

VI-232 - PRESENÇA DE FÁRMACOS ORIUNDOS DO DEPÓSITO DE RESÍDUO HOSPITALAR DE CURITIBA: ÁGUAS SUPERFICIAIS E SUBTERRÂNEAS

Margarete Casagrande Lass Erbe⁽¹⁾

Engenheira Química pela Universidade Federal do Paraná. Mestre em Tecnologia pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Doutora em Geologia Ambiental pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Coordenadora do Mestrado Profissional em Meio Ambiente Urbano e Industrial (PPGMAUI/UFPR/SENAI/Universidade de Stuttgart).

André Virmond Lima Bittencourt⁽²⁾

Doutor em Geologia Geral e de Aplicação pela Universidade de São Paulo (USP) e Professor Doutor Sênior da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Traugott Scheytt⁽³⁾

Doutor em Geologia e Hidrogeologia pela Universidade Técnica de Berlim (TU Berlim), Alemanha.

Beate Müller⁽⁴⁾

Doutora em Hidrogeologia pela Universidade Técnica de Berlim (TU Berlim), Alemanha.

Endereço⁽¹⁾: Rua Jacob Bertinato, 65 - Tarumã - Curitiba - PR - CEP: 82530-320 - Brasil - Tel: +55 (41) 3361-3588 - e-mail: margarete.erbe@gmail.com

RESUMO

Componentes ativos e metabólitos de fármacos e de produtos de higiene pessoal (MPHPs) e outros produtos adequados para o combate às doenças, após o uso, são disponibilizados ao meio ambiente.

Diferentemente de pesticidas e de outros produtos químicos industriais os fármacos descartados apresentam um aspecto relevante: as exposições se caracterizam de natureza crônica devido a sua contínua introdução ao meio, aonde quer que viva ou visite a espécie humana. Salienta-se também a incorporação de medicamentos ao meio ambiente pela prática de descarte das sobras dos medicamentos: por estarem com a data de validade vencida ou pela dosagem especificada e não utilizada.

As empresas de saneamento necessitam empregar técnicas de tratamento de forma intensiva e com processamento de multi-estágio nas estações de tratamento de efluentes (ETEs), as quais ainda não garantem a eliminação total dos medicamentos. Os fármacos que não são removidos neste tratamento acabam descarregados juntamente com os efluentes tratados, chegando a rios, lagos, águas subterrâneas e águas para consumo. A exposição é intensificada quando as águas residuais não têm como destino as ETEs e são lançadas diretamente nos corpos hídricos receptores.

Este estudo verificou a persistência de medicamentos reguladores de lipídios (ácido Clofibríco) e de anticonvulsionantes e sedativos (Carbamazepina e Primidona) como indicadores da procedência da contaminação em dois pontos de águas superficiais e dois pontos de águas subterrâneas do entorno de um depósito de resíduo hospitalar, situado em Curitiba/PR.

Para a análise dos materiais persistentes em água foi aplicado o método analítico de multi-resíduos baseado no alto desempenho de separação por cromatografia líquida, com detecção de ionização por espectrometria de massa.

Foi constatado que após cinco anos desativado, o depósito de resíduo hospitalar continua gerando percolados de difícil degradabilidade.

Sugere-se que sejam regulamentadas ações para descarte e pesquisa de fármacos no meio ambiente.

PALAVRAS-CHAVE: Persistência de Fármacos, Resíduos Hospitalar, Água subterrânea, Tratamento de Efluentes.

INTRODUÇÃO

Ainda não há um completo entendimento dos riscos que os componentes ativos e metabólitos de medicamentos e de produtos de higiene pessoal (MPHPs) como analgésicos, antiinflamatórios, anticoncepcionais, antibióticos e outros produtos adequados para o combate às doenças possam acarretar quando, após o uso, são disponibilizados ao meio ambiente. Os montantes registrados em pesquisas recentes em águas superficiais e

subterrâneas, do ponto de vista toxicológico, não são prejudiciais aos seres humanos, mas há a preocupação quanto ao risco da interação entre estas diferentes substâncias. Os medicamentos, uma vez administrados, seja de forma intravenosa ou oral, estão sujeitos ao metabolismo do paciente e pode ser excretado de forma inalterada ou na forma de metabólitos ao meio ambiente (água, solo,...), podendo sofrer transformações posteriores. Muitos destes compostos sobrevivem à biodegradação e se descarregam nas águas receptoras.

De acordo com Córdoba & Rodriguez (2004) é surpreendente que não se tenha tido em conta o potencial contaminante dos MPHs. Seus efeitos e de seus metabólitos no meio ambiente, especialmente para os organismos aquáticos, difere principalmente dos pesticidas e de outros produtos químicos industriais em um aspecto relevante: as exposições se caracterizam de natureza crônica devido a sua contínua introdução ao meio, aonde quer que viva ou visite a espécie humana.

Devido às suas propriedades químicas, os medicamentos podem ser considerados contaminantes ambientais. Após o consumo, vão das águas residuais municipais às águas superficiais e subterrâneas (DVGW, 2011).

Foi verificada a persistência da Carbamazepina, do ácido Clofíbrico e da Primidona como indicadores da procedência da contaminação das águas do entorno de um depósito de resíduo hospitalar e a presença de medicamentos em águas superficiais e subterrâneas da área do entorno do depósito, situado em Curitiba/PR.

Uma vez que são componentes de difícil degradabilidade no meio, sua constatação nas águas possibilita identificar a movimentação da pluma de contaminação até o rio e lago próximos ao depósito, assegurando a origem dos contaminantes.

De 1988 a 2005 foram depositadas 62.000 toneladas de resíduos de serviço de saúde no depósito, com uma média de 315t/mês (BIOLÓGICA, 2006).

PRESENÇA DE FÁRMACOS EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E SUBTERRÂNEAS

A incorporação de medicamentos ao meio ambiente está em função da quantidade produzida, da frequência e quantidade de sua ingestão. As duas principais fontes vêm de aplicações no corpo humano e veterinário.

Influencia diretamente na sua persistência: o tipo de padrão de excreção do composto original, a natureza e perigo de seus metabólitos, a afinidade do medicamento a ser absorvido por sólidos e a capacidade de transformação metabólica dos microorganismos do meio ambiente ou dos microorganismos utilizados no tratamento de águas residuais. A presença e a concentração destes fármacos no ambiente dependem muito do volume de produção e padrões de consumo (CÓRDOBA & RODRIGUEZ, 2004). Salienta-se também a incorporação de medicamentos ao meio ambiente pela prática de descarte das sobras dos medicamentos: por estarem com a data de validade vencida ou pela dosagem especificada e não utilizada.

A pesquisa efetuada por Heberer em 2002 sinalizou o risco potencial de estar contaminada a água potável por compostos orgânicos polares. Em áreas urbanas, onde ocorre alta descarga de esgotos municipais e a captação é feita através de águas subterrâneas, o risco estava presente. Indicou ainda que alguns Compostos Farmacologicamente Ativos (CFAs) não são completamente eliminados nas Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) municipal e são descarregados como contaminantes em águas receptoras.

As ETEs recebem efluentes procedentes de usos domésticos, municipais, e industriais (incluindo as indústrias farmacêuticas). Os fármacos que não são removidos por este tratamento acabam descarregados juntamente com os efluentes tratados, chegando a rios, lagos, águas subterrâneas e águas para consumo. Ao serem removidos nas ETEs, estes compostos são transferidos para os lodos, podendo contaminar o solo e, através de seus lixiviados, seguir para as águas superficiais, ou pela infiltração, comprometem a qualidade das águas subterrâneas (FENT *et al.*, 2006).

Em função da fonte de captação da água para a dessedentação e para atender as rigorosas exigências legais, as empresas de saneamento necessitam empregar técnicas diferentes para a sua depuração. Dependendo da característica da fonte de captação é necessário um tratamento de forma intensiva e com técnicas de processamento de multi-estágio, as quais ainda não garantem a eliminação total dos medicamentos (HEBERER, 2002).

A figura 1 apresenta as interações e possibilidade da presença de MHPs na forma inalterada ou na forma de metabolitos em vários tipos de águas, indicando suas origens e destinos.

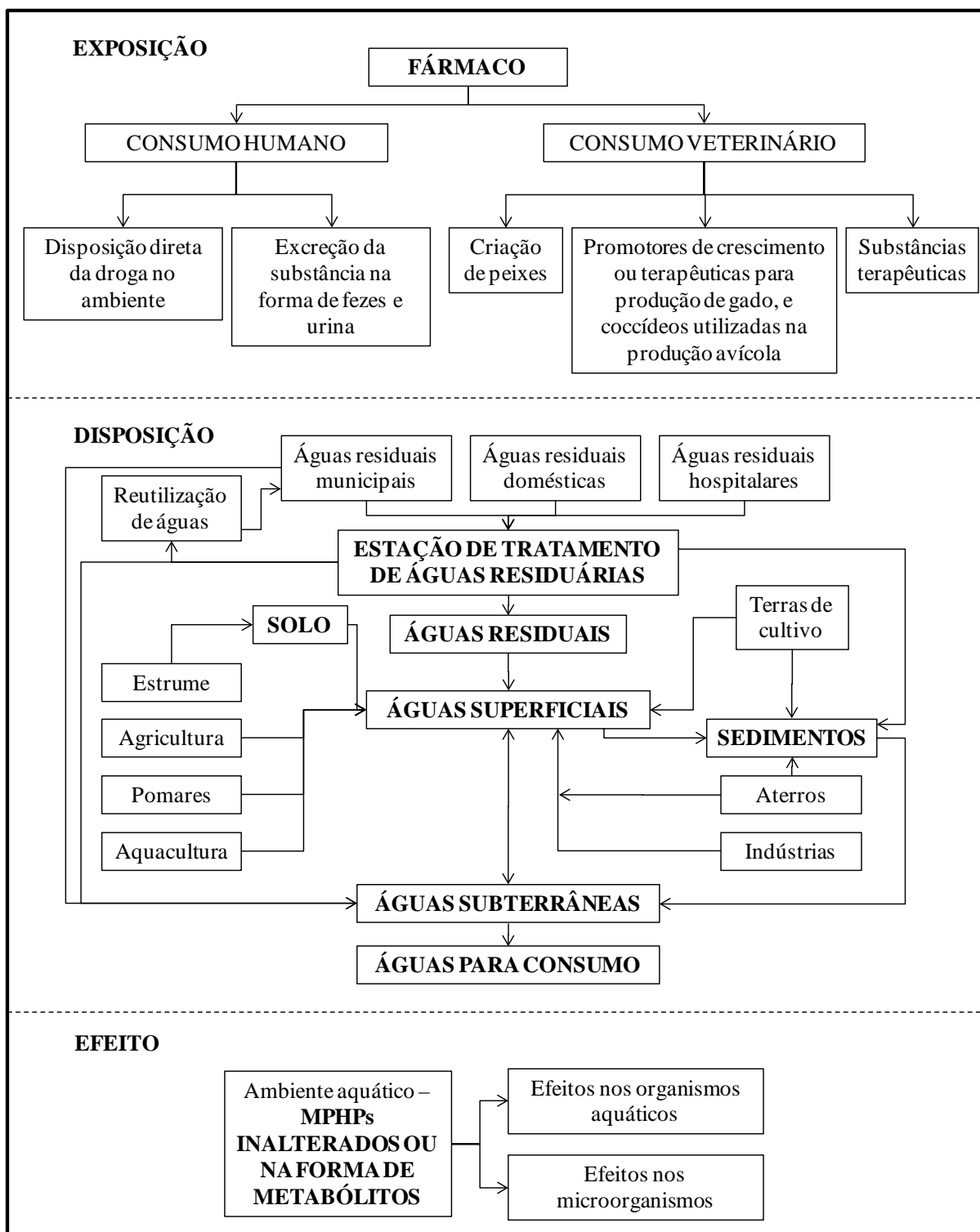


Figura 1: Rotas de exposição de fármacos no ambiente (adaptado de PONEZI *et al.*, 2007 e ROQUE, 2009).

Verifica-se que a exposição ocorre pelo consumo de fármacos para tratamento de humanos e uso veterinário. Por meio das excretas ocorre a disposição dos medicamentos nas águas residuais que seguem às ETEs. A persistência dos medicamentos, sua difícil degradabilidade e ineficiência dos tratamentos adotados levam ao acúmulo destes materiais em águas superficiais, subterrâneas, podendo chegar às águas de consumo, inalterados ou na forma de metabólitos. Salienta-se que a exposição é intensificada quando as águas residuais não têm como destino as ETEs e são lançadas diretamente nos corpos hídricos receptores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi pesquisada a presença de fármacos em águas superficiais e subterrâneas. Os ensaios foram realizados na Universidade Técnica de Berlim, Departamento de Hidrogeologia, sob a orientação do Dr. Traugott Scheytt (*Technische Universität Berlin - Geochemisches Gemeinschaftslabor*) e co-orientação da Geóloga Beate Müller, *Fachgebiet Hydrogeologie*.

A tabela 1 mostra o tipo de aplicação dos fármacos pesquisados, seus componentes ativos e o limite de detecção para os compostos: ácido Clofíbrico ($C_{10}H_{11}ClO_3$), Carbamazepina ($C_{15}H_{12}N_2O$) e Primidona ($C_{12}H_{14}N_2O_2$). A figura 2 apresenta suas fórmulas estruturais.

Tabela 1: Aplicação de medicamentos e limites de detecção (GÖTTINGEN, 2010).

APLICAÇÃO	COMPONENTE ATIVO	LD ⁽¹⁾ ÁGUA RESIDUÁRIA [ng/l]	LD ⁽¹⁾ ÁGUA SUPERFICIAL [ng/l]
Regulador de Lipídios	ÁCIDO CLOFÍBRICO	15	3,4
Anticonvulsionante e sedativo	CARBAMAZEPINA	8,8	2,2
	PRIMIDONA	13	2,7

(1) Limites de detecção.

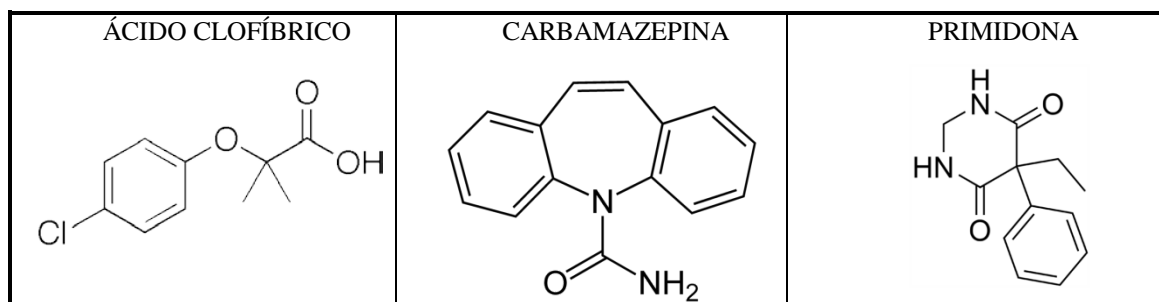


Figura 2: Fórmula estrutural do ácido Clofíbrico, Carbamazepina e Primidona (NLM, 2010).

CARACTERÍSTICAS DO LOCAL AMOSTRADO

Foram pesquisados dois pontos em águas superficiais e dois pontos em águas subterrâneas, situados na área de interesse do depósito de resíduo hospitalar de Curitiba.

As águas superficiais foram analisadas no ponto lagoa e córrego, que ficam a Leste e a Oeste do depósito. Para avaliar a persistência de fármacos nas águas subterrâneas foram coletadas amostras dos poços de monitoramento PM12 e PM14 (Figura 3).

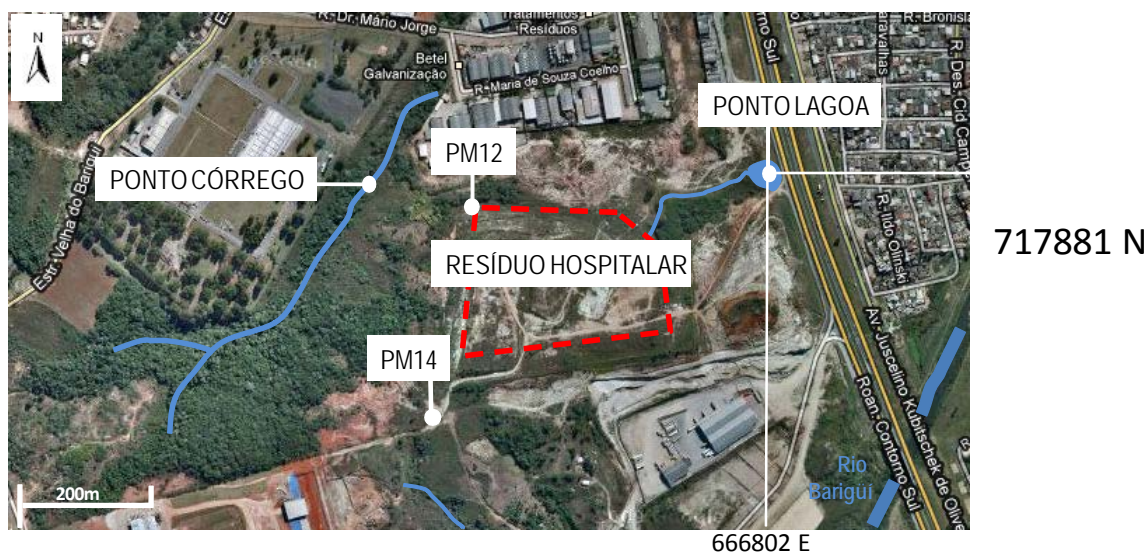


Figura 3: Localização dos pontos de amostragem para a avaliação da persistência de fármacos
(GOOGLE, 2011).

O poço PM12 está situado na altitude de 908m, nas coordenadas 666306 E e 7177864 N e nível de água a 904m. O poço PM14 está situado na altitude de 923m, nas coordenadas 666278 E e 7177507 N e nível de água a 918m.

ANÁLISE DOS MPHPs EM ÁGUAS SITUADAS NA ÁREA DE INTERESSE DA VALA SÉPTICA DE CURITIBA

Para a análise dos fármacos selecionados foi aplicado o método analítico de multi-resíduos (NÖDLER *et al.*, 2010) baseado no alto desempenho de separação por cromatografia líquida, com detecção de ionização por espectrometria de massa (HPLC/MS-MS). Este método permite uma análise simultânea de 46 compostos básicos, neutros e ácidos ($\log K_{ow} < 0-5,9$). A extração simultânea em fase sólida (SPE) de todos os analitos, seguido por separação simultânea e detecção por HPLC/MS-MS com ionização por spray na polarização positiva e negativa dentro do mesmo cromatograma é a principal característica deste método.

As amostras de água, identificadas como PM14, PM12, LAGOA e RIO foram separadamente filtradas a vácuo em filtro de acetato de celulose 0,45 μ m. O filtro garante que apenas as substâncias dissolvidas realmente possam ser quantificadas.

Em cada amostra, contendo 250mL de água a ser analisada, foi adicionado 0,1mL de solução padrão interno 2000ng/L, preparando-as para a extração da fase sólida.

Para a extração em fase sólida e determinação dos MPHPs foi utilizado o cartucho de extração - OASIS hidrofílico-lipofílico equilíbrio SPE (Cartucho Tipo 5cc, 200mg), fabricado por Waters Corporation. O condicionamento da coluna foi realizada com 5mL de metanol e equilibrado com 10mL de água pura. A vazão da amostra de água através da coluna foi de cerca de 10mL/min. Como meio para a extração do eluato foram realizadas três lavagens com 3mL de metanol e 5 mL de acetonitrila, que foram recolhidas separadamente. Até o processamento do eluato, os cartuchos devidamente identificados foram mantidos fora da incidência de luz e à temperatura de 10°C. Através de um fluxo de nitrogênio ocorreu a remoção do solvente e o resíduo resultante foi dissolvido novamente com metanol puro. Esta técnica possibilita uma maior concentração das substâncias a serem detectadas. A análise foi realizada utilizando o Espectrômetro de Massa de Cromatografia Líquida HPLC/MS-MS. O limite de detecção para as águas subterrâneas é de 10 a 50ng/L. Para as águas de superfície o limite de detecção é de 10 a 20ng/L.

RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DOS MPHPS EM ÁGUAS SITUADAS NA ÁREA DE INTERESSE DA VALA SÉPTICA DE CURITIBA

Foi verificada a persistência da Carbamazepina, do ácido Clofíbrico e da Primidona como indicadores da procedência da contaminação das águas do entorno da vala (Tabela 2).

Tabela 2: Presença de fármacos em águas subterrâneas e superficiais.

PARÂMETROS (ng/L)	PM 12	PM 14	PONTO CÓRREGO	PONTO LAGOA
CARBAMAZEPINA	> 20	> 300	traços	> 25
ÁCIDO CLOFÍBRICO	> 20	> 50	ND	ND
PRIMIDONA	ND	traços	ND	ND
PARAXANTHINE	traços	ND	ND	traços
CAFEÍNA	traços	ND	> 25	traços
PHENAZONE	traços	> 150	ND	traços
LOPAMIDOL	ND	> 50	ND	traços
DIAZEPAM	ND	> 20	ND	ND
IBUPROFEN	ND	> 100	ND	ND
DICLOFENAC	ND	> 200	ND	ND
ATRAZINA	ND	ND	> 40	> 20
DESETHYL ATRAZINA	ND	ND	traços	> 20
DESIISOPROPYL ATRAZINA	ND	ND	ND	traços
1H-BENZOTRIAZOLE	ND	traços	traços	traços
TOLYLYTRIAZOLE	ND	ND	ND	traços

A análise do eluato oriundo da extração da fase sólida foi efetuada no Departamento de Geociências Aplicadas do Centro de Geociências da Universidade de *Göttingen*/Alemanha e possibilitou avaliar nos quatro pontos amostrados a presença de demais medicamentos e agrotóxicos: Paraxanthine, Cafeína, Phenazone, Lopamidol, Diazepam, Ibuprofen, Diclofenac, Atrazina, Desethylatrazina, Desisopropylatrazina, 1H-Benzotriazole e Tolylytriazole.

A presença dos MPHs em águas subterrâneas dos poços de monitoramento PM12 e PM14 confirmam a persistência e difícil biodegradabilidade destes materiais. Mesmo após o encerramento há cinco anos da disposição de resíduos hospitalares, foi constatada, além dos fármacos Carbamazepina, ácido Clofíbrico e Primidona, a presença de Paraxanthine, Cafeína, Phenazone, Lopamidol, Diazepam, Ibuprofen e Diclofenac.

Nas águas superficiais do ponto do córrego, foi constatada a presença de Carbamazepina e traços de Cafeína. Na lagoa estavam presentes a Carbamazepina e traços de Paraxanthine, Cafeína, Phenazone e Lopamidol. A presença destes materiais em águas superficiais indicam a movimentação das águas oriundas do depósito de resíduo hospitalar.

A presença de traços de herbicidas e produtos químicos (Atrazina, Desethylatrazina, Desisopropylatrazina, 1H-Benzotriazol e Tolylytriazole) nas águas superficiais e que não foram detectados nos poços de monitoramento PM12 e PM14, sugerem a contribuição externa à vala, para a presença destes contaminantes. O herbicida Atrazina apresenta uma meia vida de 91 a 180 dias no meio ambiente (FISPQ ATRAZINA, 2004) e há mais de cinco anos não ocorre a disposição de resíduos neste depósito.

SUGESTÕES PARA INCLUSÃO NA LEGISLAÇÃO BRASILEIRA DE PADRÕES DE REFERÊNCIA PARA FÁRMACOS EM ÁGUAS SUBTERRÂNEAS E SUPERFICIAIS

A ocorrência da ação antropogênica, em especial da inserção de drogas e medicamentos no ambiente só serão minimizadas ou impedidas através de esforços a longo prazo por todos os intervenientes em todos os níveis (sócio-politicamente, profissionalmente, tecnicamente e legalmente) (DVGW, 2011). Sabe-se que a discussão para a eliminação de medicamentos persistentes no meio ambiente através da substituição por fármacos biodegradáveis será com os fabricantes de medicamentos. Deverá ser considerado ainda a oferta e demanda dos consumidores.

O Brasil está entre os cinco maiores consumidores de medicamentos no mundo. São mais de 32 mil rótulos, com 12 mil substâncias. Há uma drogaria para cada 3 mil habitantes, mais que o dobro recomendado pela Organização Mundial de Saúde (JESUS, 2004). De 1997 a 2000, o Brasil teve uma média de 1.280 milhões de unidades de medicamentos vendidas por ano. Estes dados não consideraram o consumo para uso veterinário.

De acordo com Éboli (2003), pessoas com mais de 65 anos (18% da população) são responsáveis por cerca de 30% do gasto total com a saúde. Em 2025, mais de 30% da população brasileira terá mais de 60 anos. Consequentemente haverá o aumento no consumo de medicamentos.

A legislação brasileira não faz referência quanto ao limite de quantidade máxima de fármacos na água subterrânea. A legislação alemã estabelece padrões para produtos fitofarmacêuticos e biocidas (Tabela 3).

Tabela 3: Limites e necessidade de intervenção para produtos fitofarmacêuticos e biocidas (BERLINER LISTE, 2005).

LEGISLAÇÃO ALEMÃ	PRODUTOS FITOFARMACÊUTICOS E BIOCIDAS	
	substâncias individuais	soma de cada substância
LIMITES ÁGUA SUBTERRÂNEA	0,1 [µg/L] 100 [ng/L] 0,0001 mg/L	0,5 [µg/L] 500 [ng/L] 0,0005 mg/L
NECESSÁRIO INTERVENÇÃO ÁGUA SUBTERRÂNEA	0,5 [µg/L] 500 [ng/L] 0,0005 mg/L	2,5 [µg/L] 2.500 [ng/L] 0,0025 mg/L

Cientes da persistência de vários produtos, a legislação alemã regulamenta que a soma de cada substância não deve ultrapassar 0,5µg/L. Ações devem ser tomadas quando constatada a presença de 0,5µg/L de uma única substância ou a soma de várias substâncias alcance 2,5µg/L.

A legislação federal brasileira, por meio do CONAMA (2005), não apresenta padrões para valor máximo de parâmetros oriundos de estabelecimentos de saúde e não faz referência à obrigatoriedade de uso de fármacos biodegradáveis. Orienta apenas quanto à presença de despejos infectados com microorganismos patogênicos, os quais só poderão ser lançados após tratamento especial.

CONCLUSÕES/RECOMENDAÇÕES

Os medicamentos, uma vez administrados, estão sujeitos ao metabolismo do paciente e podem ser excretados de forma inalterada ou na forma de metabolitos ao meio ambiente. Muitos destes compostos não são biodegradados e se descarregam nas águas receptoras. O mesmo pode ocorrer quando há o descarte inadequado de medicamentos, seja pela descontinuidade do tratamento ou por se encontrarem com a data de validade vencida. Além dos estabelecimentos de saúde que podem dispor nos seus efluentes estes componentes ativos e metabólitos, o uso veterinário e a população em geral são fontes de geração de MPHPs.

Ciente da difícil degradabilidade dos MPHPs foi pesquisada a presença de medicamentos em águas superficiais e subterrâneas da área do entorno do depósito de resíduo hospitalar de Curitiba e concluiu-se que:

- A presença dos MPHPs em águas subterrâneas dos poços de monitoramento PM12 e PM14 confirmam a persistência e difícil biodegradabilidade destes materiais.
- Mesmo após o encerramento da disposição de resíduos hospitalares, há cinco anos, foi constatado nos poços de monitoramento PM12 e PM14, além dos fármacos Carbamazepina, ácido Clofíbrico e Primidona, a presença de Paraxanthine, cafeína, Phenazone, Lopamidol, Diazepam, Ibuprofen e Diclofenac.
- Nas águas do córrego, situado ao Oeste da vala, foi constatada a presença de Carbamazepina e traços de cafeína.
- Há a movimentação da pluma de contaminação dos poços de monitoramento do depósito de resíduo hospitalar até o córrego e lagoa.
- Na lagoa, situada ao Leste, estavam presentes a Carbamazepina e traços de Paraxanthine, cafeína, Phenazone e Lopamidol.

- Foram registrados traços de herbicidas e produtos químicos (Atrazina, Desethylatrazina, Desisopropylatrazina, 1h-Benzotriazole, Tolyltriazole) nas águas do córrego e lagoa.
- As contaminações das águas superficiais pesquisadas também têm contribuição de atividade externa ao depósito de resíduo hospitalar. Herbicidas não foram detectados nos poços de monitoramento PM12 e PM14.

Sugere-se que sejam regulamentados valores máximos para fármacos em águas subterrâneas para abastecimento público, tendo por base o estabelecido na legislação alemã para produtos fitofarmacêuticos e biocidas.

Na embalagem e/ou na bula dos medicamentos seja informado aos consumidores (OLEJNICZAK & SPINDLER, 2004):

“Medicamentos que já não são necessários não devem ser eliminados na canalização ou no sistema de drenagem municipal. Devolva-os a uma farmácia ou pergunte ao seu farmacêutico como eliminá-los de acordo com os regulamentos nacionais. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente” (grifo do autor).

Concluiu-se que a eliminação de medicamentos persistentes no meio ambiente, através da substituição por fármacos biodegradáveis, deveria ser pela obrigatoriedade imposta pela legislação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERLINER LISTE. Bewertungskriterien für die Beurteilung von Grundwasserverunreinigungen in Berlin. (Auszüge) Geringfügigkeitsschwellen - (GFS) und Sanierungsbeurteilte Schade (SSW) für Grundwasser ($\mu\text{g/L}$) Anorganische und Organische Stoffe – GFS.10p, 2005.
2. BIOLÓGICA. Investigação e diagnóstico do passivo ambiental da vala séptica de Curitiba: histórico da implantação e operação. Biológica Consultoria Ambiental e Serviços Ltda. Estudo realizado para a Prefeitura Municipal de Curitiba – SMMA – Secretaria Municipal do meio Ambiente, através da ordem de serviço N° 138-2005 – SMMA. Disponibilizado na SMMA de Curitiba, 2006.
3. CONAMA. Conselho Nacional de Meio Ambiente. Resolução N°357. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. 23p. Ministério do Meio Ambiente, 2005.
4. CÓRDOBA, I.A.; RODRIGUEZ, J.M. Degradación electroquímica del diclofenaco en disolución acuosa. Tese de Doutorado. Escola Universitaria d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona. Universitat Politècnica de Catalunya, 79p, 2004.
5. DVGW. Trinkwasser und gesundheit. 2011. Disponível em: <http://www.dvgw.de/wasser/trinkwasser-und-gesundheit/spurenstoffe/arzneimittel>. Acessado em 31 de janeiro de 2011.
6. ÉBOLI. G.B. Mercado de Medicamentos no Brasil. FEPAFAR, 2003. Disponível em: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/congreso_genericos/eboliauditorio_1630hs.pdf. Acessado em 04 de fevereiro de 2011.
7. FENT, K.; WESTON, A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic toxicology. p.122–159, 2006.
8. FISPQ ATRAZINA. Ficha de informações de segurança de produtos químicos: Atrazina NORTOX 500 SC - FISPQ n°: 04/2002 - Data da última revisão: 19/08/2004. Disponível em: http://www.nortox.com.br/imagens/produtos/atrazina_fispq.pdf. Acessado em 04 de fevereiro de 2011.
9. HEBERER, T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. Journal of Hydrology. 266(3-4):175-189, 2002.
10. GÖTTINGEN. Lista de componentes persistentes na água: águas residuárias e aquíferos. Departamento de Geociências Aplicadas do Centro de Geociências da Universidade de Göttingen/Alemanha em 2010.
11. GOOGLE. Dados cartográficos. 2011. Disponível em: <http://maps.google.com.br>. Acessado em 04 de fevereiro de 2011.
12. JESUS, P.R.C. As palavras e seus efeitos na Propaganda de Medicamentos no Brasil. - uma análise semiótica, midiática e ética. UNISANTA/Santos. Centro Universitário Municipal de São Caetano do Sul, 2004. Disponível em: http://www.cit.sc.gov.br/propaganda/pdfs/artigos/propaganda_de_medicamentos.pdf. Acessado em 04 de fevereiro de 2011.
13. NLM. National Library of Medicine, 2010. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682237.html#other-information>. Acessado em 15 de janeiro de 2010.

14. NÖDLER, K.; LICHA, T.; BESTER, K.; SAUTER, M. Development of a multi-residue analytical method, based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry, for the simultaneous determination of 46 micro-contaminants in aqueous samples. *Journal of Chromatography A*. 2010. Disponível em: www.elsevier.com/locate/chroma. doi:10.1016/j.chroma.2010.08.048. Acessado em 04 de fevereiro de 2011.
15. OLEJNICZAK, K.; SPINDLER, P. Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use: Aspects of Its Regulations in the European Union, Canada and United States in: *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. K. Kümmerer, Alemanha. p.269-287, 2004.
16. PONEZI, A.N.; DUARTE, M.C.T.; CLAUDINO, M.C. *Fármacos em Matrizes Ambientais – Revisão*. Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBAUNICAMP). Universidade Estadual de Campinas, 2007.
17. ROQUE, A.L.R.R. *Remoção de Compostos Farmacêuticos Persistentes das Águas: efeitos no Ambiente e na Saúde Humana*. Dissertação apresentada no Departamento de Ciências e Engenharia do Ambiente da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, 2009.