sinérgicos destes compostos nos organismos que têm contato com as matrizes ambientais como água, solo e sedimento.*

Palavras-chave: Antibióticos. Hormônios. Organismos. Água. Sedimento.

1 Introdução

Uma significativa quantidade de medicamentos tem sido utilizada de maneira crescente no mundo, sendo cerca de 4.000 medicamentos empregados em 10.000 finalidades distintas (ARAUJO et al., 2010). Estes compostos, uma vez no ambiente, podem comprometer a qualidade dos recursos hídricos, interferindo na biodiversidade e no equilíbrio de ecossistemas aquáticos (MASSARO, 2011).

Após sua administração, os fármacos são excretados via urina e fezes, como substância inalterada ativa, metabólitos ou ainda sob a forma de conjugado de glucorônico ou ácido sulfúrico. A presença de fármacos no ambiente pode ser devido à sua remoção incompleta nas Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) (BARCELÓ, 2007; GROS; PETROVIC; BARCELÓ, 2009; KÖCK-SCHULMEYER et

al., 2011, AMÉRICO et al., 2012) podendo chegar às águas superficiais e subterrâneas por meio da lixiviação (FARRÉ et al., 2008; KUMAR; MOHAN, SARMA, 2009), através do lançamento de esgotos domésticos em cursos d'água (CARVALHO et al., 2009), lançamento de efluentes de indústrias farmacêuticas e também da disposição imprópria de fármacos após a expiração do prazo de validade (MASSARO, 2011).

Outra via de contaminação que pode ser significativa é a eliminação de resíduos de antibióticos e hormônios usados na medicina veterinária através dos dejetos dos animais. O próprio esterco, utilizado como fertilizante, contribui para contaminar águas superficiais e subterrâneas, além do solo (FLAHERTY; DODSON, 2005).

Os hormônios femininos sintéticos utilizados em contraceptivos orais, como os estrógenos e progestógenos, são contaminantes emergentes que despertam

¹ E-mail: nadihortense@gmail.com. Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Laboratório de Ecotoxicologia. Avenida Centenário, 303, Caixa Postal: 96, São Dimas, Piracicaba, São Paulo. CEP: 13.416-000.

² E-mail: americo.ju@gmail.com

³ E-mail: romanholobio@gmail.com

⁴ E-mail: cnazato@gmail.com

⁵ E-mail: lumaranho@usp.br

⁶ E-mail: franz-cena-usp@hotmail.com

⁷ E-mail: vtornis@cena.usp.br

maior preocupação, pois podem afetar negativamente o sistema endócrino de diversos organismos aquáticos, principalmente porque não há leis que vigorem sobre os valores máximos permissíveis para estas substâncias em diferentes matrizes ambientais (JELIĆ; PETROVIĆ; BARCELÓ, 2009; GARCÍA-GALÁN; DÍAZ-CRUZ; BARCELÓ, 2010; KUSTER et al., 2010). Hormônios femininos têm sido detectados em esgoto sanitário e águas superficiais e subterrâneas em concentrações da ordem de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$ em diversas regiões do mundo (FARRÉ et al., 2008; LÓPEZ-SERNA et al., 2010; MASSARO, 2011; SIRÉS; BRILLAS, 2012).

Dentre os fármacos encontrados no ambiente aquático destacam-se também os antibióticos, como a eritromicina, pertencente ao grupo dos macrolídeos, a qual é amplamente utilizada na criação de frangos e gado (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006). Muitos destes antibióticos utilizados na produção animal não são totalmente absorvidos no intestino destes animais sendo que de 30 a 90% destes fármacos são excretados de forma inalterada (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006), seja por meio da urina ou por meio das fezes (HALLING-SØRENSEN, 2000).

Há uma preocupação com os possíveis efeitos destes compostos farmacológicos em organismos aquáticos expostos, bem como com os diversos elos da cadeia trófica que possam alimentar-se destes organismos contaminados principalmente porque o ser humano encontra-se no topo desta cadeia. Dessa forma, faz-se necessário além de um monitoramento destas substâncias no ambiente a realização de testes de toxicidade aguda e crônica buscando-se entender como os fármacos podem interferir no metabolismo dos organismos expostos direta ou indiretamente. Devido ao comportamento e ao fato de o destino dos fármacos e seus metabólitos no ambiente não serem bem conhecidos (FARRÉ et al., 2008; LÓPEZ-SERNA et al., 2010), tem ocorrido o desenvolvimento progressivo de novos métodos e técnicas analíticas sensíveis que se baseiam em análises multirresíduos destes compostos por cromatografia (em concentrações da ordem de ng L^{-1}), que auxiliam na detecção e quantificação destes compostos nos corpos hídricos (GINEBREDA et al., 2010).

Assim, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento

bibliográfico sobre os aspectos relacionados à presença de fármacos no ambiente, os efeitos causados por antibióticos e hormônios em organismos expostos e as metodologias analíticas utilizadas na detecção dos mesmos em amostras ambientais.

2 Fármacos no ambiente

O contínuo aumento da presença de compostos farmacológicos nos mananciais de abastecimento representa uma das problemáticas mundiais do comprometimento da qualidade das águas destinadas para consumo humano e dos prejuízos inerentes sobre os ambientes aquáticos impactados por estes compostos (AMÉRICO et al., 2012).

Hormônios esteroides femininos sintéticos como o etinilestradiol e o mestranol contidos em pílulas contraceptivas, têm sido encontrados em muitos trabalhos realizados em diversos países, ambos em águas superficiais e residuárias (FENT; WESTON; CAMINADA, 2006; TORRES et al., 2012).

Estes hormônios considerados desreguladores endócrinos, por provocarem alterações no sistema endócrino de muitos organismos, são solúveis em gordura, assim, altos níveis podem estar presentes em carne, peixe, ovos e derivados do leite. Hartmann, Lacorn e Steinhart (1998), relataram a ocorrência de hormônios sexuais (estrone, testosterona e progesterona) em carne (gado, suíno, aves, peixe), leite e seus derivados, ovos e plantas (gramíneas e leguminosas). Além disso, alguns desses resíduos no solo podem ser absorvidos e se acumular nos tecidos vegetais, resultando em risco à saúde humana quando consumidos (REGITANO; LEAL, 2010). Assim a utilização de excretas animais e do lodo de esgoto para fins de adubação consiste em uma das principais vias de disseminação destes compostos no ambiente (CHRISTIAN et al., 2003).

Muitos dos antibióticos de uso veterinário administrados não são plenamente metabolizados no organismo animal, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma do composto original ou já parcialmente metabolizados (KEMPER, 2008), no entanto até 95% dos ingredientes ativos administrados aos animais podem ser integralmente eliminados sem sofrer qualquer metabolização no trato digestivo animal (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006).

Fármacos apresentam propriedades físico-químicas persistentes, são lipofílicos, bioacumulativos e têm baixa pressão de vapor, facilitando a sua dispersão no meio ambiente (TORRES et al., 2012) e, por isto, têm sido detectados em diversas matrizes ambientais por meio de técnicas analíticas, as quais se tornaram mais sensíveis e mais abrangentes (ANKLEY et al., 2007), para a determinação de aproximadamente 100 fármacos em matrizes ambientais aquosas (VERLICCHI et al., 2010).

Contudo, sabe-se pouco sobre os possíveis riscos ecológicos de muitos destes compostos, o que tem resultado em um aumento substancial de pesquisas provando a importância do conhecimento do impacto de fármacos no ambiente (ANKLEY et al., 2007). A detecção de sua ocorrência em águas subterrâneas e superficiais ainda é limitada a alguns países. Dados do comportamento e dos efeitos dos fármacos em rios e lagos, incluindo sedimento, são escassos (LÓPEZ-SERNA et al., 2010; TORRES, 2012). Os baixos níveis de contaminação e a complexidade das matrizes ambientais exigem o uso de métodos com alta sensibilidade e seletividade para a análise de resíduos de estrógenos em corpos hídricos naturais (GINEBREDÁ et al., 2010; VALCÁRCEL et al., 2011).

Entretanto, a taxa de remoção dos fármacos em estações de tratamento de efluentes (ETEs) é dependente não somente do processo de tratamento aplicado, mas também de vários fatores, como a idade do lodo ativado, o tempo de retenção hidráulica e a temperatura dependendo da estação do ano (GROS; PETROVIC; BARCELÓ, 2007; LÓPEZ-SERNA et al., 2010; VERLICCHI et al., 2010).

Os hormônios 17β -estradiol e o estriol são encontrados em ambientes aquáticos e são considerados os principais hormônios produzidos no corpo humano, exercendo papel fundamental no controle do ciclo menstrual em conjunto com a progesterona e, sua presença em águas naturais é um forte indício da contaminação pelo aporte de esgoto doméstico (TORRES et al., 2012). O esteroide sintético, 17α -etinilestradiol, também é disposto em corpos d'água e efluentes (DINIZ et al., 2010) pois é introduzido continuamente no ambiente e suas propriedades bioativas e farmacêuticas podem colocar em risco a vida de organismos aquáticos e humanos (HERNANDO et al., 2006; BILA; DEZOTTI,

2007; FARRÉ et al., 2008; KUSTER et al., 2010; LÓPEZ-SERNA et al., 2010).

Embora muitas publicações reúnam dados sobre a ocorrência de resíduos de fármacos em ecossistemas aquáticos, poucas dizem respeito à ocorrência deles em ecossistemas terrestres. Em sedimentos, os poucos dados encontrados sobre resíduos de fármacos, dizem respeito à ocorrência de estrógenos e antibióticos. Dada sua baixa polaridade, em particular para estrógenos com K_{ow} (2,5–5) (BEAUSSE, 2004), a sorção em sedimentos é ligada ao processo de acumulação. Hormônios esteroides tipicamente reportados na literatura são o 17α -etinilestradiol, dietilstilbestrol e o acetato de dietilstilbestrol, os quais têm sido detectados na concentração de ng/kg (BEAUSSE, 2004).

Assim como muitos hormônios, devido à sua elevada lipofilicidade, os antibióticos também têm sido encontrados em sedimento, na concentração de $\mu\text{g}/\text{kg}$, como é caso da ofloxacina, clortetraciclina, flumequina ou oxitetraciclina (BEAUSSE, 2004; LEE; SARAFIN; PEART, 2007; MING et al., 2009).

Os efeitos e os meios de degradação dos fármacos lançados no ambiente dependem das propriedades físico-químicas dos compostos. A mobilidade dos compostos depende da sua solubilidade em água e do coeficiente de partição octanol-água (DÍAZ-CRUZ; ALDA; BARCELÓ, 2003). Por exemplo, as tetraciclina mostram maior sorção se comparadas a outros antibióticos e as sulfonamidas são, em geral, relativamente móveis (KEMPER, 2008), colaborando com o rastreamento destes compostos no ambiente. As tetraciclina têm sido encontradas em altas concentrações em matrizes de solo e de sedimento, indicando não somente características de forte sorção, mas também a tendência a acumular e persistir nessas matrizes (REGITANO; LEAL, 2010).

Processos muito complexos podem estar envolvidos no mecanismo de sorção dos fármacos em matrizes sólidas. Não somente a hidrofobicidade, mas também a troca catiônica, o preenchimento catiônico, a complexação superficial e as ligações de hidrogênio podem representar importantes meios para a retenção de fármacos em uma matriz sólida (KEMPER, 2008).

2.1 Hormônios no ambiente

Em uma avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas, São Paulo, alguns desses fármacos como estradiol, etinilestradiol e progesterona foram monitorados e frequentemente detectados em água superficial e potável (GHISELLI, 2006).

Os hormônios estrona e 17β -estradiol, foram detectados em águas superficiais da Áustria, Estados Unidos e China (HOHENBLUM et al., 2004; BENOTTI et al., 2009; JIANG et al., 2012). Há evidências de que os desreguladores endócrinos possam causar efeitos adversos em populações de animais expostos, contudo, as consequências na fauna exposta a esses químicos são indeterminadas (MASSARO, 2011). Segundo Bodzek e Dudziak (2006), foram encontrados os hormônios estrógenos, 17β -estradiol, estrona, e o estriol no ambiente após serem excretados. O aumento crescente das concentrações dos metabólitos destes compostos como o 17α -etinilestradiol, mestranol e o diestilbestrol, tem sido causado pela descarga de uma grande quantidade de medicamentos expirados (não utilizados) advindos de domicílios, resíduo de hospitais e indústrias farmacêuticas (PAIVA; SOUZA, HAANDEL, 2011).

Muitos efeitos de compostos desreguladores endócrinos em humanos e na fauna têm sido estudados. Um dos melhores exemplos documentados envolve a feminização de peixe macho exposto a efluentes municipais. Um trabalho pioneiro nesta área foi feito na União Europeia e recentemente a feminização de peixes tem sido descoberta em lugares impactados por efluentes em diversos países (ANKLEY et al., 2007).

2.2 Antibióticos no ambiente

Dentre os grupos dos fármacos terapêuticos, a atenção tem sido focada para os antibióticos, pois foi documentada a resistência de bactérias patógenas devido ao uso indiscriminado destes compostos (MING et al., 2009). As tetraciclina foram analisadas em sedimento, apesar da existência de poucos métodos analíticos para esta matriz ambiental (PENG et al., 2008). Com relação às metodologias de análise e quantificação de antibióticos de uso

humano e veterinário em amostras de sedimento, ainda há uma grande lacuna (MARTINEZ, 2009).

Publicações recentes sobre organismos representativos mostram valores de EC_{50} para a estreptomicina, flumequina ou oxitetraciclina, os quais podem ter efeitos prejudiciais ou muito tóxicos, como o exemplo da oxofloxacina para bactérias. Bioensaios desenvolvidos com invertebrados mostram que as sulfadimetoxinas ou oxitetraciclina possuem caráter tóxico, enquanto que a flumequina não apresenta tantos efeitos prejudiciais e tóxicos quanto a tilosina (HALLING-SORENSEN, 2000; KEMPER, 2008). Em consequência, baixas concentrações de antibióticos são suficientes para poderem alterar estruturas de comunidades (também comunidades bacterianas) e a cadeia alimentar (HERNANDO et al., 2006).

Alguns tipos de metodologias para tratamentos de efluentes contaminados por antibióticos vêm sendo estudadas, como é o caso do trabalho de Brito, Melo e Neto (2012), que propuseram um tratamento químico e biológico para efluente farmacêutico contendo ciprofloxacino utilizando processos de oxidação avançados.

3 Efeitos da contaminação por fármacos em organismos aquáticos

O efeito da “feminização” de peixes machos expostos aos efluentes de ETE é considerado um indicativo da exposição a estrógenos. Pesquisas têm sido realizadas para rastrear estrógenos “reais” e/ou químicos que imitam estrógenos (também chamados de xenoestrogênios). Representantes de ambos os grupos químicos estão presentes nos efluentes como, por exemplo, estrógenos naturais (estradiol e estrona) e sintéticos (etinilestradiol) (SUMPTER, 1998).

O 17α -etinilestradiol (EE2) é eliminado, principalmente, sob forma de conjugados, ao passo que outras transformações metabólicas também ocorrem, mas são menos relevantes. Este composto também é um exemplo claro de um composto hormonalmente ativo (e muito potente) que, seguramente, pode ter algum impacto no sistema endócrino de organismos recipientes não-alvo, como os peixes (SUMPTER, 2005). De acordo com Thorpe et al. (2003), o EE2 foi encontrado em alguns ambientes aquáticos que recebem efluentes

domésticos e é suficiente para induzir muitos dos efeitos relatados de feminização de peixes usados em testes de laboratório e dos que vivem em seu habitat natural.

Alguns estudos têm sido realizados utilizando o peixe “paulistinha” (*Danio rerio*) e foi observado que houve uma notável sensibilidade dos peixes para o EE2. A exposição crônica de “paulistinhas” machos jovens a concentrações muito baixas de EE2 ($1,5 \text{ ng L}^{-1}$) reverte o sexo (“*imposex*”) de machos em fêmeas fenotípicas (PAIVA; SOUZA, HAANDEL, 2011). A feminização induzida também tem sido demonstrada em machos jovens de paulistinha, quando expostos ao 17β -estradiol, na concentração de 100 ng L^{-1} , de 21 a 42 dias depois da fertilização, durante o período de diferenciação sexual (THORPE et al., 2003).

4 Metodologias de análise de fármacos

Para determinação de compostos farmacológicos em amostras ambientais os métodos mais utilizados de acordo com a literatura baseiam-se na extração em fase sólida (SPE) seguida por cromatografia líquida (CL) (TORRES et al., 2012). A extração em fase sólida (SPE) (LÓPEZ-SERNA et al., 2010; WANG et al., 2011; JONGH et al., 2012) apresenta uma grande variedade de fases extratoras, resultando em diferentes tipos de interações com os analitos favorecendo, desta forma, a seletividade analítica, possibilitando a automação das análises e o acoplamento em linha com técnicas cromatográficas (LANÇAS; QUEIROZ, 2005).

A aplicação da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) na análise de medicamentos justifica-se devido à inerente capacidade da técnica de separar os constituintes da amostra. Deste modo, procedimentos de CLAE são empregados na análise de amostras contendo vários fármacos concomitantemente, sendo possível separá-los e quantificá-los em uma única análise (WEINERT, 2008). Para a análise de estrógenos é utilizada, com frequência, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a espectrômetro de massas (MS) (RODRIGUEZ-MOZAZ; ALDA; BARCELÓ, 2004; LÓPEZ-SERNA et al., 2010; SODRÉ et al., 2010). A cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS) tem boa sensibilidade e precisão.

Para se realizar uma avaliação com segurança torna-se necessária a monitoração de uma ampla gama de compostos farmacêuticos. Este crescente número de amostras a serem analisadas em laboratórios levou à realização de estudos de monitoramento por meio do emprego de equipamentos totalmente automatizados para a realização das técnicas analíticas. Devido a isto, há um grande esforço no desenvolvimento de métodos alternativos para que as análises ambientais sejam mais rápidas, que tenham melhor relação custo-benefício e que sejam mais “sustentáveis” (LÓPEZ-SERNA et al., 2010). Ao longo dos últimos anos, houve um aumento no uso de equipamentos automáticos que integram a extração, purificação e a detecção. O equipamento SPE acoplado a LC-MS/MS foi utilizado para analisar hormônios e contaminantes emergentes em água (LÓPEZ-SERNA et al., 2010). Com respeito à análise de fármacos em ambiente aquoso, vários artigos foram publicados (FARRÉ et al., 2008; TRENHOLM; VANDERFORD; SNYDER, 2009; LÓPEZ-SERNA et al., 2010; DINH et al., 2011; PAIVA; SOUZA, HAANDEL, 2011). Como exemplo, Trenholm, Vanderford e Snyder (2009), utilizaram SPE “on-line” na análise de seis fármacos em água, enquanto que Dinh et al. (2011) relataram a aplicação de SPE “on-line” na análise de antibióticos macrolídeos.

No entanto, a utilização da cromatografia gasosa (GC-MS) não é a metodologia mais indicada, pois as amostras devem passar por mais uma etapa, a derivatização, a qual torna o procedimento mais caro e mais demorado (WANG et al., 2008). Contudo, alguns autores já relataram métodos analíticos para a detecção do etinilestradiol, β -estradiol e estrona por GC-EI-MS ou GC-NCI-MS após derivatização (KUCH; BALLSCHMITER; 2001).

5 Conclusão

De acordo com a revisão de literatura realizada, ainda existem poucos estudos no Brasil relatando a ocorrência de fármacos no ambiente e seus possíveis efeitos nos seres vivos, tendo sido a maioria deles realizados em países desenvolvidos. Os estudos dos efeitos destes fármacos em organismos são relacionados a alterações no sistema endócrino e reprodutor como é o caso da feminização de peixes (peixes machos adquirindo características de

REA – Revista de *estudos ambientais* (Online)
v.14, n. 4, p. 67-75, jul./dez. 2012

fêmeas). Faz-se necessário um aumento no volume de estudos destes compostos no ambiente brasileiro e, principalmente, uma avaliação dos efeitos sinérgicos destes compostos nos organismos que têm contato com as matrizes ambientais como água, solo e sedimento contaminados.

Para a análise destes fármacos, diversas metodologias analíticas são utilizadas, como análise por cromatografia líquida acoplada a detectores de arranjo de diodos, fluorescência e espectrometria de massas. A metodologia utilizando

cromatografia a gás é pouco usual, pois as amostras precisam passar pelo processo de derivatização para que sejam analisadas. A utilização de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de espectrometria de massas é altamente precisa e sensível, sendo uma das mais indicadas para análise de fármacos. Uma solução para um dos problemas causados pela descarga de desreguladores endócrinos no ambiente aquático é uma reformulação nos meios de tratamento tradicionais, como utilização da ozonização e por raios UV.

6 Pharmaceuticals in environment – a review

Abstract: *It is increasing the use of drugs worldwide. However, these compounds can have a big impact on the environment as they are discharged into waterways via wastewater without proper treatment. With this, drugs can also contaminate soil and sediment due to the fact that they are designed to present persistent properties, as is the case of antibiotics and hormones. These pollutants have been found in studies of surface water, groundwater, soil and sediment at very low concentrations, being able to cause changes in the endocrine system of many aquatic organisms as well as damage to human health. This study aimed to conduct a literature review on aspects related to the presence of pharmaceuticals in environment, effects caused by antibiotics and hormones in organisms and methods of detection in environmental samples. According to the literature review, it was concluded that it is necessary to increase the volume of studies of these compounds in the environment in Brazil and mainly an evaluation of synergistic effects of these compounds in organisms that have contact with the environmental matrices such as water, soil and sediment.*

Keywords: Antibiotics. Hormones. Organisms.;Water. Sediment.

7 Referências

AMÉRICO, J. H. P.; ISIQUE, W. D.; MINILLO, A.; CARVALHO, S. L.; TORRES, N. H. Fármacos em uma estação de tratamento de esgoto na região Centro-oeste do Brasil e os riscos aos recursos hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v.17, n.3, p.61-67, 2012.

ANKLEY, G. T.; BROOKS, B. W.; HUGGETT, D. B.; SUMPTER, J. P. Repeating History: pharmaceuticals in the environment. **Environmental Science & Technology**, Easton, v. 15, p. 8211-8217, 2007.

ARAUJO, K.; NEVES, M.; SÁ, M.; SILVA, L.; BRITO, N. Fármacos residuais: um problema de caráter ambiental. In: CONGRESSO DE PESQUISA E INOVAÇÃO DA REDE NORTE NORDESTE DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA, 5., 2010, Maceió, AL. **Anais...** Maceió: Instituto Federal de Alagoas, 2010.

BARCELÓ, D. Pharmaceutical-residue analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 26, n. 6, p. 454-455, 2007.

BEAUSSE, J. Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 23, p. 753-761, 2004.

BENOTTI, M. J.; TRENHOLM, R. A.; VANDERFORD, B. J.; HOLADY, J. C.; STANFORD, B. D.; SNYDER, S. A. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 43, n. 3, p. 597-603, 2009.

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

BODZEK, M.; DUDZIAK, M. Elimination of steroidal sex hormones by conventional water treatment and membrane processes. **Desalination**, Oxford, v. 198, p. 24-32, 2006.

BRITO, C. R. F.; MELO, I. P.; NETO, J. C. Tratabilidade química e biológica de efluente farmacêutico contendo ciprofloxacino. **Revista de**

REA – Revista de *estudos ambientais* (Online)
v.14, n. 4, p. 67-75, jul./dez. 2012

Estudos Ambientais (Online), Blumenau, v.14, n.3, p. 6-16, 2012.

CARVALHO, E.V.; FERREIRA, E.; MUCINI, L.; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, São Paulo, v. 22, n. 1-2, p.1-8, 2009.

CHRISTIAN, T.; SCHNEIDER, R. J.; FÄRBER, H. A.; SKUTLAREK, D.; MEYER, M. T.; GOLDBACH, H. E. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. **Acta Hydrochimica et Hydrobiologica**, Berlim, v.31, n.1, p.36-44, 2003.

DÍAZ-CRUZ, M. S.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 22, n. 6, p. 340-351, 2003.

DINH, Q. T.; ALLIOT, F.; MOREAU-GUIGON, E.; EURIN, J.; CHEVREUIL, M.; LABADIE, P. Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC-MS/MS. **Talanta**, London, v. 85, p. 1238-1245, 2011.

DINIZ, M. S.; MAURÍCIO, R.; PETROVIĆ, M.; ALDA, M. J. L.; AMARAL, L.; PERES, I.; BARCELÓ, D.; SANTANA, F. Assessing the estrogenic potency in a Portuguese wastewater treatment plant using an integrated approach. **Journal of Environmental Sciences**, Beijing, v. 22, n. 10, p. 1613-1622, 2010.

FARRÉ, M.; PÉREZ, S.; KANTIANI, L.; BARCELÓ, D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 27, n. 11, p. 991-1007, 2008.

FENT, K.; WESTON, A.A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 76, p. 122-159, 2006.

FLAHERTY, C. M.; DODSON, S. I. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. **Chemosphere**, Oxford, v. 61, p. 200-207, 2005.

GARCÍA-GALÁN, M. J.; DÍAZ-CRUZ, M. S.; BARCELÓ, D. Determination of 19 sulfonamides in environmental water samples by automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (SPE-LC-MS/MS). **Talanta**, London, v. 81, p. 355-366, 2010.

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**

peçoal (PFHP). 2006. 190 p. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

GINEBRED, A.; MUÑOZ, I.; ALDA, M. L.; BRIX, R.; LÓPEZ-DOVAL, J.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in river: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). **Environment International**, New York, v. 36, p. 153-162, 2010.

GROS, M.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). **Environmental Toxicology and Chemistry**, New York, v. 26, n. 8, p. 1553-1562, 2007.

GROS, M.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Tracing Pharmaceutical Residues of Different Therapeutic Classes in Environmental Waters by Using Liquid Chromatography/Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Automated Library Searching. **Analytical Chemistry**, Washington, DC, v. 81, p. 989-912, 2009.

HALLING-SØRENSEN, B. Algal toxicity of antibacterial agents in intensive farming. **Chemosphere**, Oxford, v. 40, p.731-739, 2000.

HARTMANN, S.; LACORN, M.; STEINHART, H. Natural occurrence of steroid hormones in food. **Food Chemistry**, Oxford, v. 62, n. 1, p. 7-20, 1998.

HERNANDO, M.D.; MEZCUA, M.; FERNÁNDEZ-ALBA, A.R.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**, London, v. 69, p. 334-342, 2006.

HOHENBLUM, P.; GANS, O.; MOCHE, W.; SCHARF, S.; LORBEER, G. Monitoring of selected estrogenic hormones and industrial chemicals in groundwaters and surface waters in Austria. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 333, n. 1-3, p. 185-193, 2004.

JELIĆ, A.; PETROVIĆ, M.; BARCELÓ, D. Multi-residue method for trace level determination of pharmaceuticals in solid samples using pressurized liquid extraction followed by liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry. **Talanta**, London, v. 80, p. 363-371, 2009.

JIANG, W.; YAN, Y.; MA, M.; WANG, D.; LUO, Q.; WANG, Z., SATYANARAYANAN. Assessment of source water contamination by estrogenic disrupting compounds in China. **Journal of Environmental Sciences**. Beijing, v.24, n.2, p.320-328, 2012.

REA – Revista de *estudos ambientais* (Online)
v.14, n. 4, p. 67-75, jul./dez. 2012

- JONGH, C.M.; KOOIJ, P.J.F.; VOOGT, P.; LAAK, T.L. Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. **Science of the Total Environment**, Netherlands, v. 427-428, p. 70–77, 2012.
- KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial. **Ecological Indicators**, Kiel, v.8, n.1, p.1-13, 2008.
- KUCH, H. M.; BALLSCHMITER, K. Determination of endocrine disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. **Environmental Science and Technology**, Easton, v. 35, n. 15, p. 3201-3206, 2001.
- KUMAR, K. A.; MOHAN, S. V.; SARMA, P. N. Sorptive removal of endocrine-disruptive compound (estriol, E3) from aqueous phase by batch and column studies: Kinetic and mechanistic evaluation. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 164, p. 820-828, 2009.
- KUSTER, M.; DÍAZ-CRUZ, S.; ROSSEL, M.; ALDA, M. L.; BARCELÓ, B. Fate of selected pesticides, estrogens, progesterones and volatile organic compounds during artificial aquifer recharge using surface waters. **Chemosphere**, Oxford, v. 79, p. 880-886, 2010.
- KÖCK-SCHULMEYER, M.; GINEBREDÁ, A.; POSTIGO, C.; LÓPEZ-SERNA, R.; PÉREZ, S.; BRIX, R.; LLORCA, M.; ALDA, M. L.; PETROVIĆ, M.; MUNNÉ, A.; TIRAPU, L.; BARCELÓ, D. Wastewater reuse in Mediterranean semi-arid areas: The impact of discharges of tertiary treated sewage on the load of polar micro pollutants in the Llobregat river (NE Spain). **Chemosphere**, Oxford, v. 82, p. 670-678, 2011.
- LANÇAS, F. M.; QUEIROZ, M. E. C. Análise de fármacos em material biológico: acoplamento microextração em fase sólida no tubo e cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, São Paulo, v.28, n.5, p. 880-886, 2005.
- LEE, H.-B.; SARAFIN, K.; PEART, T. E. Determination of β -blockers and β 2-agonists in sewage by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1148, p. 158–167, 2007.
- LÓPEZ-SERNA, R.; PÉREZ, S.; GINEBREDÁ, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste by online solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. **Talanta**, London, v. 83, p. 410-424, 2010.
- MARTINEZ, J.L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, 157, p. 2893–2902, 2009.
- MASSARO, F. C. **Estudos ecológicos e ecotoxicológicos de espécies nativas de Hydra (Cnidaria: Hydrozoa)**. 2011. 502 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.
- MING, C.T.; QIU-XIN, H.; YI-YI, Y.; XIAN-ZHI, P. Multiresidue Determination of Sulfonamides, Macrolides, Trimethoprim, and Chloramphenicol in Sewage Sludge and Sediment Using Ultrasonic Extraction Coupled with Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 37, p. 1119–1124, 2009.
- PAIVA, F. V.; SOUZA, HAANDEL, A. C. V. Identificação de compostos orgânicos e farmacêuticos em esgoto hospitalar utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. **Engenharia Sanitária Ambiental**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 37-44, 2011.
- PENG, X.; TAN, J.; TANG, C.; YU, I.; WANG, Z. Multiresidue determination of fluoroquinolone, sulfonamide, trimethoprim and chloramphenicol antibiotics in urban waters in China. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 27, p. 73–79, 2008.
- REGITANO, J. B.; LEAL, R. M. P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo (Impresso)**, Viçosa, v. 34, p. 601-616, 2010.
- RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; ALDA, M.J.L. DE; BARCELO, D. Picogram per liter level determination of estrogens in natural waters and waterworks by a fully automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry method. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 76, p. 6998-7006, 2004.
- SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 65, p. 725-759, 2006.
- SIRÉS, I.; BRILLAS, E. Remediation of water pollution caused by pharmaceutical residues based on electrochemical separation and degradation technologies: A review. **Environment International**, v. 40, p. 212–229, 2012.
- SODRÉ, F. F.; PESCARA, I. C.; MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Assessing selected estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Microchemical Journal**, New York, v. 96, p. 92-98, 2010.

REA – Revista de *estudos ambientais* (Online)
v.14, n. 4, p. 67-75, jul./dez. 2012

SUMPTER, J. P. Xenoendocrine disrupters – environmental impacts. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 102-103, p. 337-342, 1998.

SUMPTER, J. P. Endocrine disrupters in the aquatic environment: an overview. **Acta Hydrochimica et Hydrobiologica**, Weinheim, v. 33, n. 1, p. 9-16, 2005.

THORPE, K. L.; CUMMINGS, R. I.; HUTCHINSON, T. H.; SCHOLZE, M.; BRIGHTY, G.; SUMPTER, J. P.; TYLER, C. R. Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. **Environmental Science & Technology**, Easton, v. 37, p. 1142-1149, 2003.

TORRES, N.H.; ROMANHOLO FERREIRA, L.F.; AMERICO, J. H. P.; FREGUGLIA, R. M. O. ; MOURA-ANDRADE, G. C. R.; TORNISIELO, V. L. Analysis and occurrence of residues of the hormones estriol, 17alpha-ethinylestradiol and 17beta-estradiol in urban water supply by HPLC-DAD. **IOSRJEN Journal of Engineering**, v. 2, p. 984-989, 2012.

TRENHOLM, R.A.; VANDERFORD, B.J.; SNYDER, S.A. On-line solid phase extraction LC-MS/MS analysis of pharmaceutical indicators in water: a green alternative to conventional methods. **Talanta**, Londres, v. 79, p. 1425-1432, 2009.

VALCÁRCEL, Y.; ALONSO, S.G.; RODRÍGUEZ-GIL, J.L.; MAROTO, R.R.; GIL, A.; CATALÁ, M. Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/anti-inflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river - and drinking - water of

the Madrid Region in Spain. **Chemosphere**, Oxford, v. 2, p. 1062–1071, 2011.

VERLICCHI, P.; GALLETI, A.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. **Journal of Hydrology**, Amsterdam, v. 389, p. 416-428, 2010.

WANG, S.; HUANG, W.; FANG, G.; HE, J.; ZHANG, Y. On-line coupling of solid-phase extraction to high-performance liquid chromatography for determination of estrogens in environment. **Analytica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 606, p. 194-201, 2008.

WANG, C., SHI, H., ADAMS, C.D., GAMAGEDARA, S., STAYTON, I., TIMMONS, T., MA, Y. Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Water Research**, 45, 1818-1828, 2011.

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

8 Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem à FAPESP, CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.