

Avaliação da presença de Ciprofloxacino, Sulfametoxazol e Cafeína em água de esgoto de Foz do Iguaçu e Matelândia - PR

Evaluation of the presence of ciprofloxacin, sulfamethoxazole and caffeine in sewage water from Foz do Iguaçu and Matelândia – PR

DOI:10.34117/bjdv7n3-040

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Andressa Paulino Batista

Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário União das Américas
Uniamérica, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. das Cataratas, 1118 - Vila Yolanda, Foz do Iguaçu - PR, 85853-000

Gabrielle de Cassia Marchetti

Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário União das Américas
Uniamérica, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. das Cataratas, 1118 - Vila Yolanda, Foz do Iguaçu - PR, 85853-000

Sarah Lyssa Martins Reis

Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário União das Américas
Uniamérica, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. das Cataratas, 1118 - Vila Yolanda, Foz do Iguaçu - PR, 85853-000

Jéssica Assumpção

Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário União das Américas
Uniamérica, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. das Cataratas, 1118 - Vila Yolanda, Foz do Iguaçu - PR, 85853-000

Ismael Laurindo Costa Junior

Doutor em Química, professor adjunto da Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Medianeira, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. Brasil, 4232 - Independência, Medianeira - PR, 85884-000

Jean Colacite

Mestre em Análises Clínicas, coordenador do curso de Farmácia do Centro
Universitário União das Américas – Uniamérica, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil.
Endereço: Av. das Cataratas, 1118 - Vila Yolanda, Foz do Iguaçu - PR, 85853-000
E-mail: jeancolacite@gmail.com

RESUMO

Introdução: O descarte indevido de medicamentos é consequência de uma série de fatores, entre eles o fácil acesso a medicamentos, falta de fiscalização sanitária, leis fracas e falta de conhecimento da população sobre os riscos envolvendo os contaminantes ambientais contidos em formulas farmacêuticas. O sistema fraco de regulamentação e normas de orientação ao comércio e aos consumidores são insuficientes para minimizar os riscos e prejuízos decorrentes do descarte incorreto em lixo comum ou nas redes de esgotamento

sanitário, criando assim um problema ambiental decorrente dos contaminantes oriundos destes resíduos a falha no sistema. Objetivo: Por esses motivos o projeto apresentado teve como objetivo a análise de amostras de esgotos coletados na cidade de Foz do Iguaçu, e Matelândia, PR. para alertar sobre o uso descontrolado e o descarte incorreto de medicamentos em redes de esgotos domésticos discutindo sobre os danos e problemas que incidem devido à contaminação das águas e da biodiversidade aquática. Metodologia: As amostras foram analisadas por meio de cromatografia para verificar se havia resíduos dos fármacos ciprofloxacino, sulfametoxazol, cafeína. Resultados: Os resultados confirmaram presença de Ciprofloxacino, Sulfametoxazol e Cafeína em todas as amostras de água, sendo que a eminência maior de contaminação foi na amostra 1 com incidência maior de Ciprofloxacino. Conclusão: As concentrações encontradas para Ciprofloxacino variam entre 0,0046 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 0,0192 $\mu\text{g mL}^{-1}$, de Cafeína varia entre $<\text{LQ}$ e 0,0046 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Já para Sulfametoxazol as concentrações encontradas variam entre 0,05 $\mu\text{g mL}^{-1}$ até 0,084 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Palavras -chaves: análise de esgoto, medicamento, descarte, água.

ABSTRACT

Introduction: The improper disposal of medicines is a consequence of a number of factors, among them the easy access to medicines, lack of sanitary control, weak laws and lack of knowledge of the population about the risks involving the environmental contaminants contained in pharmaceutical formulas. The weak system of regulations and norms of orientation for the trade and consumers are insufficient to minimize the risks and damages resulting from the incorrect disposal in common garbage or in the sewage system, thus creating an environmental problem due to the contaminants originating from these residues and the failure of the system. Objective: For these reasons, the aim of this project was to analyze sewage samples collected in the cities of Foz do Iguaçu and Matelândia, PR, to warn about the uncontrolled use and incorrect disposal of drugs in domestic sewage systems, discussing the damage and problems that occur due to the contamination of water and aquatic biodiversity. Methodology: The samples were analyzed by chromatography to check for residues of the drugs ciprofloxacin, sulfamethoxazole, caffeine. Results: The results confirmed the presence of Ciprofloxacin, Sulfamethoxazole and Caffeine in all water samples, with the highest eminence of contamination being in sample 1 with the highest incidence of Ciprofloxacin. Conclusion: The concentrations found for Ciprofloxacin varied between 0.0046 $\mu\text{g mL}^{-1}$ and 0.0192 $\mu\text{g mL}^{-1}$, and for Caffeine between $<\text{LQ}$ and 0.0046 $\mu\text{g mL}^{-1}$. As for Sulfamethoxazole, the concentrations found varied between 0.05 $\mu\text{g mL}^{-1}$ and 0.084 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Keywords: wastewater analysis, medication, disposal, water.

1 INTRODUÇÃO

As evoluções tecnológicas no século passado levaram ao desenvolvimento das indústrias, proporcionando avanço na indústria farmacêutica e a síntese de novos compostos para diversas utilidades, a expansão no mercado, um arsenal de novos produtos e modificações importantes na utilização dos medicamentos de todo o mundo (MARGONATO et al., 2008). Com o crescimento do mercado farmacêutico surgiram

novos equipamentos, materiais e medicamentos fez com que os preços subissem e assim surgiu a impossibilidade do acesso universal aos recursos e tecnologia moderna disponíveis (Crozzara, 2001).

Nos dias de hoje os avanços da ciência na área da saúde e as pesquisas de novos tratamentos trouxeram benefícios incontestáveis à saúde da população, o que também proporcionou um aumento considerável na fabricação de novas fórmulas e na quantidade de medicamentos disponíveis para comercialização e consumo gerando competição de preços deixam assim mais fácil o acesso ao medicamento (PINTO et al., 2014)

Com isso a automedicação e a fácil aquisição de produtos usados para tratamento medico, acabaram por gerar nas residências as chamadas “farmácias caseiras”, das quais são muito comum nos lares de brasileiros, assim como no mundo todo, estas chamadas farmácias caseiras são geralmente formadas por formulas de fáceis acesso reservadas para as emergências obtendo medicamentos analgésico, antigripal, antitérmicos, pomadas para feridas e cortes entre outras formulas vendidas sem receita medica.(BUENO; WEBER; OLIVEIRA, 2009). O País apresenta alta prevalência de consumo de medicamentos e baixa adesão da população à prescrição, conforme a orientação dos serviços. Este problema é agravado pelo processo da automedicação, muito presente na dinâmica social do Brasil (LEITE; VIEIRA; WEBER,2008).

Uma expressiva quantidade de medicamentos tem sido utilizada de modo crescente no mundo, sendo cerca de 4.000 medicamentos empregados em 10.000 finalidades distintas (ARAUJO et al., 2010). A ANVISA estima que cerca de 30 mil toneladas de remédios são jogadas fora pelos consumidores a cada ano no Brasil (CARNEIRO, 2011)

O Brasil esta entre as dez nações nas quais se compram mais medicamentos no mundo, calcula-se que pelo menos 20% do que é adquirido é descartado de maneira incorreta na rede de esgotamento sanitário ou no lixo comum. (FALQUETO, 2012).

Uma das discussões mais atuais está relacionada ao descarte de medicamentos e seu impacto ambiental decorrente da contaminação do meio ambiente (ALVARENGA; NICOLETTI, 2010).

Ao acomodar incorretamente esses resíduos no meio ambiente ou jogá-los em aterros comuns ou despachá-los pela rede de esgoto, podem ocasionar contaminação do solo e lençóis freáticos (UEDA et al., 2009). Ademais, podem atingir a fauna e flora e novamente interferir no organismo humano de modo negativo provocando reação contrária à da sua formulação, (Carvalho et al, 2021).

O descarte no lixo doméstico causa problemas ambientais pois os aterros sanitários não conseguem eliminar resíduos de medicamentos que tenham sido jogados no lixo comum, os compostos químicos presentes nos medicamentos vão sendo absorvidos para os meios receptores do solo. Podendo ter um conjunto de efeitos lesivos em seres humanos ou animais que venham a entrar em contato com o solo contaminado (VAZ; FREITAS; CIRQUEIRA, 2011).

Os fármacos são criados para serem persistentes, preservando sua natureza química o suficiente para servir a sua finalidade terapêutica. Porém, cerca de 50% a 90% da dosagem do fármaco é eliminado de forma inalterada, chegando assim ao meio ambiente pois além do descarte incorreto, a contaminação pode ocorrer pela excreção humana e animal, excretado pela urina ou pelas fezes. (UEDA et al., 2009).

Estes compostos, uma vez no ambiente, podem comprometer a qualidade dos recursos hídricos, interferindo na biodiversidade e no equilíbrio de ecossistemas aquáticos (MASSARO, 2011).

Quando Essas substâncias químicas são expostas condições adversas de temperatura, umidade e luz tendem transformar-se em substâncias tóxicas, podendo afetar o equilíbrio do meio ambiente, interferindo nas e cadeias alimentares, como por exemplo, os antibióticos que, quando descartados inadequadamente, favorecem o surgimento de bactérias resistentes, e os hormônios utilizados para reposição ou presentes em anticoncepcionais que afetam o sistema reprodutivo de organismos aquáticos, provocando, por exemplo, a feminização de peixes machos (EICKHOFF; HEINECK; SEIXAS, 2009).

O progresso das técnicas analíticas, no que se refere principalmente à sensibilidade, tem permitido a detecção de resíduos nos ambientes aquáticos em concentrações cada vez mais baixas. Técnicas poderosas como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM), CLAE com detecção de fluorescência (CLAE-FL) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) (BACALONI et al., 2005; ZUCCATO et al., 2006; GONZÁLEZ; BARCELÓ; PETROVIC, 2007; VAICUNAS et al., 2013; ZHANG et al. 2013a; CARLSON et al., 2013), são usadas para detectar contaminantes no meio orgânico do ambiente.

Por esses motivos o projeto apresentado teve como objetivo a análise de amostras coletadas de esgoto na cidade de Foz do Iguaçu, e Matelândia, PR. para alertar sobre o uso descontrolado e o descarte incorreto de medicamentos em redes de esgotos

domésticos discutindo sobre os danos e problemas que incidem devido à contaminação das águas e da biodiversidade aquática.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 COLETA E PREPARO DAS AMOSTRAS

As amostras foram coletadas na Avenida Javier Koelbl, Avenida Pérola (Porto Meira) e Avenida Brasil (Centro) em Foz do Iguaçu-PR e no Rio em área Rural no município de Matelândia-PR. Foram coletadas 500ml em frascos de vidro âmbar pluma, preservados em refrigeração de 6°C á 10°C desde o momento da coleta até o início da análise no Laboratório de Química Geral, Inorgânica e Físico-Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) no Campus de Medianeira-PR.

Os 500 mL de amostra coletados foram previamente filtrados e reservados para o protocolo de extração.

2.2 REAGENTES, PADRÕES E SOLUÇÕES

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico: Acetonitrila (J.T.BAKER) Sulfato de magnésio (Aphatec), cloreto de sódio (Merck), água ultrapura (Milli-Q). Os padrões de ciprofloxacina (Sigma-Aldrich), cafeína (Sigma-Aldrich) e sulfametoxazol (Sigma-Aldrich) foram adquiridos com grau HPLC de pureza superior a 98,0 %. Foram preparados 10 mL de uma solução estoque de 100 µg mL⁻¹ dos analitos.

2.3 PROTOCOLO DE EXTRAÇÃO

A definição dos procedimentos para isolamento do analito foi baseada no método QuEChERS (ANASTASSIADES, 2003).

25 mL de amostra foram colocadas em tubos falcon com capacidade para 50 mL e adicionados 5 mL de acetonitrila. Na sequência, a mistura foi agitada em vórtex durante 1 min e foram acrescentados 6g de sulfato de magnésio, 2g de cloreto de sódio, com nova agitação por mais 1 min. Os frascos permaneceram em repouso por 10 min para que ocorresse a separação de fases. 4 mL do extrato superior de acetonitrila foi separado com auxílio de micropipeta, filtrado em filtro de seringa 0,22 µm (nylon, Chromafil) e reservado para a quantificação usando UHPLC – PDA/FL.

2.4 INSTRUMENTAÇÃO E CALIBRAÇÃO

As determinações ocorreram em cromatógrafo líquido (UHPLC) marca Dionex modelo “U3000” equipado com detector UV-VIS e por fluorescência (FL), coluna Thermo Fisher (C18, 3 μm , 150 mm), fluxo: 0,6 mL/min e fase: MeCN e KH_2PO_4 0,01 mol/ L (70:30)). A cafeína foi monitorada no detector Uv-Vis no comprimento de onda de 276 nm. O ciprofloxacino e o sulfametoxazol foram avaliados pelo detector de fluorescência nos comprimentos de 275 e 270 nm para excitação e 450 e 350 nm para a emissão, respectivamente.

A calibração ocorreu pelo método da adição de padrão em triplicatas, conforme tabela 1.

Tabela 1 – Níveis de fortificação do extrato

Volume de padrão 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (μL)	0	10	20	30	40
Volume de amostra (μL)	500	500	500	500	500

O extrato obtido pelo método QuEChERS foi separado em alíquotas de 500 μL e fortificadas com a solução de trabalho de 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com intuito de analisar os máximos de absorção da Cafeína, ciprofloxacino, sulfametoxazol e o efeito da fotólise direta dos mesmos, foram avaliadas as condutas dos espectros de absorção.

A Figura 1 Representa o cromatograma obtido na etapa de identificação dos analitos

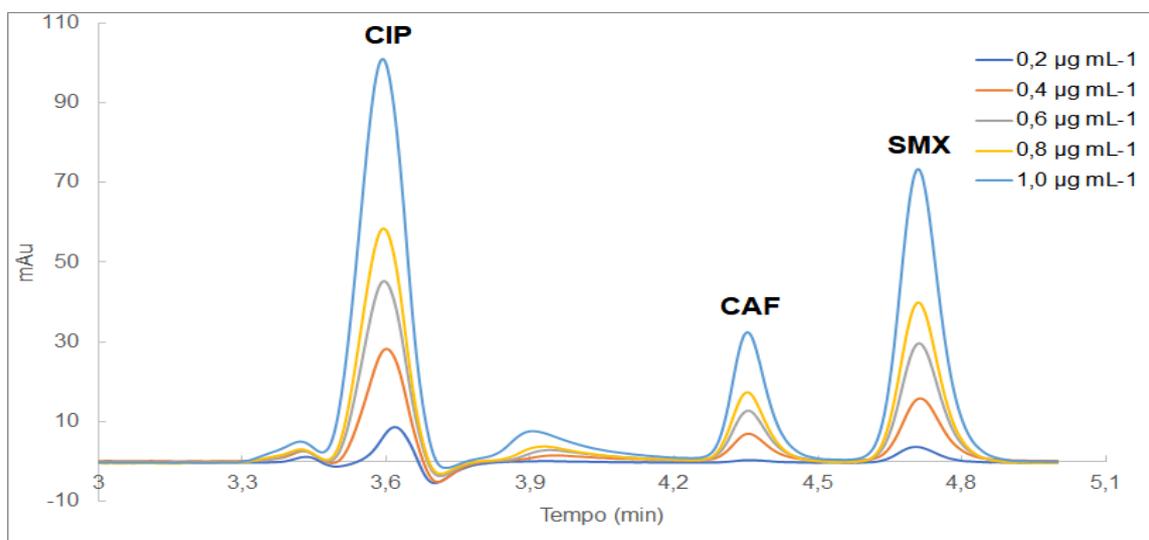


Figura 1 – Cromatograma curva calibração 0,2 a 1,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 270 nm.

De modo que na água de esgoto dispõe presença de variados resíduos foi aplicada a técnica da curva de calibração com finalidade de comparar os fármacos e posteriormente calibrar como um padrão para obter o resultado, é realizada uma regressão linear simples com finalidade de compreender exatamente qual será a presença naquela amostra.

O ciprofloxacino, cafeína e sulfametoxazol foram identificados nos tempos de 3,6; 4,3 e 4,8 min respectivamente. As concentrações foram calculadas por análise de regressão e corrigidas conformes fatores de diluição verificados na etapa de extração.

Na figura 2 são apresentados os cromatogramas característicos das amostras analisadas extraídos em 270 nm.

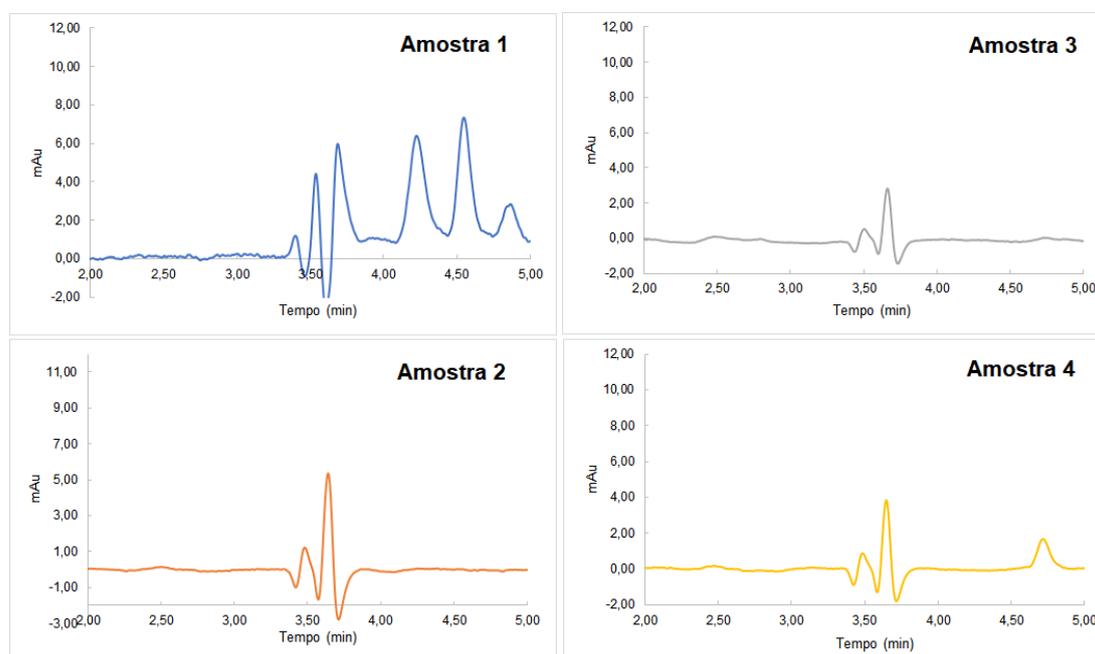


Figura 2 - Cromatogramas das amostras analisadas.

Tabela 2 – Resultado da desconstrução do fator de diluição aplicada.

Amostra	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	CIP	CAF	SMX
1	0,0192	<LQ	0,032
2	0,0106	0,002	0,084
3	0,0104	<LQ	0,05
4	0,0046	0,0046	0,028

Conforme os resultados apresentados na figura2 e tabela 2, houve presença de todos nas as amostras na curva de calibração, pois previamente os 25 ml de água foi transferido para os 5 ml do estrato e em seguida quantificado, posteriormente foi desconvertido da amostra original, resultando uma concentração menor da tabela, pois

diluiu quando o cálculo foi desconstruído apresentando Ciprofloxacino na amostra 1 e menor presença na amostra 4, a cafeína teve maior presença na amostra 4 e menor presença na amostra 1 e 2 já o Sulfametoxazol teve maior presença na amostra 2 e menos presença na amostra 4.

Em um estudo conduzido na Suíça, as concentrações de cafeína nos afluentes e efluentes das estações de tratamento de águas residuais, foram de 7-73 µg/L e de 0,03-9,5, µg/L, respectivamente, demonstrando uma eliminação eficiente da cafeína de 81-99%, devido a ação de microrganismos (BUERGE et al., 2003 apud SOARES & FONSECA, 2004).

A detecção da cafeína na água de 15 capitais brasileiras (JARDIM & CANELA, 2012) evidencia que esta substância é um contaminante emergente onipresente, sendo que seu uso como indicador poluente poderá até mesmo permitir o monitoramento de outros contaminantes de origem similar, tais como fármacos, produtos de higiene pessoal e hormônios em amostras ambientais (MARTINE, E. et al. 2015).

A partir da tabela 2, observa-se que houve presença de ciprofloxacino em todas as 4 amostras analisadas, sendo a amostra 1 com maior pico.

Numa análise mais detalhada, pesquisadores detectaram antibióticos, como tetraciclina (oxitetraciclina, tetraciclina e clorotetraciclina), sulfonamidas (sulfadimetoxina, sulfametazina, e sulfametoxazol), macrolídeos (roxitromicina, claritromicina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina), lincomicina, trimetoprim e tilosina, em amostras de águas superficiais nos Estados Unidos (KOLPIN, D. W. et al. 2002).

E o fármaco sulfametoxazol foi identificado em todas as amostras, entretanto em quantidades abaixo do que em comparação com a quantificação de ciprofloxacino, como mostra a tabela 2.

Sacher et al. (2001, p. 199 a 210) reportaram a ocorrência de sulfametoxazol em amostras de águas de subsolo na Alemanha. Roxitrocina, trimetoprim e sulfametoxazol foram detectados em concentrações na faixa de µg/L em efluentes de ETE e águas superficiais na Alemanha por. Hartig et al. (1999, p. 163 a 173) detectaram antibióticos sulfonamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol) em águas superficiais e efluentes de ETE na Alemanha.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se com esse trabalho que há presença de Ciprofloxacino, Sulfametoxazol e Cafeína em todas as amostras de água, havendo variação das concentrações de acordo com os medicamentos testados e as amostras. Diante dos fatos acredita-se que o monitoramento das águas é de extrema necessidade, uma vez que há riscos para a saúde da população e o meio ambiente, e que apesar de ser considerado pouco tóxico requer uma atenção por parte dos órgãos públicos. Estes resultados também sugerem que a população realiza o descarte de forma inadequado de seus medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, Tatiane de Oliveira Silva et al. **Descarte de medicamentos: uma análise da prática no Programa Saúde da Família.** *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 19, n. 7, p.2157-2166, jul. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014197.09142013>.
- ALVARENGA, L. S. V.; NICOLETTI, M. A. **Descarte doméstico de medicamentos e algumas considerações sobre o impacto ambiental decorrente.** *Revista Saúde*, 2010.
- ANASTASSIADES, M., LEHOTAY, S. J., STAJNBAHER, D., SCHENCK, F. J. **Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce.** *JAOAC. Int Germany*, v. 86, n. 2, p. 412-431, 2003.
- 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.
- BACALONI, A.; CAVALIERE, C.; FABERI, A.; FOGLIA, P.; SAMPERI, R.; LAGANA, A. **Determination of isoflavones and coumestrol in river water and domestic wastewater sewage treatment plants.** *Analytica Chimica Acta*, v. 531, n. 2, p. 229-237, 2005.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no Meio Ambiente.** *Quim. Nova* Vol. 26, No. 4. 2003. Disponível em <http://submission.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2003/vol26n4/14.pdf> > Acesso em 06.12.2019
- BISOGNIN, R.; WOLFF, D.; CARIMISSI, E. **Revisão sobre Fármacos no Meio Ambiente.** *Revista DAE*. núm. 210. vol. 66. Jun, 2018. Disponível em http://revistadae.com.br/artigos/artigo_edicao_210_n_1710.pdf > Acesso em 05.12.2019.
- CARLSON, J. C.; ANDERSON, J. C.; LOW, J. E.; CARDINAL, P.; MacKENZIE, S. D.; BEATTIE, S. R.; CHALLIS, J. K.; BENNETT, R. J.; MERONEK, S. S.; WILKS, R. P. A.; BUHAY, W. M.; WONG, C. S.; HANSON, M. L. **Presence and hazards of nutrients and emerging organic micropollutants from sewage lagoon discharges into Dead Horse Creek, Manitoba, Canada.** *Science of the Total Environment*, v. 445/446, n. 15, p. 64-78, 2013.
- CARNEIRO, F. **Descartar medicamentos vencidos ainda é problema.** São Paulo: Universidade Metodista de São Paulo. Disponível em:<<http://www.metodista.br/rroonline/rjournal/2011/ed.970/descartarmedicamentos-vencidos-ainda-e-problema>>.Acesso em: 05 dezembro. 2019.
- CARVALHO, E. A. R.; DIAS, P. A. S.; BARBOSA, A, P, R.; SILVA, B. F.; SANTANA, B. F.; IVO, M. J.; DURÃES, M. C. O.; BATISTA, R. N. **Descarte de resíduos de medicamentos: consciência ambiental na cidade de Catalão/GO.** *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.2, p. 12704-12714 feb. 2021.

CROZARA, M.A. **Estudo do consumo de medicamentos em hospital particular**. São Paulo, 2001. 133 p. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo].

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L.J. (2009). **Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 90, n. 1, p. 64-68.

GONZÁLEZ, S.; BARCELÓ, D.; PETROVIC, M. **Advanced liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) methods applied to wastewater removal and the fate of surfactants in the environment**. Trends in Analytical Chemistry, v. 26, n. 2, p. 116-124, 2007.

HARTIG, C.; STORM, T.; JEKEL, M.; J. **Detection and identification of sulphonamide drugs in municipal waste water by liquid chromatography coupled with electrospray ionisation tandem mass spectrometry**. Chromatogr., A 1999, 854, 163. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10497937> > Acesso em 06.12.2019.

KOLPIN, D. W.; FURLOG, E. T.; MEYER, M. T.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B. **Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance**. Buxton, H. T.; Environ. Sci. Technol. 2002, 36, 1202. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944670> > Acesso em 06.12.2019.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. **Estudo de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e na América Latina**. Ciên. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 13, supl., p. 793-802, abr. 2008.

MARGONATO, F.B, THOMSON, Z, PAOLIELLO, M.M.B. **Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil**. Cadernos de saúde pública. Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 333-341, fev, 2008.

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.

MARTINI, E.; BARBOZA, M. L. D. ; DEPIN, M. H.; ALQUINI, F.; OENNING, A. F. P. **Revisão de Literatura sobre a Presença de Etinilestradiol e Cafeína na água potável e seus efeitos sobre o organismo Humano**. Novos Saberes. v.2, n.1, p-58-69, 2015. Disponível em < <http://app.catolicasc.org.br/ojs/index.php/NovosSaberes/article/view/22/26> >

MENDES, A. ; MARTA, J. ; FERNANDES, J. ; MAZZEO, L.; UEDA, S.; NETO, L. M. R. **Descarte Consciente de Antimicrobianos: Estudo Piloto**. III Simpósio de Assistência Farmacêutica. 2015. Disponível em < http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF012_15.pdf > Acesso em 05.12.2019.

PINTO, Gláucia Maria Ferreira et al . **Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil**. Eng. Sanit. Ambient., Rio de Janeiro , v. 19, n. 3, p. 219-224, Sept. 2014 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141341522014000300219&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Dec. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-41522014019000000472>.

PORTELA, G. **Fio Cruz no Ar: Riscos do Consumo de Antibióticos sem Receita Médica.** 2019. Disponível em < <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-no-ar-riscos-do-consumo-de-antibioticos-sem-receita-medica> > Acesso em 05.12.2019.

RAMOS, HAYSSA MORAES PINTEL et al . **Descarte de medicamentos: uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais.** *Ambient. soc.*, São Paulo , v. 20, n. 4, p. 145-168, Dec. 2017 .Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2017000400145&lng=en&nrm=iso>.access on 01 Dec. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4422asoc0295r1v2042017>.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. *Farmacologia*, 6^a edição. Rio de Janeiro, 2007.

SIEGENER, R. & CHEN, R.F. Caffeine in Boston Harbor seawater. *Marine Pollution Bulletin*, 2002, 44:383-387.

SACHER F1, LANGE FT, BRAUCH HJ, BLANKENHORN I. **Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany.** *J Chromatogr A*. 2001 Dec 14;938(1-2):199-210. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771839> > Acesso em 06.12.2019.

SILVA, M.C.F. **Desenvolvimento de um Nanosensor para monitorizar a ciprofloxacina em águas Superficiais.** ISEP. 2009. Disponível em < https://recipp.ipp.pt/bitstream/10400.22/2565/1/DM_MarciaSilva_2009_MEQ.pdf > Acesso em 05.12.2019.

TUBBS; FREIRE; YOSHINAGA. **Utilização da Cafeína como indicador de contaminação das águas subterrâneas por esgotos domésticos no bairro de piranema – municípios de Seropédica e Itaguaí /RJ.** *Revista Águas Subterrâneas*. 2004. Disponível em < <https://aguassubterraneas.abas.org/asubterraneas/article/view/23660> > Acesso 05.12.2019.

UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. (2009). **Impacto Ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema.** *Revista Ciências do Ambiente (on-line)*, v. 5, n. 1. Disponível em: . Acesso em: 13 nov. 2011.

VAICUNAS, R.; INANDAR, S.; SUDARSHAN, D.; AGA, D. S.; ZIMMERMAN, L.; SIMS, J. T. **Statewide survey of hormones and antibiotics in surface waters of Delaware.** *Journal of the American Water Resources Association*, v. 49, n. 2, p. 463-474, 2013.

ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; FANELLI, R.; REITANO, G.; BAGNATI, R.; CHIABRANDO, C.; POMATI, F.; ROSSETTI, C.; CALAMARI, D. **Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control.** *Environmental Science and Pollution Research*, v. 13, n. 1, p. 15-21, 2006.

ZHANG, Y.; DEL VECCHIO, R.; BLOUGH, N. V. **Investigating the mechanism of hydrogen peroxide photoproduction by humic substances.** *Environmental Science and Technology*, v. 46, n. 21, p. 11836-11843, 2013.