

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODRIGO ARIMURA OSAWA

DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS NA BACIA DO
ALTO IGUAÇU

CURITIBA

2013

RODRIGO ARIMURA OSAWA

DETERMINAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS NA BACIA DO
ALTO IGUAÇU

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, no curso de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Júlio César Rodrigues de Azevedo

CURITIBA
2013

O81d Osawa, Rodrigo Arimura

Determinação de fármacos anti-hipertensivos na bacia do Iguaçu

/ Rodrigo Arimura Osawa. – Curitiba, 2013.

86 f. : il., graf., maps., tab.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental.

Orientador: Júlio César Rodrigues de Azevedo

Bibliografia: p. 74-84



TERMO DE APROVAÇÃO

RODRIGO ARIMURA OSAWA

“Determinação de Fármacos anti-hipertensivos na Bacia do Alto Iguaçu”

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental do Setor de Tecnologia da Universidade Federal do Paraná, pela comissão formada pelos professores:

PRESIDENTE:

Julio Cesar Rodrigues de Azevedo, Dr.
Universidade Federal do Paraná
Orientador

MEMBROS:

Cristovão Vicente Scapulatempo Fernandes, Dr.
Universidade Federal do Paraná

Arion Zandoná Filho, Dr.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Maria Cristina Borba Braga, Dra
Universidade Federal do Paraná.

Curitiba, 16 de outubro de 2013

AGREDECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio César Rodrigues de Azevedo a sua orientação, amizade e por ter me dado essa oportunidade de realizar o mestrado.

A minha família, que sempre me apoiou mesmo não sabendo exatamente o que eu estava pesquisando.

A Alessandra, por estar sempre ao meu lado, por ter paciência de ter me ensinado química e pelas boas conversas que me ajudou a crescer.

Aos amigos do LEAQUA, Luana, Eliel, Rafael, Alinne, Alexandre, Luma, Fabiano, Clarisse e Carla por ter ajudado nas coletas e nas análises, pelas conversas no laboratório e momentos de descontração e pela amizade.

Aos amigos do PPGERHA, Fernando, Anderson e Paulo por ter me ajudado nas disciplinas de engenharia, pelas conversas e cafés durante o almoço e pela amizade sincera.

Aos amigos Luís Guilherme, Gonzalo e Larissa pelos diversos momentos de conversas e risos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental pela oportunidade de conhecer novas áreas de pesquisa e conhecer pessoas fantásticas.

Aos professores do PPGERHA pelos ensinamentos passados em engenharia ambiental.

A UTFPR, por ter concedido os laboratórios LEAQUA e NIPTA para a realização do trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

A Bacia do Alto Iguaçu possui importância política e econômica no Estado do Paraná por estar localizada na capital do Estado, Curitiba, pelo fato de ser o principal manancial de abastecimento da Região Metropolitana de Curitiba (RMC). Porém, devido ao crescimento populacional, os corpos aquáticos estão sendo comprometidos por meio de despejos de efluentes domésticos e industriais. Este trabalho tem como objetivo determinar as concentrações dos compostos farmacêuticos do grupo dos anti-hipertensivos e analisar os parâmetros físicos e químicos em corpos hídricos da Bacia Hidrográfica do Iguaçu. Na RMC foram realizadas análises nos rios Atuba, Palmital, Belém e Iguaçu em três amostragens no ano de 2012. Para verificar a influência antrópica da RMC no Rio Iguaçu, foram realizadas análises em alguns pontos, até sua foz (em Foz do Iguaçu) em duas amostragens no ano de 2012. Os resultados indicaram que os rios da RMC apresentaram influência antrópica, possivelmente, proveniente de efluentes domésticos ou de efluentes das estações de tratamento de esgotos. Os fármacos foram detectados nos quatro rios da RMC. O Rio Atuba apresentou as maiores concentrações de fármacos anti-hipertensivos (4658,2 ng.L⁻¹ do metoprolol, 946,1 ng.L⁻¹ do propranolol e 123,8 ng.L⁻¹ do nadolol). No Rio Iguaçu foi possível observar a capacidade de autodepuração do rio, as maiores concentrações de nutrientes estão localizados em pontos com alta densidade populacional, próximos a sua nascente, enquanto que as menores concentrações estão em regiões com baixa densidade populacionais e próximas da foz. Os fármacos foram detectados até a cidade de Porto Amazonas (65,3 ng.L⁻¹ para o metoprolol e 51,0 ng.L⁻¹ para o propranolol).

Palavras-chaves: Bacia Hidrográfica do Iguaçu. Efluentes Domésticos. Fármacos Betabloqueadores

ABSTRACT

The Upper Iguaçu River Basin presents political and economic importance in the state of Paraná being located in the capital city, Curitiba and due to main source of water supply of Curitiba Metropolitan Region (RMC). However due to population growth, the water bodies are being affected by industrial and domestic wastewater. This study aims to determine the concentrations of pharmaceutical compounds group of antihypertensive and analyze the physical and chemical parameters in river of the Iguaçu River Basin. In the RMC analyzes were performed on the rivers Atuba, Palmital, Belém and Iguaçu in three sampling in 2012. To check the anthropogenic influence of RMC, analyzes were conducted on some points, to its mouth (in Foz do Iguaçu). in two sampling in 2012. The results indicated that the rivers of RMC presented anthropogenic influence, possibly from domestic sewage or effluent from sewage treatment plants. The drugs were detected in the four rivers of RMC. The Atuba River had the highest concentrations of antihypertensive drugs (4658,2 ng.L⁻¹ of metoprolol, 946,1 ng.L⁻¹ of propranolol and 123,8 ng.L⁻¹ of nadolol). The Iguaçu River is possible to understand self-purification capacity of river, the highest concentrations of nutrients are located at points with high population density, near of source, while the lowest concentrations are in regions with low population density and near to the mouth of river. The drugs were detected until the city of Porto Amazonas (65,3 ng.L⁻¹ of metoprolol e 51,0 ng.L⁻¹ of propranolol).

Keywords: Iguaçu River Basin. Domestic Wastewater. Beta blockers Drugs

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ROTAS DE EXPOSIÇÃO DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE	20
FIGURA 2 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO METOPROLOL	24
FIGURA 3 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO PROPRANOLOL	26
FIGURA 4 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO NADOLOL	26
FIGURA 5 – BACIA DO IGUAÇU	31
FIGURA 6 – OS MUNICÍPIOS QUE FORMAM A BACIA DO ALTO IGUAÇU .	32
FIGURA 7 – BACIA DO ALTO IGUAÇU COM OS PONTOS DE AMOSTRAGEM	36
FIGURA 8 – BACIA DO IGUAÇU COM OS PONTOS DE AMOSTRAGEM	37
FIGURA 9 – ÍNDICE DE PRECIPITAÇÕES NO MUNICÍPIO DE CURITIBA...	43
FIGURA 10 – CONCENTRAÇÕES DE OXIGÊNIO DISSOLVIDO NOS RIOS DA RMC	44
FIGURA 11 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE ORTOFOSFATO NAS TRÊS CAMPANHAS (C1, C2 E C3) NOS RIOS ATUBA (AT), PALMITAL (PA), BELÉM (BL) E IGUAÇU (IG) ANALISADOS	47
FIGURA 12 – CONCENTRAÇÕES DE ORTOFOSFATO NAS TRÊS CAMAPANHAS REALIZADAS NOS 4 PONTOS (AT1, AT2, AT3, AT4) DO RIO ATUBA	47
FIGURA 13 – DISTRIBUIÇÃO DAS FORMAS DE NITROGÊNIO DISSOLVIDO NOS RIOS: ATUBA, BELÉM, IGUAÇU E PALMITAL	48
FIGURA 14 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE NITROGÊNIO ORGÂNICO NOS RIOS ATUBA, PALMITAL, BELÉM E IGUAÇU NAS TRÊS CAMPANHAS	49

FIGURA 15 – CONCENTRAÇÕES DE NITROGÊNIO AMONÍACAL OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS TRÊS PONTOS (PA1, PA2, PA3) AMOSTRADOS DO RIO PALMITAL.....	50
FIGURA 16 – CONCENTRAÇÕES DE NITROGÊNIO AMONÍACAL OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) AMOSTRADOS DO RIO ATUBA.....	50
FIGURA 17 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE COD NOS RIOS ATUBA, PALMITAL, BELÉM E IGUAÇU NAS TRÊS CAMPANHAS.....	51
FIGURA 18 – CONCENTRAÇÕES DE COD OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA.....	51
FIGURA 19 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE OXIGÊNIO DISSOLVIDO NO RIO IGUAÇU.....	52
FIGURA 20 – ALCALINIDADE MÉDIA (DUAS CAMPANHAS) NO RIO IGUAÇU.....	53
FIGURA 21 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE CLORETO E SULFATO NO RIO IGUAÇU.....	54
FIGURA 22 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO NO RIO IGUAÇU.....	54
FIGURA 23 – DISTRIBUIÇÃO DAS FORMAS DO NITROGÊNIO DO RIO IGUAÇU, DO PONTO IG1 (CURITIBA) AO IG8 (PORTO AMAZONAS) E IG9 (SÃO MATHEUS DO SUL) AO IG16 (FOZ DO IGUAÇU).....	55
FIGURA 24 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE N-AMONÍACAL NO RIO IGUAÇU.....	56
FIGURA 25 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE COD NO RIO IGUAÇU.....	56
FIGURA 26 – COMPARAÇÃO DE CROMATOGRAMAS (PADRÃO EM VERDE E RIO IGUAÇU EM VERMELHO).....	57
FIGURA 27 – CURVA ANALÍTICA DOS FÁRMACOS METOPROLOL, PROPRANOLOL E NADOLOL EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES.....	58

FIGURA 28 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONICAL E METOPROLOL NOS TRÊS PONTOS (PA1, PA2, PA3) NO RIO PALMITAL.....	63
FIGURA 29 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONICAL E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA.....	64
FIGURA 30 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA.....	64
FIGURA 31 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONICAL E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU.....	65
FIGURA 32 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU.....	65
FIGURA 33 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE ÍONS CLORETO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU.....	66
FIGURA 34 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE O.D E METOPROLOL NOS TRÊS PONTOS (BL1, BL2 e BL3) NO RIO BELÉM	66
FIGURA 35 – CONCENTRAÇÕES DA 2º CAMPANHA DE N-AMONICAL E METOPROLOL NO RIO IGUAÇU.....	70
FIGURA 36 – CONCENTRAÇÕES DA 2º CAMPANHA DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NO RIO IGUAÇU.....	70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CONSUMO ANUAL (TON/ANO) DE DIFERENTES CLASSES DE FÁRMACOS PARA DIFERENTES PAÍSES.....	23
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DOS FÁRMACOS	25
TABELA 3 – LOCALIZAÇÃO DOS PONTOS E SUAS RESPECTIVAS SIGLAS	35
TABELA 4 – VALORES MÉDIOS DOS PARÂMETROS: pH, ALCALINIDADE, TURBIDEZ, CLORETO E SULFATO NOS RIOS ANALISADOS.....	46
TABELA 5 – FRAGMENTOS E TEMPO DE RETENÇÕES DOS FÁRMACOS	57
TABELA 6 – CURVAS ANALÍTICAS, COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO E SENSIBILIDADE DOS FÁRMACOS	58
TABELA 7 – LIMITES DE DETECÇÃO, QUANTIFICAÇÃO, INTERVALO DE TRABALHO E RECUPERAÇÃO	59
TABELA 8 – FREQUÊNCIA DE DETECÇÃO, EM PORCENTAGEM (%) EM CADA PONTO AMOSTRADO DA RMC	60
TABELA 9 – FREQUÊNCIA DE DETECÇÃO, EM PORCENTAGEM (%) EM CADA PONTO AMOSTRADO DO RIO IGUAÇU	61
TABELA 10 – CONCENTRAÇÕES DO METOPROLOL (ng.L ⁻¹) NOS PONTOS DA RMC	62
TABELA 11 – CONCENTRAÇÕES DO PROPRANOLOL (ng.L ⁻¹) NOS PONTOS DA RMC.....	67
TABELA 12 – CONCENTRAÇÕES DO NADOLOL (ng.L ⁻¹) NOS PONTOS DA RMC.....	68
TABELA 13 – CONCENTRAÇÕES DO METOPROLOL E PROPRANOLOL (ng.L ⁻¹) NOS PONTOS DO RIO IGUAÇU	69

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 PARÂMETROS FÍSICOS E QUÍMICOS	17
3.2 CONTAMINANTES EMERGENTES	18
3.2.1 FONTES, ROTAS DE EXPOSIÇÃO E CONSUMO DE FÁRMACOS	20
3.2.2 BETABLOQUEADORES	24
3.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 ÁREA DE ESTUDO	30
4.2 AMOSTRAGENS	34
4.3 ANÁLISES FÍSICAS E QUÍMICAS	37
4.4 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA	38
4.4.1 REAGENTES	38
4.4.2 EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA	38
4.4.3 DERIVATIZAÇÃO	39
4.4.4 CROMATOGRAFIA GASOSA (GC-MS/MS)	40
4.5 VALIDAÇÃO DO MÉTODO	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
5.1 ANÁLISES FÍSICAS E QUÍMICAS	42
5.1.1 REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA – RMC	42
5.1.2 RIO IGUAÇU DA NASCENTE À FOZ	52

5.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO	57
5.3 QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS.....	60
6 CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS.....	74
ANEXO	85

1 INTRODUÇÃO

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

O Brasil é um país privilegiado em relação à disponibilidade hídrica, porém aproximadamente 70% do volume total de água doce encontram-se na bacia Amazônica, habitada por menos de 5% da população do país (SETTI et al., 2001). O conceito de abundância serviu como base à cultura do desperdício de água disponível e existe pouco investimento em relação ao saneamento básico e ambiental. Dados do IBGE mostraram que 34,8 milhões de pessoas não possuem acesso à rede coletora de esgoto (IBGE, 2008).

A sociedade brasileira começou a se preocupar com a questão do comprometimento do abastecimento público devido ao desperdício de água, no início de 1970. Neste período, órgãos ambientais foram criados no âmbito federal, como a SEMA (Secretária Especial do Meio Ambiente), com o objetivo de otimizar o uso múltiplo dos recursos hídricos e minimizar os riscos em relação a sua qualidade (SETTI et al., 2001). Dessa forma, questões relacionadas à quantidade e à qualidade da água têm chamado à atenção quanto a sua preservação.

O processo de crescimento populacional, que está associado à expansão urbana significa desenvolvimento econômico ligado ao avanço tecnológico e científico. Porém, implica também em alterações no meio ambiente e na qualidade de vida da população. O crescimento urbano muitas vezes ocorre de forma desordenada, estando relacionado à escassez da água e aumentando a desigualdade social, pois muitas áreas ocupadas não possuem infraestrutura adequada para a moradia (MELO et al., 2010).

Uma das consequências do crescimento urbano que pode ser citada é a contaminação das águas por efluentes domésticos e industriais, causada pela falta de coleta e tratamento de esgoto, que por sua vez pode inviabilizar o abastecimento público por meio da eutrofização do ambiente aquático

(TUNDISI et al., 2008). Atualmente, a eutrofização artificial é um dos principais problemas relacionados à qualidade da água (ESTEVES, 1998; VON SPERLING, 2005; TUNDISI et al., 2008).

Com o objetivo de determinar a qualidade da água para o ecossistema, torna-se importante analisar algumas características químicas e físicas do ambiente aquático, como temperatura, oxigênio dissolvido, pH, concentrações de nutrientes, para constatar ou não a influência antrópica no meio e prever a atividade poluidora. (SILVEIRA, 2004).

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

Os contaminantes emergentes têm sido quantificados em baixas concentrações, na ordem de nanograma por litro (ng.L^{-1}) e estão presentes em diversas matrizes ambientais como águas superficiais e subterrâneas, sedimentos e alimentos, pois o avanço das técnicas analíticas como a cromatografia possibilitam a detecção e quantificação desses contaminantes.

Fármacos e produtos de higiene pessoal constituem um grupo de contaminantes emergentes que têm sido estudados nos últimos anos, devido ao fato de que alguns desses compostos serem potencialmente perigosos no meio ambiente são persistentes e biologicamente ativos, com reconhecida desregulação das funções endócrinas como os hormônios sexuais femininos. Esses compostos têm introdução contínua no meio e mesmo os menos nocivos podem apresentar efeitos adversos ao ecossistema. Entretanto, muitos desses fármacos e produtos de higiene pessoal apresentam efeitos desconhecidos à biota e aos seres humanos (KASPRZYK-HORDERN et al., 2008b).

Os fármacos e produtos de higiene pessoal chegam aos corpos hídricos por diversos meios, sendo que a principal via é pela excreção renal (KASPRZYK-HORDERN et al., 2008b). Essas substâncias podem entrar nos ecossistemas inalteradas ou na forma de metabólitos. Normalmente, os produtos farmacêuticos não são facilmente degradados nas estações de tratamento de esgoto, o que resulta na contaminação de rios, lagos e águas

subterrâneas. Por outro lado, alguns grupos de compostos podem sofrer alterações nas estações de tratamento formando substâncias mais nocivas aos seres humanos, como exemplo os estrogênios, excretados na forma inativa e são biotransformados em compostos nocivos por meio de enzimas produzidas pela bactéria *Escherichia coli*, encontrada em efluentes sanitários (PURDOM et al., 1994; D'ASCENZO et al., 2003 FENT et al., 2006).

Segundo Fent et al. (2006), milhares de fármacos são aprovados para o uso humano, porém faltam estudos sobre os efeitos nos ecossistemas.

Atualmente, um grupo de fármacos estudados pertence à classe dos beta-bloqueadores, que são utilizados para tratar doenças cardiovasculares, como a hipertensão. Na França, foram quantificadas concentrações de 509 – 2838 ng.L⁻¹ de beta-bloqueadores em estações de tratamento de efluente (MIÈGE et al., 2006), na Alemanha, concentrações de 590 – 2200 ng.L⁻¹ em águas superficiais (TERNES et al., 1998) e na Espanha, concentrações de 3 – 23 ng.L⁻¹ em água potável (HUERTA-FONTELA et al., 2011). No Brasil existem poucos estudos sobre a presença desses fármacos em águas superficiais, estações de tratamento de água e esgoto e água potável.

Estes fármacos podem causar problemas à biota aquática. Jara et al. (2010) demonstraram alterações fisiológicas em mexilhões de água doce da espécie *Dreissena polymorpha*, devido à presença de betabloqueadores em concentrações encontradas no ambiente. Pesquisas indicam a possibilidade de alterações na reprodução de peixes em contato com os beta-bloqueadores (HAIDER et al., 2000; HUGGETT et al., 2002). Não existem pesquisas de longo prazo (anos), por meio da exposição crônica dos contaminantes emergentes. Assim, são necessários mais estudos sobre os efeitos toxicológicos dos betabloqueadores em longo prazo no ambiente aquático e nos seres humanos.

Considerando estes aspectos, nesta dissertação são apresentados em capítulos. O capítulo 2 consta os objetivos da dissertação. O capítulo 3 trata-se da revisão bibliográfica sobre contaminações ambientais e contaminantes emergentes. No capítulo 4 consta a metodologia das análises realizadas e sobre os pontos amostrados. No capítulo 5 são apresentados os resultados e discussões das análises físicas e químicas nas amostras de água, da validação do método de determinação de fármacos e das concentrações obtidas e, por fim, as conclusões desta dissertação estão no capítulo 6.

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como principal objetivo a quantificação dos fármacos metoprolol, propranolol e nadolol do Rio Iguaçu, da nascente à foz, e de três afluentes da Bacia do Alto Iguaçu: Belém, Atuba e Palmital.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para atingir o objetivo principal desta pesquisa, os seguintes objetivos específicos foram definidos:

- Realizar medidas de parâmetros físicos e químicos dos corpos hídricos;
- Validar o método proposto para a quantificação de fármacos anti-hipertensivos;
- Quantificar a concentração de fármacos anti-hipertensivos;
- Comparar os resultados das análises físicas e químicas e dos fármacos;
- Avaliar a dinâmica espacial (longitudinal) e temporal (sazonal) dos parâmetros físicos e químicos da água dos rios da Bacia do Alto Iguaçu e do Rio Iguaçu da nascente à foz.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 PARÂMETROS FÍSICOS E QUÍMICOS

As análises físicas e químicas têm como objetivo avaliar a influência antrópica no meio aquático.

O oxigênio dissolvido é um dos parâmetros mais importantes a ser determinado nos ambientes aquáticos. O oxigênio dissolvido (OD) é consumido por meio da oxidação da matéria orgânica pelos microrganismos ou através do metabolismo de animais aquáticos. No entanto, altas concentrações de oxigênio podem indicar elevada atividade fotossintética das algas resultando em um início de eutrofização do meio. Baixas concentrações de oxigênio podem representar poluições das águas, devido aos processos de decomposição da matéria orgânica causado pelo lançamento de matéria orgânica lábil, normalmente, proveniente de esgoto bruto. (NEWTON et al., 2003; HO et al., 2008; NYENGE et al., 2010).

O efluente lançado nos corpos aquáticos por meio de atividades urbanas e agropecuárias, em geral, é a principal fonte de nutrientes no ambiente como nitrogênio e fósforo, o que pode causar a eutrofização (ROCHA et al., 2004; NYENGE et al., 2010).

O nitrogênio pode ser encontrado na forma de nitrogênio amoniacal, nitrogênio orgânico, nitrito e nitrato. As duas primeiras são formas reduzidas e as duas últimas são formas oxidadas do nitrogênio. Deste modo, pode se associar as etapas da degradação da poluição por meio das análises das formas do nitrogênio (APHA, 1998; CETESB, 2009). Os compostos de nitrogênio são nutrientes essenciais para os processos biológicos, em baixas concentrações, atuam como fator limitante para a atividade primária (ESTEVES, 1998). As principais fontes artificiais de nitrogênio no ambiente são provenientes dos efluentes sanitários e o uso de fertilizantes nitrogenados (NEWTON et al., 2003; VON SPERLING, 2005; NYENGE et al., 2010; XU et al., 2010).

O fósforo presente em águas naturais e residuárias tem como sua principal forma o ortofosfato que pode ser classificado em: fosfato particulado, fosfato orgânico dissolvido e o ortofosfato (ESTEVES, 1998; APHA, 1998). Assim como o nitrogênio, o fósforo é um importante nutriente para os

processos biológicos, sendo normalmente o fator limitante para a produtividade primária nos ecossistemas aquáticos. As principais fontes de fosforo no ambiente aquático são os detergentes em pó usados em larga escala, lançados pelos efluentes sanitários e o uso de fertilizantes em área agrícola (VON SPERLING, 2005; JARVIE et al., 2006; NYENGE et al., 2010).

Outro aspecto que deve ser considerado é que os processos de tratamento de esgoto empregados pela maioria das empresas de saneamento no Brasil não considera a remoção de nutrientes e muitas vezes, o efluente tratado eleva as concentrações destes no corpo hídrico (CETESB, 2009).

A matéria orgânica também é um parâmetro importante para identificar as possíveis fontes antropogênicas. A matéria orgânica natural (MON) possui uma origem complexa na água como proteínas, lipídios, carboidratos e pigmentos, a qual apresenta papel fundamental nos ecossistemas aquáticos. A matéria orgânica dissolvida em corpos aquáticos pode atuar na complexação, sorção e imobilização de compostos orgânicos e metais pesados (BUFFLE et al., 1987; WILKINSON et al., 1997).

A turbidez é um parâmetro físico que pode indicar contaminação de efluentes domésticos e industriais em corpos aquáticos devido à presença de sólidos em suspensão, porém esse parâmetro pode ser influenciado pelas precipitações, que carrega os compostos do solo para o corpo hídrico (CETESB, 2009).

Além desses parâmetros para determinar a influência antrópica nos corpos aquáticos, tem se destacado nos últimos anos a presença de novos compostos, denominados de contaminantes emergentes.

3.2 CONTAMINANTES EMERGENTES

Atualmente são produzidos no planeta, cerca de 3.000 compostos químicos em larga escala atingindo quantidades superiores a 500.000 kg por ano. Porém, menos de 45% dessas substâncias passaram por testes toxicológicos básicos e apenas 10% foram analisados em relação à toxicidade sobre os organismos em desenvolvimento (MELLO DA SILVA et al., 2005).

Nesse contexto, surge o conceito de contaminantes emergentes que por definição são compostos químicos que não são monitorados por terem

efeitos toxicológicos desconhecidos ou que não possuem legislação regulatória, mas que podem ser prejudiciais à saúde humana e o meio ambiente (SANDERSON et al., 2004; HOEGER et al., 2005).

A ocorrência de contaminantes emergentes no ambiente aquático e na água potável tem levantado a questão sobre a saúde pública e os impactos no meio. Estes compostos podem causar efeitos adversos como toxicidade aquática, genotoxicidade, interferências endócrinas e desenvolvimento de resistência em microrganismos (KÜMMERER, 2004; SANDERSON et al., 2004).

As principais classes de contaminantes emergentes são: produtos farmacêuticos que abrangem antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos, reguladores lipídicos, betabloqueadores e drogas psiquiátricas; produtos de higiene pessoal como protetores solares, fragrâncias e antissépticos; interferentes endócrinos que envolvem pesticidas, aditivos industriais, retardantes de chamas, ftalatos e hormônios sexuais femininos.

Essas substâncias têm sido alvo de estudos, pois com o avanço de técnicas analíticas como a cromatografia, compostos que antes não eram detectados e/ou quantificados, agora podem em concentrações na ordem de ng.L^{-1} , presentes nas mais variadas matrizes como águas superficiais e subterrâneas, sedimentos, solos, amostras biológicas, emissões gasosas e alimentos. Grupos de pesquisas e instituições ambientais têm estudado não só os níveis de concentrações dos compostos emergentes no meio ambiente, como os destinos, a origem e os efeitos no ecossistema (HALLING-SØRENSEN et al., 1998; SANDERSON et al., 2004; RAIMUNDO, 2007; BOLONG et al., 2009).

Uma das classes de compostos emergentes que tem se destacado nas últimas décadas para estudos são os fármacos, devido ao seu alto consumo e por ter efeitos ecotoxicológicos pouco conhecido no ambiente.

A presença de fármacos no ambiente foi primeiramente encontrado por Garrison (et al., 1976) que identificaram o ácido clofíbrico em efluente tratado nos Estados Unidos na faixa de $0,8 - 2 \text{ ug.L}^{-1}$. Em 1981, foram encontrados alguns compostos farmacêuticos como ácido acetilsalicílico e diazepam em efluente, água superficial e água potável no Reino Unido (RICHARDSON et al., 1985).

3.2.1 FONTES, ROTAS DE EXPOSIÇÃO E CONSUMO DE FÁRMACOS

Existem várias fontes possíveis e rotas para a presença de fármacos no meio ambiente. Segundo Halling-Sørensen (et al.,1998), as principais vias de exposição, disposição e efeito no ambiente podem ser mostrados na Figura 1.

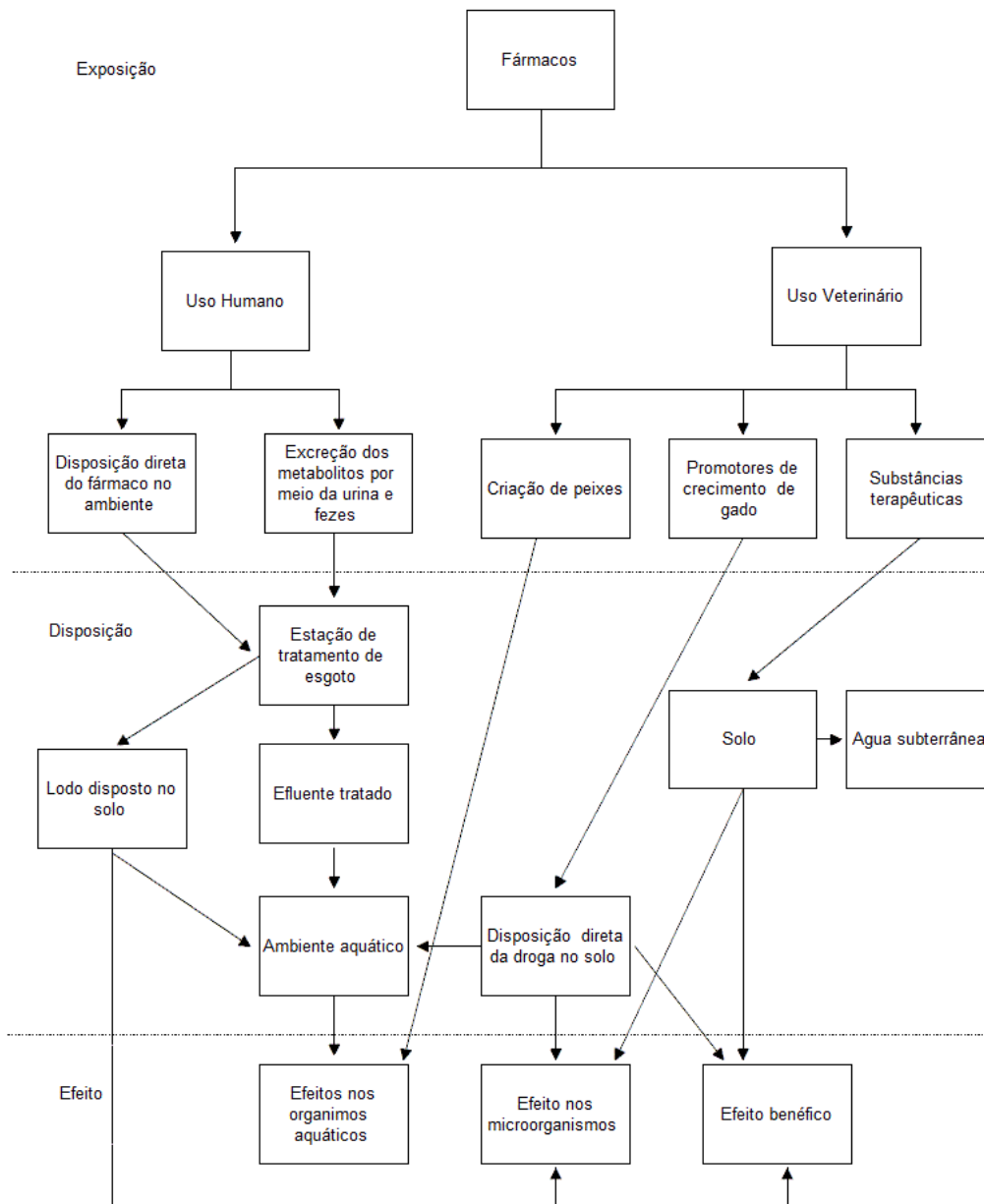


FIGURA 1 – ROTAS DE EXPOSIÇÃO DE FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE
 FONTE: HALLING-SØRENSEN (et al., 1998)

Os compostos farmacêuticos podem ser divididos em substâncias para o uso humano e para o uso veterinário. Em grandes cidades, a via de exposição com maior relevância para o ambiente são os fármacos para o uso

humano, enquanto que em regiões com atividades agropecuárias e de aquicultura a principal via de exposição são os fármacos de uso veterinário como antibióticos e anti-inflamatórios. Alguns fármacos não utilizados ou fora da data de validade podem ser lançados diretamente nas instalações sanitárias, embora essa prática não seja recomendada (HALLING-SØRENSEN et al., 1998).

Os fármacos podem ser administrados topicamente (inalação e aplicação na pele), internamente (via oral) ou parenteralmente (injeções e infusões). Uma vez administrado, os fármacos são metabolizados em diversos níveis pelo fígado ou rim após atingirem os efeitos farmacológicos e são excretados por meio de metabólitos e compostos inalterados nas urinas e fezes. Por meio do metabolismo, a droga em excesso é eliminada, via uma série de biotransformações enzimáticas que converte o fármaco em compostos mais polares e hidrofílicos (IKEHATA et al., 2006). O metabólito ainda pode sofrer alterações devido aos processos físicos, químicos e biológicos nas estações de tratamento de água e esgoto (VERLECHHI et al., 2012).

Após serem metabolizados e excretados, os compostos são dispostos em estações de tratamento de esgoto, todavia, alguns metabólitos são persistentes como por exemplo, o ibuprofeno, naproxeno e atenolol, podendo afetar os organismos aquáticos devido à alta solubilidade em água (GWRC, 2008).

Os fármacos dispostos no solo, por meio de atividades agropecuárias ou por lodo retirado das estações de tratamento, podem ser escoados durante um evento de precipitação quando estes são lipofílicos, contaminando as águas superficiais e subterrâneas e podendo afetar os organismos aquáticos e acumular no sedimento (HALLING-SØRENSEN et al., 1998).

Atualmente, a principal fonte dos fármacos no ambiente é representada por efluentes lançados das estações de tratamento de esgoto. Pesquisas têm detectado inúmeras classes de fármacos nos efluentes de ETE, águas superficiais e menos frequentemente, em águas subterrâneas e água potável (KUSTER, 2008; TERZIĆ et al., 2008).

Dois processos de eliminação dos produtos farmacêuticos são essenciais nas estações de tratamento: adsorção de sólidos em suspensão (lodo) e biodegradação. A adsorção depende da hidrofobicidade e das interações eletrostática do fármaco com as partículas e microrganismos

(FENT et al., 2006). Fármacos com caráter ácido tendem a serem poucos adsorvidos nos lodos de estações e sedimento em águas residuais e superficiais.

O processo de biodegradação ocorre geralmente com os compostos que estão dissolvidos na água. Os processos podem ser aeróbicos como os sistemas de lodos ativados e anaeróbicos como digestão do lodo de esgoto. O aumento da taxa de biodegradação das substâncias, geralmente ocorre com o aumento do tempo de retenção hídrica e da idade do lodo (FENT et al., 2006). Como exemplo, o diclofenaco que tem um aumento de eficiência na biodegradação quando a idade do lodo é superior a oito dias (KREUZINGER et al., 2004). Porém, existem compostos que são dificilmente biodegradáveis independente da idade do lodo e tempo de detenção hídrica, que podem ficar retidos no lodo como o metoprolol, bezafibrato, diclofenaco e etinilestradiol (VERLICHHI et al., 2012; JELIC et al., 2011).

No Brasil, existem poucas pesquisas relacionadas à eficiência de remoção dos fármacos nas ETE. Stumpf et al. (1999) relataram a presença de anti-inflamatórios nos efluente tratado e águas superficiais da cidade do Rio de Janeiro.

Existem estudos em tecnologias avançadas de tratamento para a remoção dos fármacos, incluindo a utilização de biorreatores com membranas (PETROVIC et al., 2003; KIM et al., 2007), processos oxidativos avançados (PETROVIC et al., 2003; ANDREOZZI et al., 2004) e adsorção por carvão aditivado (DAUGHTON, 2002).

As aplicações das novas tecnologias para a remoção dos compostos emergentes são necessárias. Porém, existem poucos dados disponíveis na literatura sobre a produção e consumo de fármacos pelo mundo.

Na União Europeia (UE), aproximadamente 3.000 compostos são usados na medicina humana incluindo betabloqueadores, reguladores lipídicos, anti-inflamatórios e outros (FENT et al., 2006). A Tabela 1 abaixo mostra o consumo de alguns fármacos em alguns países europeus até 2001, os quais devem ter aumentando.

TABELA 1 – CONSUMO ANUAL (TON/ANO) DE DIFERENTES CLASSES DE FÁRMACOS PARA DIFERENTES PAÍSES

Compostos	Alemanha (2001)	Áustria (1997)	Suiça (2004)	Australia (1998)	Inglaterra (2000)	Itália (2001)
Antiinflamatórios						
Ácido acetilsalicílico	836,26	78,45	43,8	20,4	-	-
Paracetamol	621,65	35,08	95,2	295,9	390,9	-
Naproxeno	-	4,63	1,7	22,8	35,07	-
Diclofenaco	85,8	6,14	4,2	-	26,12	-
Ibuprofeno	344,89	6,7	25	14,2	162,2	1,9
Betabloqueadores						
Atenolol	-	-	3,2	-	28,98	22,07
Metoprolol	92,97	2,44	3,2	-	-	-
Reguladores lipídicos						
Genfibrozila	-	-	0,399	20	-	-
Bezafibrato	-	4,47	0,757	-	-	7,6
Antidepressivos						
Carbamapazina	87,6	6,33	4,4	9,97	40,35	-
Diazepam	-	-	0,051	-	-	-
Antiulcerosos						
Ranitidina	85,81	-	1,6	33,7	36,32	26,67
Cimetidina	-	-	0,063	-	35,65	-

FONTE: FENT (et al., 2006)

Um grupo de fármacos estudados atualmente pertence à classe dos betabloqueadores, que são usados para tratar doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial sistêmica, angina, arritmia cardíaca, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca. A doença é um problema de saúde pública relevante no Brasil e no mundo. Estima-se que 6% do total de mortes no mundo por ano estão relacionadas à hipertensão arterial sistêmica (DE SOUZA, 2006).

3.2.2 BETABLOQUEADORES

São cerca de 17 milhões de brasileiros que apresentam a hipertensão arterial, 35% da população de 40 anos ou mais são portadores da doença e estima-se que 4% das crianças e adolescentes também são portadoras. A hipertensão arterial sistêmica varia de 22,3% a 43,9% na população urbana adulta brasileira, dependendo da cidade que ocorreu o estudo (BRASIL, 2006).

Os bloqueadores adrenérgicos atuam em receptores beta-adrenérgicos e alfa-adrenérgicos reduzindo a pressão arterial. Os betabloqueadores mais utilizados para tratar a hipertensão são: atenolol, propranolol e metoprolol (BRASIL, 2010). Os compostos que serão analisados são: metoprolol, propranolol e nadolol.

3.2.2.1 METOPROLOL

O metoprolol (Figura 2) é indicado para a diminuição da pressão arterial, tratamento de manutenção após infarto do miocárdio, tratamento sintomático em hipertireoidismo e oferece menor risco fetal em gestantes. Apresenta na forma de comprimidos ou solução injetável e é altamente solúvel em água (tabela 2).

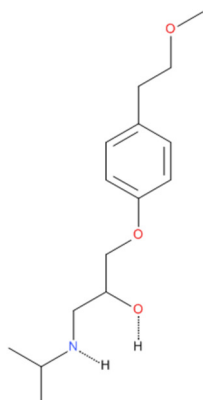


FIGURA 2 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO METOPROLOL

O composto é absorvido rapidamente pelo organismo e 95% é excretado pelos rins na forma de metabólitos como o alfa-hidroximetoprolol e

cerca de 5% é eliminado sem alteração, o tempo de meia vida é de 3 a 7 horas (MCEVOY, 2003).

No ambiente, o coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$) é utilizado para determinar a mobilidade e a sorção no sedimento dos compostos, substâncias com um alto coeficiente ($\log K_{ow} > 5$) são facilmente adsorvidos no sedimento, logo são menos suscetíveis a serem encontrados em águas superficiais. Por outro lado, compostos com um baixo coeficiente ($\log K_{ow} < 2,5$) indicam uma maior mobilidade no ambiente (VIENO et al., 2007; MOMPELAT et al., 2009). O metoprolol e o nadolol possuem um baixo $\log K_{ow}$, enquanto que o propranolol apresenta um médio $\log K_{ow}$.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DOS FÁRMACOS

Fármaco	Número CAS	Fórmula molecular	Peso molecular	Log K_{ow}	pK_a
Metoprolol	37350-58-6	$C_{15}H_{25}NO_3$	267,36	1,88	9,68
Propranolol	525-66-6	$C_{16}H_{21}NO_2$	259,34	3,48	9,45
Nadolol	42200-33-9	$C_{17}H_{27}NO_4$	309,4	0,71	9,67

FONTE: TOXNET (2003)

3.2.2.2 PROPRANOLOL

O propranolol (Figura 3) é um betabloqueador não seletivo indicado para o tratamento de hipertensão arterial, arritmias cardíacas, controle de angina, profilaxia da enxaqueca e é recomendado para crianças. Apresenta na forma de cloridrato. O composto é completamente absorvido pelo sistema gastrointestinal e é altamente metabolizado pelo fígado formando metabólitos presentes na urina. O principal metabólito é o 4-hidroxiopropanolol, aproximadamente 4% da dose é inalterada nas fezes e o seu tempo de meia vida é de aproximadamente 4 horas (MCEVOY, 2003).

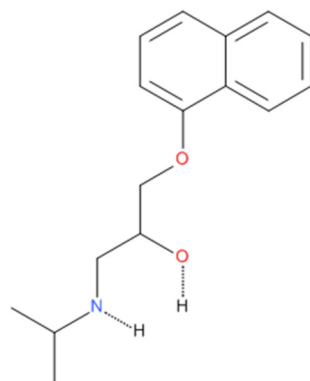


FIGURA 3 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO PROPRANOLOL

3.2.2.3 NADOLOL

O nadolol (Figura 4) é indicado para a hipertensão arterial, angina no peito, hipertireoidismo e enxaquecas. Após a absorção via oral, não é metabolizado pelo fígado e não sofre alteração ao ser excretado pela urina. O tempo de meia vida é de 12 a 24 horas (MCEVOY, 2003).

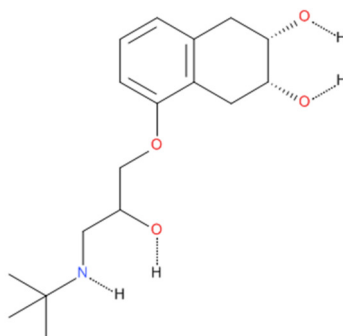


FIGURA 4 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO NADOLOL

Pesquisas encontraram os beta bloqueadores em matrizes ambientais como águas superficiais (BENDZ et al., 2005; VIENO et al., 2006; KASPRZYK-HORDERN et al., 2008a; ALDER et al., 2010; NÖDLER et al., 2010; VARGA et al., 2011), efluentes de estações de tratamento de esgotos (HUGGETT et al., 2003; VIENO et al., 2006; HERNANDO et al., 2007; KASPRZYK-HORDERN et al., 2008a; ALDER et al., 2010; NÖDLER et al., 2010), águas subterrâneas (SACHER et al., 2001; GOTTSCHALL et al., 2012) e água potável (HUERTA-FONTELA et al., 2011).

Porém, existem poucos estudos em relação à toxicidade desses compostos no meio ambiente e seus efeitos crônicos. Alguns estudos foram

realizados para determinar o impacto que os beta bloqueadores causam no ambiente aquático. Pesquisas afirmaram que o propranolol alterou os níveis de testosterona e estradiol em peixes (*Oryzias latipes*) em 14 dias de exposição em uma concentração de $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ e ocorreu uma redução do número de ovos postos após uma exposição de 4 semanas em concentrações de $0,5$ e $1 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ (HUGGETT et al., 2002).

Estudos de toxicidade aguda, realizados em biofilme fluvial, mostraram que o propranolol causou a inibição da fotossíntese das algas em 85% em uma concentração de $531 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ por 24 horas. O metoprolol causou a mortalidade de 50% de bactérias em uma concentração de $503 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ após 24 horas (BONNINEAU et al., 2010).

As pesquisas determinaram a toxicidade em concentrações maiores que encontradas no meio ambiente, como exemplo, Vieno et al. (2006) encontraram o metoprolol em concentrações de 1350 ng.L^{-1} na entrada da ETE, 990 ng.L^{-1} na saída da estação e 116 ng.L^{-1} em água superficial no Rio Vantaa na Finlândia. Porém, no meio aquático ocorrem inúmeras interações abióticas e bióticas e pouco se sabe sobre os efeitos toxicológicos em baixas concentrações e ao longo prazo.

Hernando et al. (2004), por meio de testes agudos de toxicidade com *Daphnia magna*, afirmaram que os betabloqueadores e os agentes reguladores de lipídios testados individualmente não apresentaram riscos para o meio ambiente, porém em outro teste, foram adicionados $2 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ (concentração próxima encontrada no meio ambiente) de cada composto individualmente em efluentes não tóxicos e este teste apresentou alta toxicidade na *Daphnia magna*, ou seja, os efluentes domésticos podem conter vários poluentes que contribuem para o efeito tóxico total de organismos aquáticos.

Não existem normas e legislações sobre as concentrações que podem afetar a saúde humana. No entanto, alguns autores avaliaram o risco de exposição ambiental aos fármacos utilizando dados da ingestão diária aceitável. Estes dados foram utilizados para calcular as concentrações previsivelmente sem efeitos nocivos para os organismos por meio de modelos de avaliação (CUNNINGHAM et al., 2009). Porém as interações que os fármacos provocam no meio ambiente são complexas e desconhecidas.

São necessários mais estudos para compreender a dinâmica desses contaminantes emergentes no meio aquático, portanto, é fundamental quantificá-las em concentrações mais próximas as encontradas no ambiente para estudar seus efeitos toxicológicos nos ecossistemas e na saúde humana.

Para garantir a confiabilidade dos resultados encontrados, é necessário validar o método proposto.

3.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

As técnicas de separação como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC/MS) vem se destacando nos últimos anos para a detecção de contaminantes em matrizes ambientais (SACHER et al., 2001; HUGGETT et al., 2003; BENDZ et al., 2005; VIENO et al., 2006; HERNANDO et al., 2007; KASPRZYK-HORDERN et al., 2008a; ALDER et al., 2010; NÖDLER et al., 2010; HUERTA-FONTELA et al., 2011; VARGA et al., 2011; GOTTSCHALL et al., 2012). Neste contexto, é necessário garantir dados analíticos confiáveis por meio de uma validação do método.

A validação de um novo método analítico, segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), consiste em estabelecer parâmetros e requisitos mínimos para um determinado procedimento por meio de estudos experimentais, visando garantir a confiabilidade dos resultados.

Os parâmetros para a validação de um novo método podem sofrer algumas alterações entre as organizações nacionais e internacionais. A IUAPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) elaborou um documento técnico para a validação de métodos analíticos (THOMPSON et al., 2002). O US-FDA (*United States Food and Drug Administration*) também redigiu documentos para a validação de métodos (FDA, 1999). Existem guias para validações de métodos em amostras específicas como o proposto pela UNODOC (*United Nations Office on Drugs and Crime*) que é indicado para testes de drogas ilícitas em amostras biológicas e materiais apreendidos (UNODOC, 2009).

No Brasil, existem duas agências credenciadoras que disponibilizam documentos com procedimentos para a validação de métodos analíticos, a

ANVISA com a resolução ANVISA RE nº 899, de 29/05/2003 e o INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial) com o documento INMETRO DOQ-CGCRE-008, de março/2003.

Não existe um documento normatizado para a validação de métodos analíticos, porém em sua maior parte, as definições são as mesmas, as diferenças ocorrem devido às diversas aplicações.

Os parâmetros utilizados para a validação do método, baseado na resolução da ANVISA, consiste na seletividade, curva analítica, intervalo de trabalho, linearidade, sensibilidade, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez.

- A seletividade é a capacidade de detectar o analito de interesse em uma amostra com componentes que podem interferir no resultado como impurezas e produtos de degradação. A seletividade garante que o pico do analito seja exclusivamente do composto.
- A curva analítica é obtida por meio de análise de padrões com concentrações conhecidas para determinar a equação linear e o coeficiente de correlação.
- O intervalo de trabalho é a faixa de aplicação entre o menor e o maior valor do composto com exatidão e precisão.
- A linearidade é a capacidade do método em obter resultados linearmente proporcionais às concentrações do analito.
- A sensibilidade é a capacidade do método em diferenciar duas concentrações próximas.
- A exatidão é a concordância entre a concentração real do analito e o estimado pela análise.
- O limite de detecção é a menor concentração do analito que pode ser detectada, porém não quantificada enquanto que o limite de quantificação representa a menor concentração do analito que pode ser quantificado.
- A robustez é a capacidade do método experimental de não sofrer alterações nos dados por uma modificação pequena.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

A Região Metropolitana de Curitiba - RMC é formada por 29 municípios: Adrianópolis, Agudos do Sul, Almirante Tamandaré, Araucária, Balsa Nova, Bocaiúva do Sul, Campina Grande do Sul, Campo do Tenente, Campo Largo, Campo Magro, Cerro Azul, Colombo, Contenda, Curitiba, Doutor Ulysses, Fazenda Rio Grande, Itaperuçu, Lapa, Mandirituba, Piên, Pinhais, Piraquara, Quatro Barras, Quitandinha, Rio Branco do Sul, Rio Negro, São José dos Pinhais, Tijucas do Sul, Tunas do Paraná. É considerada a oitava região metropolitana mais populosa do país, com um total de, aproximadamente, 3,22 milhões de habitantes que ocupam 15.231 km², sendo que 91,7% da população residem em áreas urbanas (IBGE, 2010).

Aproximadamente 543 mil habitantes ou cerca de 20 % da população total da RMC, residem em áreas de mananciais. Uma parte da população encontra-se em ocupações irregulares na RMC, segundo dados houve um crescimento de ocupações irregulares a partir de 1990, chegando a um total de 31 mil unidades na RMC e 58,5 mil unidades em Curitiba em 2000, o que contribui para a degradação dos corpos aquáticos (PLANO DIRETOR DE PINHAIS, 2010).

Segundo dados da SUDERHSA (2007), somente 59,3% da população da RMC são atendidos pelo sistema de coleta de esgoto, deste total 88,8% são tratados com uma eficiência média de 70%, ou seja, uma parcela da população tem seus efluentes lançados diretamente no corpo hídrico, o que implica na degradação da sua qualidade.

Em relação aos efluentes industriais, 306 estabelecimentos industriais situados na RMC, contribuem com o lançamento de matéria orgânica nos corpos hídricos, destes 79% não atendem aos padrões de lançamento de cargas estabelecidos pelo órgão ambiental responsável. Porém, a carga orgânica de origem industrial representa somente 10% da carga total que é lançada nos corpos aquáticos da Bacia do Alto Iguaçu (SUDERHSA, 2000).

A Bacia do Rio Iguaçu é a maior bacia hidrográfica do Estado do Paraná com uma área de drenagem de 72.000 km² (Figura 5), deste total 79% pertencem ao estado do Paraná, 19% ao estado de Santa Catarina e 2% à

Argentina (MERENDA, 2004). O Rio Iguaçu é formado pela confluência dos rios Atuba e Iraí, localizados na RMC, possui uma extensão de 1.275 km, desde a nascente até a sua foz no Rio Paraná, localizado no Município de Foz do Iguaçu (NAHON, 2006).

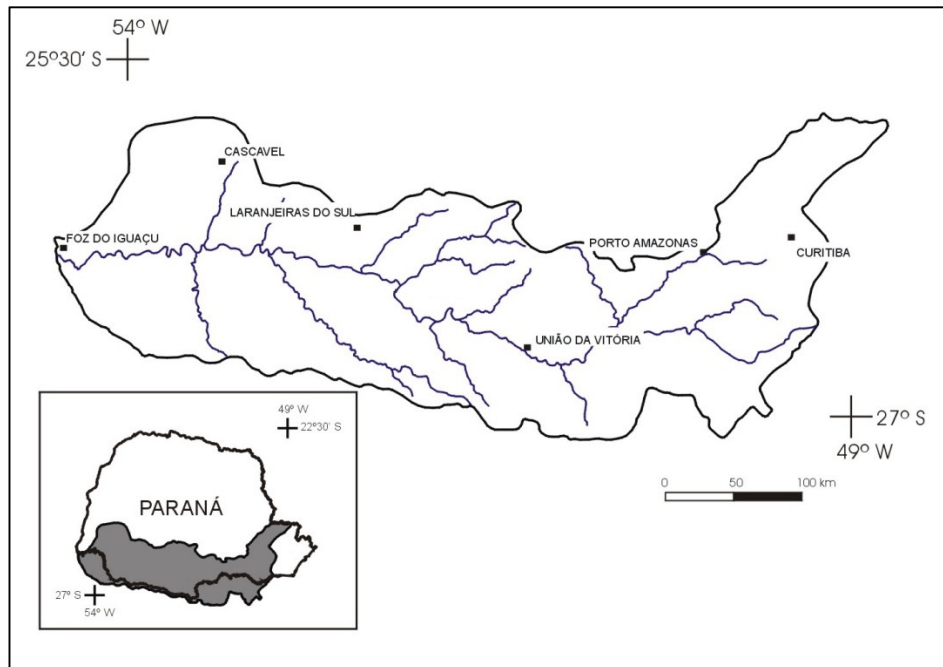


FIGURA 5 – BACIA DO IGUAÇU
 FONTE: MERENDA (2004)

O Rio Iguaçu apresenta um elevado desnível da bacia que facilita o aproveitamento hidroelétrico. Utilizando esse potencial foram construídas cinco grandes barragens: Foz do Areia, Segredo, Salto Santiago que operam sob a forma de reservatório e Salto Osório e Salto Caxias sob a forma de fio d' água (MERENDA, 2004).

A bacia é dividida em três unidades menores Alto, Médio e Baixo Iguaçu. Porém, essa divisão não é unânime e ela se diverge de autor para autor. A Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu abrange a RMC, em uma zona compreendida entre a Serra do Mar e a escarpa Devoniana, com uma extensão de cerca de 95 km (Figura 6) com uma área de, aproximadamente, 6.000 km² (DEPPE et al., 2009) .



FIGURA 6 – OS MUNICÍPIOS QUE FORMAM A BACIA DO ALTO IGUAÇU
 FONTE: CASTRO (2005)

A Bacia do Alto Iguaçu é de essencial importância política e econômica para o desenvolvimento do Estado do Paraná por estar localizada na capital do estado e pelo fato de ser o principal manancial de abastecimento da RMC, pois é o sistema com maior capacidade de produção de água da região, na ordem de 3.000 L/s. Outros sistemas utilizados para a captação de água são o Sistema Iraí, o Sistema Passaúna, além do aquífero Karst, totalizando mais de 7.000 L/s (SCHUSSEL, 2001). Na Bacia do Alto Iguaçu não existem usinas hidrelétricas e as atividades agrícolas demandam pouca água em comparação com as atividades urbanas (CASTRO, 2005).

Atualmente o Rio Iguaçu encontra-se com alto nível de degradação causado pelas altas concentrações de nutrientes e matéria orgânica por meio de efluentes domésticos, industriais e poluição difusa na RMC. (MENDONÇA, 2004).

As principais atividades geradoras de passivos ambientais, na RMC são: as estações de tratamento de esgotos (ETE's CIC/Xisto, Padilha Sul, Atuba Sul e Belém) e a extração de argila e areia, além de lançamentos *in natura* de efluentes domésticos nos corpos aquáticos resultados de ligações clandestinas nas redes pluviais ou diretamente nos rios (CASTRO, 2005).

Devido a estes lançamentos, os corpos aquáticos que poderiam ser utilizados para o abastecimento público estão comprometidos devido as

poluições das águas, como no caso do Rio Palmital. As regiões com maior grau de urbanização estão localizadas na margem direita do Rio Iguaçu, são as sub-bacias: Belém, Padilha, Atuba, Palmital e Passaúna (NAHON, 2006).

A diminuição da qualidade da água na RMC tem sido influenciada, principalmente, pelos seguintes fatores: rápido e acentuado crescimento urbano, que causou a impermeabilização do solo e o aumento das ocupações irregulares nas margens dos rios; baixa declividade do rio Iguaçu na RMC; insuficiência de vazões para diluição de efluentes lançados devido às características geográficas (COMEC, 2002).

A Bacia do Alto Iguaçu possui afluentes que estão localizados em áreas de alta densidade populacional, que pode acarretar em danos ambientais.

O Rio Atuba, cuja maior parte das nascentes encontra-se no município de Colombo, faz fronteira entre os municípios de Curitiba e Pinhais, e apresenta uma extensão de 29,5 km até a sua foz, localizada no Rio Iguaçu. Esta sub-bacia possui uma área de drenagem de 63 km². Atualmente, encontra-se poluído devido à ocupação irregular nas suas margens, ocasionando lançamentos clandestinos de esgoto doméstico e resíduos sólidos no mesmo (CHEPAK, 2008). A sub-bacia apresenta alta taxa de degradação devido à alta densidade populacional com lotes residenciais, industriais e de serviços/comércio (RACHWAL et al., 2001; IDE et al., 2013). Este rio não é mais utilizado para captação de água para abastecimento desde 1998, devido à poluição, mas apenas para assegurar a vazão remanescente (ANDREOLI, 2003).

O Rio Palmital tem suas nascentes localizadas no município de Curitiba e deságua a 21 km de distância no Rio Iraí. A bacia tem uma área de drenagem de 95,27 km² (PRZYBYSZ, 2007). Também recebe alta carga de esgotos domésticos causada pela ocupação irregular e a falta de coleta e tratamento de esgoto (IDE et al., 2013). O solo das margens do rio está totalmente degradado pela existência de um número reduzido de florestas ciliares e pelo fato de ser depósito clandestino de entulhos de construção civil (RACHWAL et al., 2001). Para evitar que as águas do Palmital fossem utilizadas para o abastecimento, foi construído o Canal Extravasador em 1998 pela Superintendência de Recursos Hídricos e Saneamento do Estado (SUDERHSA) para evitar cheias na região e encaminhar as águas do Iraí até a

Estação de Tratamento de Água (ETA), desviando e evitando que a água do Rio Palmital fosse levada para a ETA Iguaçu (ANDREOLI, 2000).

O Rio Belém tem seus mananciais localizados no município de Curitiba e conta com aproximadamente 21 km de extensão até a sua foz. A sub-bacia do Rio Belém abrange uma área de drenagem de 87,80 km². O rio apresenta uma alta densidade populacional na sua margem, com ocupações irregulares e presença de indústrias, o que compromete a sua qualidade. Outro problema são as estações de tratamento de esgoto, as quais nem sempre são eficientes e acabam sendo também fontes de poluição, lançando alta quantidade de nutrientes no rio (BOSCARDIN, 2008; KRAMER, 2012; IDE et al., 2013).

Os rios Atuba, Palmital, Belém e Iguaçu localizados na RMC apresentam um alto nível de degradação, logo torna-se importante monitorar esses rios para identificar os contaminantes emergentes e para determinar a influência da poluição da RMC na Bacia do Rio Iguaçu.

Kramer (2012) quantificou três contaminantes emergentes do grupo dos fármacos: diclofeneco, ibuprofeno e paracetamol em águas superficiais nos rios: Barigui, Iraí, Iguaçu, Atuba e Belém.

Ide et al. (2013) determinou a concentração de cafeína, que é um importante indicador antrópico, em concentrações de 0,170 a 22,84 µg.L⁻¹ em águas superficiais nos rios: Iraí, Atuba, Palmital e Iguaçu.

Estes estudos sugerem que outros compostos podem estar presentes nos corpos aquáticos da RMC.

O estudo monitorou quatro rios da bacia do Alto Iguaçu: Iguaçu, Atuba, Palmital e Belém localizados na RMC e o Rio Iguaçu, da sua nascente, em Curitiba, até sua foz, em Foz do Iguaçu para determinar a influência da RMC no Rio Iguaçu.

4.2 AMOSTRAGENS

Nos rios Atuba, Palmital, Belém e Iguaçu localizados na RMC as coletas foram realizadas em abril/2012, junho/2012 e em novembro/2012. No Rio Iguaçu da nascente até a sua foz foram realizadas duas coletas: julho/2012 e novembro/2012.

Foram amostrados 27 pontos, sendo 16 pontos ao longo do Rio Iguaçu, 4 pontos no Rio Atuba, 3 pontos no Rio Belém e 3 pontos no Rio Palmital. Na Tabela 3 são apresentadas as localizações e as siglas utilizadas para cada ponto amostrado.

TABELA 3 – LOCALIZAÇÃO DOS PONTOS E SUAS RESPECTIVAS SIGLAS

Rio	Latitude (S)	Longitude (O)	Sigla	Município
Atuba	25°20'30.99"	49°14'14.69"	AT1	Colombo
Atuba	25°23'25.00"	49°11'36.60"	AT2	Pinhais
Atuba	25°27'53.73"	49°11'25.56"	AT3	Curitiba
Atuba	25°28'25.81"	49°11'7.90"	AT4	Curitiba
Belém	25°23'55.46"	49°16'14.44"	BL1	Curitiba
Belém	25°26'51.93"	49°15'4.10"	BL2	Curitiba
Belém	25°30'26.58"	49°12'54.22"	BL3	Curitiba
Palmital	25°19'21.67"	49° 9'45.78"	PA1	Colombo
Palmital	25°23'35.06"	49°10'26.18"	PA2	Colombo
Palmital	25°26'28.84"	49°10'6.43"	PA3	Pinhais
Iguaçu	25°29'5.20"	49°11'25.68"	IG1	Curitiba
Iguaçu	25°31'42.10"	49°13'8.50"	IG2	São José dos Pinhais
Iguaçu	25°35'57.49"	49°15'41.61"	IG3	São José dos Pinhais
Iguaçu	25°35'16.83"	49°37'53.72"	IG4	Fazenda Rio Grande
Iguaçu	25°35'54.33"	49°24'48.87"	IG5	Araucária
Iguaçu	25°36'1.52"	49°30'49.63"	IG6	Araucária
Iguaçu	25°35'17.2"	49°37'53.84"	IG7	Balsa Nova
Iguaçu	25°33'1.15"	49°53'21.78"	IG8	Porto Amazonas
Iguaçu	25°52'54.5"	50°23'44.1"	IG9	São Matheus do Sul
Iguaçu	26°15'0.0"	51°6'33.60"	IG10	União da Vitória
Iguaçu	26° 13'25.1"	51°4'53.92"	IG11	União da Vitória
Iguaçu	26°15'3.28"	51°6'5.89"	IG12	União da Vitória
Iguaçu	26°10'39.71"	51°10'26.47"	IG13	Porto Vitória
Iguaçu	25°38'29.88"	52°37'20.53"	IG14	Saudade do Iguaçu
Iguaçu	25°33'49.68"	53°34'34.80"	IG15	Realeza
Iguaçu	25°39'11.84"	54°27'23.65"	IG16	Foz do Iguaçu

Os pontos AT3 e AT4 respectivamente estão situados a montante e a jusante da ETE Atuba Sul. O ponto BL3 está situado na sua foz no Rio Iguaçu. O PA1 encontra-se próximo à nascente do Rio Palmital. O ponto IG1 está situado na junção dos rios Atuba e Iraí, em Curitiba. O ponto IG2 localiza-se na junção entre o Rio Iguaçu e o Rio Belém (Figura 7).

O ponto IG12 está situado na saída da ETE no município de União da Vitória e o IG10 na captação de água no mesmo município. O ponto IG16 está localizado no Parque Nacional do Iguaçu (Figura 8).

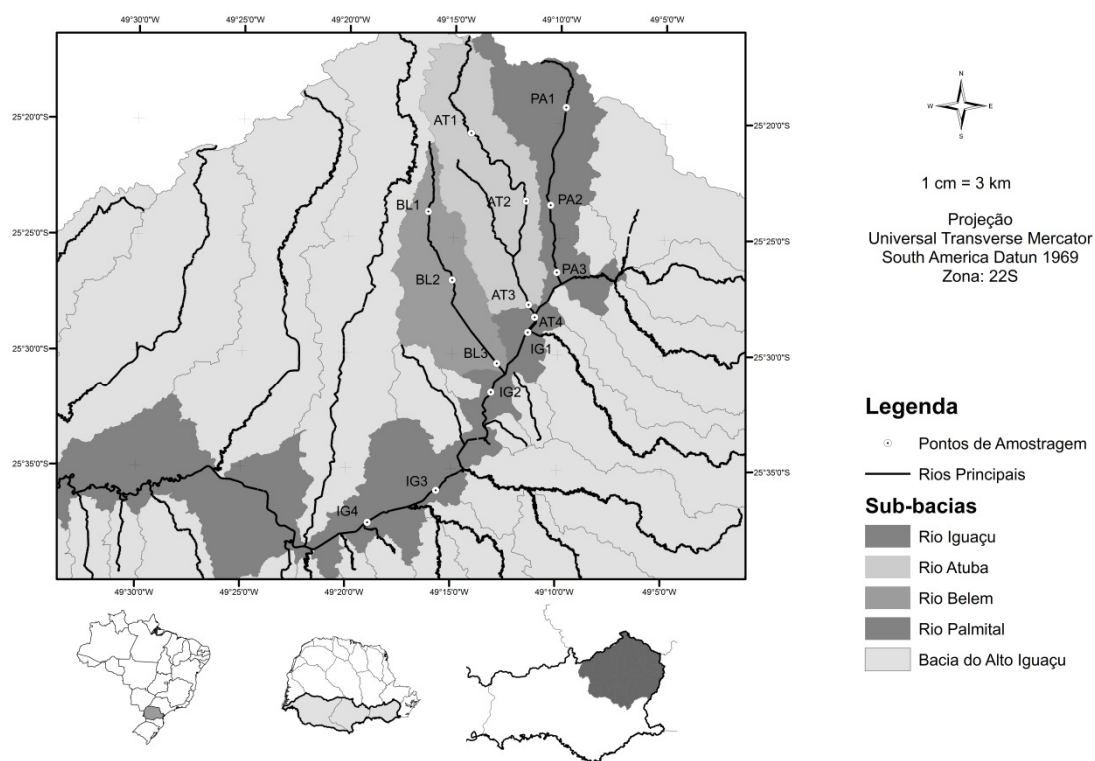


FIGURA 7 – BACIA DO ALTO IGUAÇU COM OS PONTOS DE AMOSTRAGEM
FONTE: O AUTOR (2013)

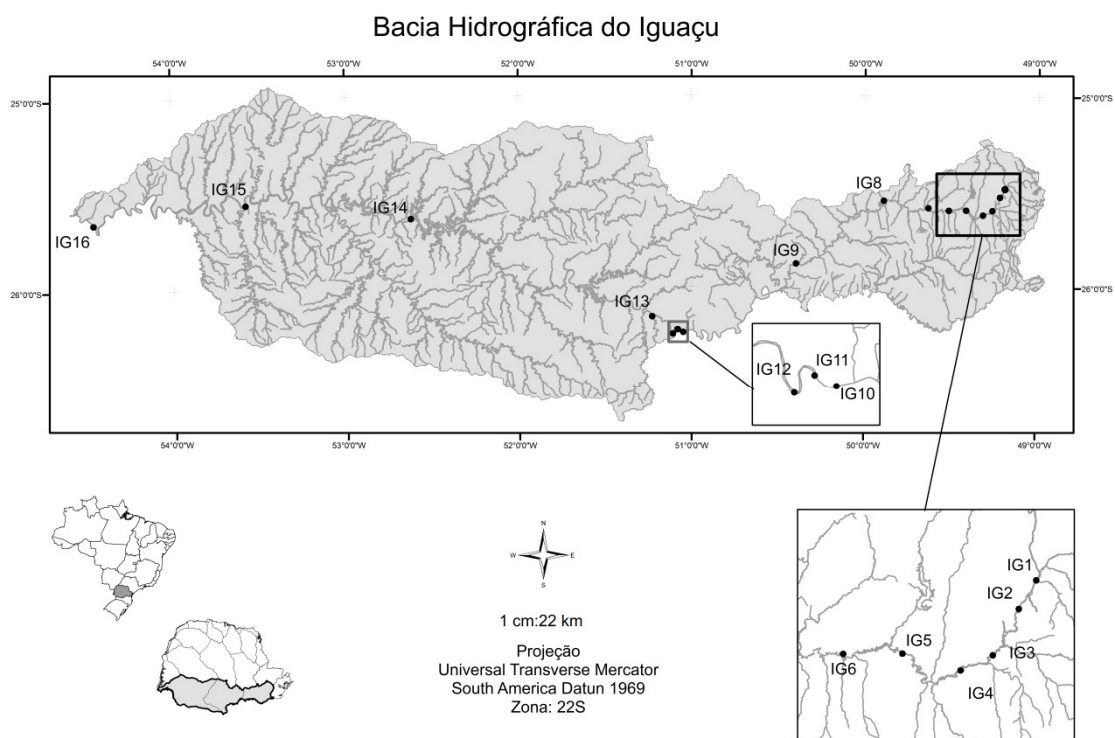


FIGURA 8 – BACIA DO IGUAÇU COM OS PONTOS DE AMOSTRAGEM
FONTE: O AUTOR (2013)

4.3 ANÁLISES FÍSICAS E QUÍMICAS

Em campo foram medidas as temperaturas do ar e da água ($^{\circ}\text{C}$), pH e oxigênio dissolvido ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) por meio de uma sonda multiparâmetros da marca Hanna, modelo HI9828. A turbidez (NTU) foi determinada com o equipamento da marca Hanna, modelo HI98703. As concentrações de carbono orgânico dissolvido (COD) foram obtidos através do equipamento HiPerTOC (Total Organic Carbon Analyzer) da marca Thermo Scientific.

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

As análises abióticas foram realizadas de acordo com as metodologias apresentadas no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* (APHA, 1998). As amostras foram filtradas em membrana Millipore

de éster de celulose, 0,45 μm para a determinação de N-nitrito (método colorimétrico), N-nitrato (método da redução do cádmio), N-amoniacoal (método de fenato), N-orgânico (soma de todas as formas de nitrogênio menos o N-total), ortofosfato (método do ácido ascórbico), íon cloreto (método titulométrico do nitrato de mercúrio), íon sulfato (método turbidimétrico). A partir de amostras in natura (sem filtração) foram realizadas análises de N-total (digestão por persulfato) e alcalinidade (método potenciométrico de Gran) (GRAN, 1952).

Todas as análises foram realizadas no LEAQUA (Laboratório de Estudos Avançados em Química Ambiental).

Os índices pluviométricos foram fornecidos pelo Instituto das Águas do Paraná.

4.4 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

4.4.1 REAGENTES

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

Nas extrações em fase sólida (SPE) foram utilizados cartuchos (6 mL) contendo 1000 mg de C18 da marca Chromabond®.

4.4.2 EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA

A extração em fase sólida (SPE) utilizada é uma das técnicas de extração mais utilizadas para a determinação de analitos de interesse em matrizes aquosas. A SPE aplicada consiste em pequenas colunas na forma de cartuchos que são recheadas com diferentes adsorventes. A escolha do adsorvente é baseada no volume da amostra, na concentração e nas características do analito. O adsorvente utilizado e mais comumente

empregado é a sílica que apresenta uma maior seletividade em comparação com o polímero.

A amostra foi passada pela SPE, previamente condicionado, por pressão e os analitos de interesse foram adsorvidos junto com os compostos interferentes. Foi adicionada uma solução de lavagem para a retirada dos compostos interferentes e o analito foi eluído por meio do solvente.

Para os testes de recuperação, foram utilizadas amostras de água ultrapura (1000 mL) com concentrações de padrões conhecidas e uma amostra isenta de padrão. As amostras tiveram o pH ajustado para 10 por meio de uma solução de NaOH (2 M).

Para as extrações, foram utilizadas amostras de água superficial (1000 mL), coletadas em garrafas âmbar e armazenadas em caixas térmicas até a chegada ao laboratório. As garrafas foram previamente descontaminadas com Extran® e solventes hexano, diclorometano e metanol. As amostras foram filtradas com membrana de acetato de celulose 0,45 μm e tiveram o pH ajustado para 10 por meio de uma solução de NaOH.

Os cartuchos foram condicionados com 5 mL de hexano, 5 mL de acetona, 10 mL de metanol e 5 mL de água ultra pura com pH 10. As amostras foram passadas pelos cartuchos num fluxo de 5 – 6 mL.min⁻¹. Após a passagem das amostras, o cartucho foi lavado com um solução de 5 mL de metanol a 5% em solução aquosa a 2% de NH₄OH. Os cartuchos foram secos com fluxo de nitrogênio, eluídos com 12 mL de metanol e rotaevaporados à temperatura de 45 °C. O resíduo seco foi reconstituído com 1 mL de metanol e armazenado a uma temperatura de -4°C para posterior análise.

4.4.3 DERIVATIZAÇÃO

A cromatografia em fase gasosa é a técnica em que os compostos precisam ser voláteis e termicamente estáveis. Como os compostos analisados apresentavam baixa volatilidade, os mesmos foram derivatizados para poderem ser analisados por cromatografia gasosa com detector de massa (GC/MSMS).

O derivatizante utilizado foi o BSTFA + 1% TMCS é um agente de sililação no qual grupamentos polares são substituídos por um grupo de

trimetilsilil (TMCS), que são mais voláteis, menos polar e termicamente mais estáveis.

Em todos os experimentos a derivatização foi realizada. As amostras foram evaporadas em *inserts* de 350 μL em estufa com temperatura de 60°C, após a secagem foram adicionados 50 μL do derivatizante (BSTFA + 1% TMCS) em uma temperatura de 60°C por 30 minutos para a reação. Após esta etapa, foram adicionados 50 μL de acetato de etila como solvente. Nas análises foi utilizado o método da adição do padrão, no qual foi adicionada uma concentração conhecida de padrão, após a derivatização.

4.4.4 CROMATOGRAFIA GASOSA (GC-MS/MS)

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

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

4.5 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

A validação do método analítico proposto foi baseada em parâmetros da resolução da ANVISA. A seletividade foi verificada por meio da análise da amostra isenta de padrão e o padrão puro com os três compostos em concentrações conhecidas. Foram analisados os tempos de retenções e os espectros de massa dos compostos de interesse.

A curva analítica foi obtida por meio da padronização externa em solvente para a quantificação dos compostos de interesse. As soluções estoque foram preparadas em metanol com uma concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ através da pesagem dos padrões sólidos (tartarato de metoprolol, cloridrato de propranolol e nadolol). A partir das soluções estoque, foram preparadas soluções de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$, nos quais foram obtidas as soluções de trabalho. A sensibilidade foi realizada pelo coeficiente angular da curva de calibração para cada equação da reta.

A linearidade foi determinada por meio da equação da regressão linear no qual foi obtido o coeficiente de correlação. A ANVISA recomenda um coeficiente de correlação (r) acima de 0,99 e o INMETRO um valor acima de 0,90.

Os limites de detecção e o de quantificação foram calculados pelo método estatístico recomendado pela ANVISA no qual foram utilizadas as Equações 1 e 2, em que Sa representa a estimativa do desvio padrão das amostras em branco e o S representa a sensibilidade (ANVISA, 2003).

$$LD = \frac{3 \times Sa}{S} \quad (1)$$

$$LQ = \frac{10 \times Sa}{S} \quad (2)$$

A exatidão foi calculada por meio de testes de recuperação, nos quais foram adicionados padrões em amostras de água ultrapura, com concentrações conhecidas para determinar a recuperação da extração em fase sólida. Foi utilizada a Equação 3, o $RE\%$ trata-se do quanto foi recuperado, o Vm é o valor medido e o Vr o valor real.

$$RE\% = \frac{Vm \times 100}{Vr} \quad (3)$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para facilitar a discussão, os resultados foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo está relacionado aos rios da RMC: Iguaçu (pontos 1, 2, 5 e 7), Atuba (pontos de 1-4), Palmital (pontos de 1-3) e Belém (pontos de 1-3). Já o segundo grupo está relacionado ao rio Iguaçu do ponto 1 (próximo da sua nascente) ao ponto 16 (próximo da sua foz).

5.1 ANÁLISES FÍSICAS E QUÍMICAS

5.1.1 REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA – RMC

As temperaturas dos rios analisados na RMC variaram de acordo com as estações do ano. No período de junho, durante a segunda coleta, foram encontradas as menores temperaturas médias ($15,2^{\circ}\text{C}$) e no início de abril, durante a primeira coleta, as temperaturas médias foram maiores ($20,9^{\circ}\text{C}$).

Os índices de precipitação foram obtidos para o município de Curitiba entre os meses de abril e dezembro no ano de 2012, pelo fato de que os rios estarem próximos ou situados em Curitiba. Conforme a Figura 9, considerando o índice pluviométrico, cinco dias antes de cada coleta, pode se observar que na primeira coleta a precipitação foi mais intensa com 37,4 mm, no período no qual as temperaturas médias foram maiores. A segunda e a terceira coletas as precipitações foram menores, com 9,4 mm e 12,4 mm, respectivamente, período no qual as temperaturas médias também foram menores, com valores de $15,2^{\circ}\text{C}$ e $19,6^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Nos dias das campanhas, na terceira coleta ocorreram precipitações maiores com 11,2 mm, seguida da primeira coleta com 1,6 mm, na segunda não houve precipitações.

As chuvas interferem diretamente nos corpos aquáticos, alterando os resultados dos parâmetros químicos e físicos, pois podem diluir os poluentes presentes nos rios após um determinado tempo que está chovendo ou, podem carrear compostos e fornecer picos de concentrações pelo arraste da poluição difusa. Este fato dependendo da intensidade da chuva e do momento que esta sendo realizada a coleta em relação ao início da chuva.

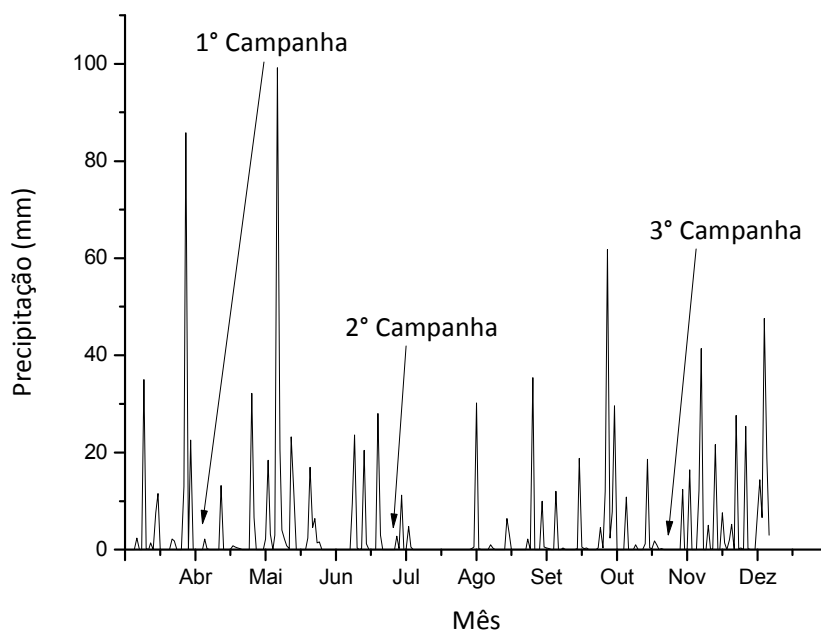


FIGURA 9 – ÍNDICE DE PRECIPITAÇÕES NO MUNICÍPIO DE CURITIBA
 FONTE: IINSTITUTO DAS ÁGUAS DO PARANÁ (2013)

As menores concentrações de oxigênio dissolvido na RMC, conforme a Figura 10, foram encontrados no Rio Belém, com média de $1,71 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 1,79 \text{ mg.L}^{-1}$) considerando todas as coletas e pontos amostrados.

No Rio Belém foi observada concentração mínima igual a zero de oxigênio dissolvido no ponto BL2 na terceira coleta (nov/12), ponto este localizado em área de grande densidade populacional. A concentração máxima foi de $5,34 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto BL1, na segunda coleta (jun/12), ponto este a jusante do lago do Parque São Lourenço.

O Rio Iguaçu, na Região Metropolitana de Curitiba, apresentou média de $1,39 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 1,5 \text{ mg.L}^{-1}$) de oxigênio dissolvido considerando todas coletas e pontos amostrados. A concentração mínima foi igual a zero em dois pontos: IG2 na primeira coleta e na terceira coleta (abril/12, nov/12) e IG7 na terceira coleta (nov/12). A concentração máxima foi de $4,98 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto IG1, na segunda coleta (jun/12). Todos os pontos do Rio Iguaçu estão localizados em áreas de fortes atividades antrópicas, principalmente a entrada de esgotos.

Os rios Atuba e Palmital apresentaram concentrações média de oxigênio dissolvido, considerando todos os pontos e coletas realizadas nestes rios, de $4,28 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 1,42 \text{ mg.L}^{-1}$) e $5,75 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 1,80 \text{ mg.L}^{-1}$), respectivamente. A menor concentração do Rio Atuba foi no ponto AT2

(nov/12) com valor de $1,45 \text{ mg.L}^{-1}$ e a maior concentração foi de $6,9 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto AT1 (jun/12).

O Rio Palmital apresentou as maiores concentrações de oxigênio dissolvido, entre os rios da RMC amostrados. A concentração máxima foi de $7,87 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto PA1, (abr/12), sendo este ponto localizado mais próximo a sua nascente. Já a concentração mínima foi de $2,9 \text{ mg.L}^{-1}$, obtida no ponto PA2 (jun/12) que apresenta grande influência antropogênica.

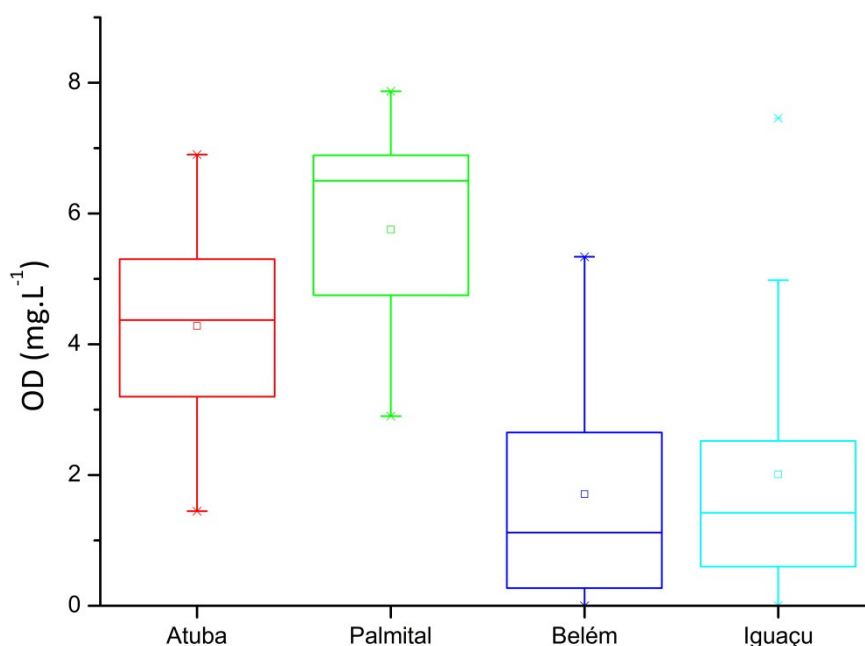


FIGURA 10 – CONCENTRAÇÕES DE OXIGÊNIO DISSOLVIDO NOS RIOS DA RMC

O oxigênio dissolvido é de essencial importância para os ecossistemas aquáticos e é um dos principais parâmetros para caracterizar poluição das águas devido à carga orgânica. A concentração de saturação do oxigênio dissolvido em um corpo aquático não poluído, ao nível do mar e temperatura de 20°C é igual a $9,2 \text{ mg.L}^{-1}$ e para altitudes maiores que 900 metros na mesma temperatura é $8,9 \text{ mg.L}^{-1}$. Concentrações abaixo de 5 mg.L^{-1} são letais para algumas espécies aquáticas e abaixo de 2 mg.L^{-1} nenhum organismo aquático sobrevive (VON SPERLING, 2005).

Os rios Atuba, Belém e Iguazu da RMC apresentaram concentrações abaixo de 2 mg.L^{-1} , em alguns pontos, indicando poluição aquática, causada provavelmente, pelo despejo de esgotos domésticos. Os pontos AT1 e PA1

apresentaram concentrações acima de 5 mg.L^{-1} , devido ao fato desses pontos receberem menor influência antrópica em relação aos demais pontos amostrados.

O pH nos quatros rios analisados da RMC tiveram os valores médios entre 7 e 8, ou seja, próximo a condição neutra (Tabela 4). Valores altos ou baixos de pH podem indicar a presença de efluentes nos corpos hídricos, sendo que quanto maior a quantidade de matéria orgânica disponível, menor será o valor do pH devido a decomposição biológica (VON SPERLING, 2005).

Porém, os resultados obtidos podem ocorrer devido aos altos valores de alcalinidade, conforme é mostrado na Tabela 4, o que mantém o pH numa condição neutra. A alcalinidade pode ser originada de fontes antropogênicas, como despejos domésticos e industriais. Os altos valores de alcalinidade podem estar relacionados aos processos de decomposição da matéria orgânica e à respiração de microrganismos aeróbicos que liberam gás carbônico dissolvido na água.

Nos rios Atuba e Palmital foram encontrados os maiores valores médios (abr/12) de turbidez com 60,5 NTU e 51,1 NTU, respectivamente, o que pode ser explicado pela chuva, que causou o carreamento de compostos para o rio, aumentando os sólidos em suspensão. A turbidez pode interferir nos processos de fotossíntese, que por sua vez, pode diminuir a concentração de oxigênio no ambiente (BRANCO, 1986).

O íon cloreto foi encontrado em maior concentração média no Rio Atuba com $31,2 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 39,5 \text{ mg.L}^{-1}$), chegando à concentração máxima de $149,2 \text{ mg.L}^{-1}$ do íon no ponto AT4 (nov/12) e, a menor concentração, foi no ponto PA1 com valor de $3,76 \text{ mg.L}^{-1}$ (abr/12). As principais fontes de íon cloreto em águas superficiais são o lançamento de esgotos domésticos e industriais, pelo fato de estar presente na dieta humana e passa inalterado no sistema digestivo.

O íon sulfato em águas superficiais também pode indicar descargas de esgotos domésticos, em função da degradação de proteínas e esgotos industriais. A maior concentração média foi encontrada no Rio Iguaçu, chegando à concentração máxima de $37,7 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 5,2 \text{ mg.L}^{-1}$) no ponto IG2 (abr/12).

TABELA 4 – VALORES MÉDIOS DOS PARÂMETROS: pH, ALCALINIDADE, TURBIDEZ, CLORETO E SULFATO NOS RIOS ANALISADOS

	Belém	Atuba	Iguaçu	Palmital
pH	7,71 ± 0,56	7,56 ± 0,59	7,22 ± 0,23	7,78 ± 0,70
Alcalinidade (mEq.L⁻¹)	1988 ± 327	1886 ± 407	1637 ± 10	1447 ± 497
Turbidez (NTU)	34,9 ± 17,4	44,0 ± 27,1	39,4 ± 1,5	34,6 ± 15,6
Cloreto (mg.L⁻¹)	31,6 ± 0,2	31,3 ± 39,5	29,5 ± 12,7	12,5 ± 8,0
Sulfato (mg.L⁻¹)	11,9 ± 16,1	9,6 ± 8,6	15,3 ± 16,7	5,3 ± 3,1

O Rio Belém, conforme a Figura 11, foi o rio que apresentou a maior concentração média de ortofosfato, com valor de 2,74 mg.L⁻¹ (± 2,12 mg.L⁻¹). A maior concentração foi encontrado no ponto BL2 (jun/12) com valor de 4,32 mg.L⁻¹, campanha esta em que ocorreu o menor índice de precipitação, o que pode ter contribuído para o aumento do nutriente no corpo aquático, não ocorrendo assim diluição dos efluentes domésticos.

Pode-se observar na Figura 11, que o Rio Iguaçu e o Rio Atuba também tiveram as maiores concentrações média de ortofosfato na segunda campanha com 1,45 mg.L⁻¹ (± 1,29 mg.L⁻¹) e 0,97 mg.L⁻¹ (± 1,45 mg.L⁻¹), respectivamente. A presença de ortofosfato pode ser um indicativo da contaminação por efluentes domésticos. Já o Rio Palmital obteve as menores concentrações médias com 0,02 mg.L⁻¹ (± 0,03 mg.L⁻¹), principalmente, pelas baixas concentrações encontradas no rio Palmital, sendo que no ponto PA1 (jun/12), sua concentração foi abaixo do limite de detecção do método.

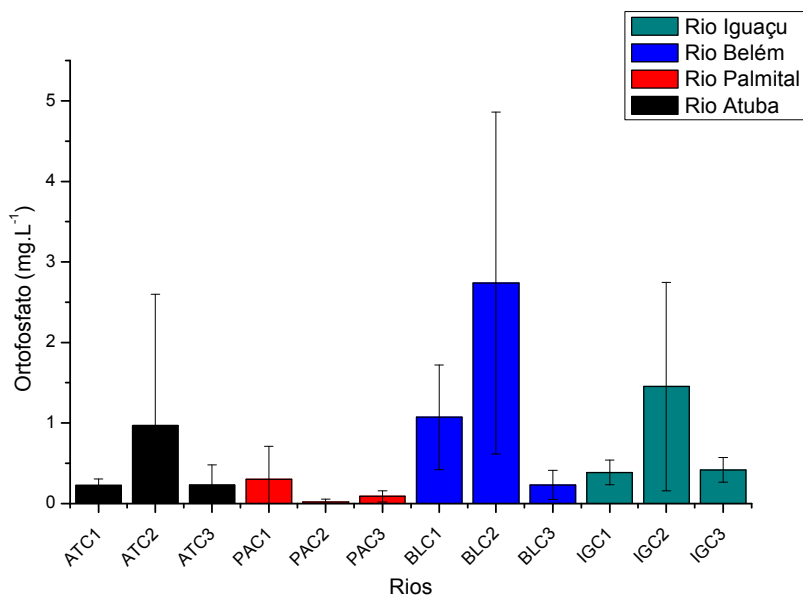


FIGURA 11 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE ORTOFOSFATO NAS TRÊS CAMPANHAS (C1, C2 E C3) NOS RIOS ATUBA (AT), PALMITAL (PA), BELÉM (BL) E IGUAÇU (IG) ANALISADOS

Segundo a Figura 12, o Rio Atuba, no ponto AT4 apresentou uma concentração maior de ortofosfato em relação aos outros pontos nas três coletas. O ponto está localizado à jusante da ETE Atuba Sul, o que está coerente, pois o processo de tratamento anaeróbico adotada nesta ETE não remove, ou remove muito pouco, o ortofosfato. Este fato pode ser confirmado pelos valores das concentrações obtidas a montante e a jusante da ETE. Na primeira campanha (abr/12) a concentração de ortofosfato foi maior a montante (AT3) da estação de tratamento, cuja concentração foi de 0,29 mg.L⁻¹, enquanto a jusante (AT4), a concentração foi de 3,41 mg.L⁻¹.

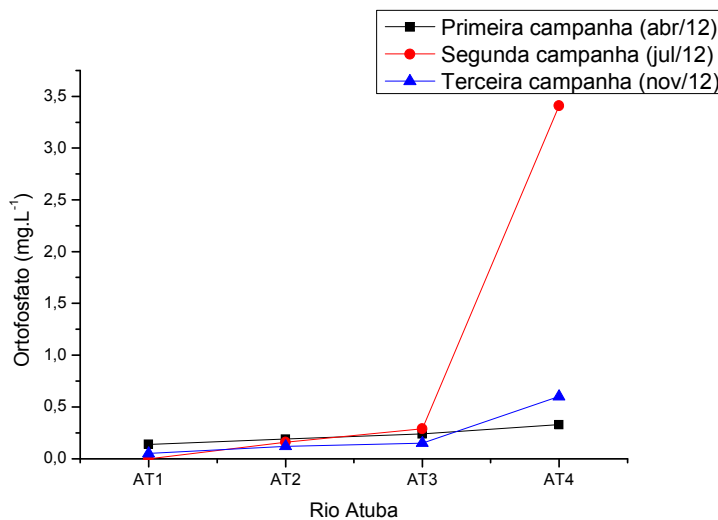


FIGURA 12 – CONCENTRAÇÕES DE ORTOFOSFATO NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS 4 PONTOS (AT1, AT2, AT3, AT4) DO RIO ATUBA

Conforme a Figura 13, no qual são apresentadas as formas do nitrogênio no ambiente aquático, pode ser observada que a forma predominante é o nitrogênio orgânico nos rios Belém (72,47 %), Iguazu (74,45 %) e Atuba (56,72 %). A maior concentração média de nitrogênio orgânico foi encontrada no Rio Belém, de acordo com a Figura 14 na segunda campanha, com $85,40 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 53,11 \text{ mg.L}^{-1}$) seguidos dos rios Atuba $59,98 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 44,29 \text{ mg.L}^{-1}$) na mesma coleta e Iguazu com $49,87 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 18,57 \text{ mg.L}^{-1}$) na terceira campanha.

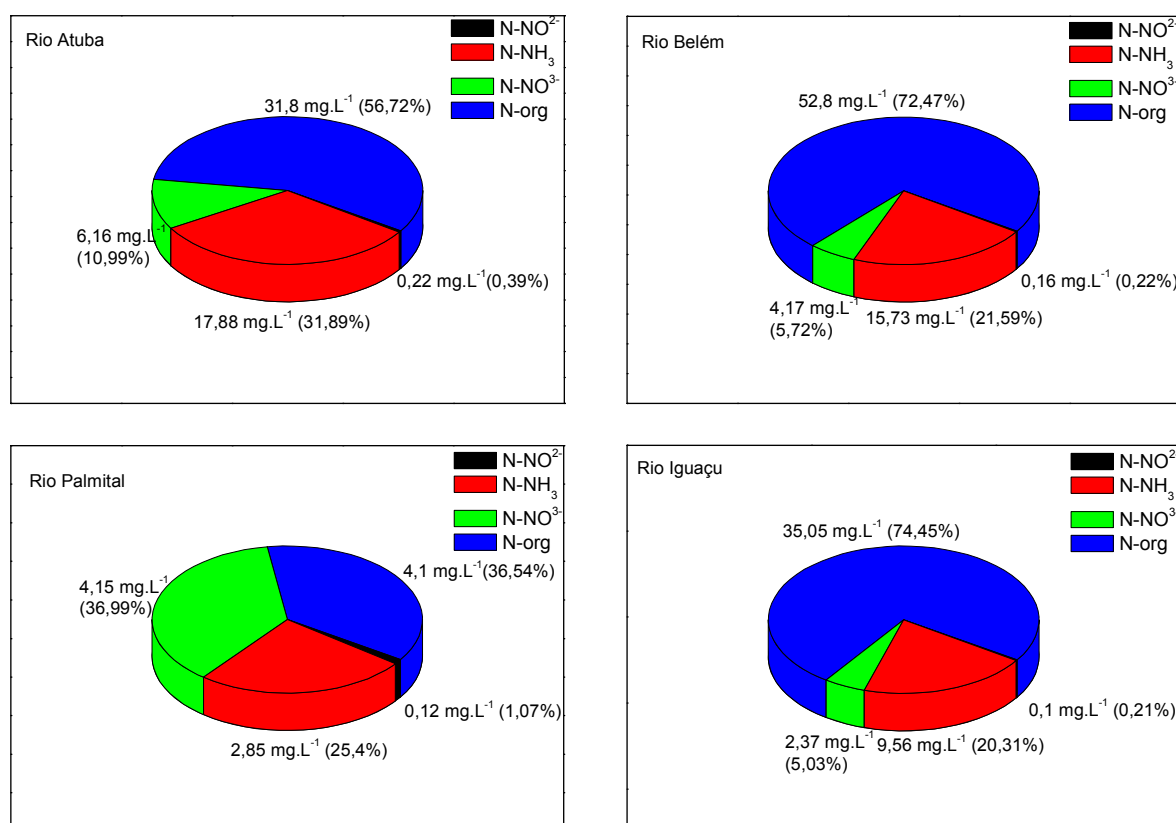


FIGURA 13 – DISTRIBUIÇÃO DAS FORMAS DE NITROGÊNIO DISSOLVIDO NOS RIOS: ATUBA, BELÉM, IGUAÇU E PALMITAL

Pode se observar, de acordo com a Figura 14, que as maiores concentrações de nitrogênio orgânico nos rios Belém e Atuba foram na segunda campanha (jul/12), campanha esta em que ocorreu o menor índice pluviométrico.

As formas de nitrogênio podem estar associadas às etapas de degradação, em que o nitrogênio orgânico encontra-se na zona de degradação, sendo que as altas concentrações desta forma de nitrogênio, nos corpos hídricos, pode ser um indicativo da presença de efluentes sanitários, devido à

presença de proteínas, aminoácidos, ureia e outros compostos orgânicos nitrogenados existentes nos esgotos.

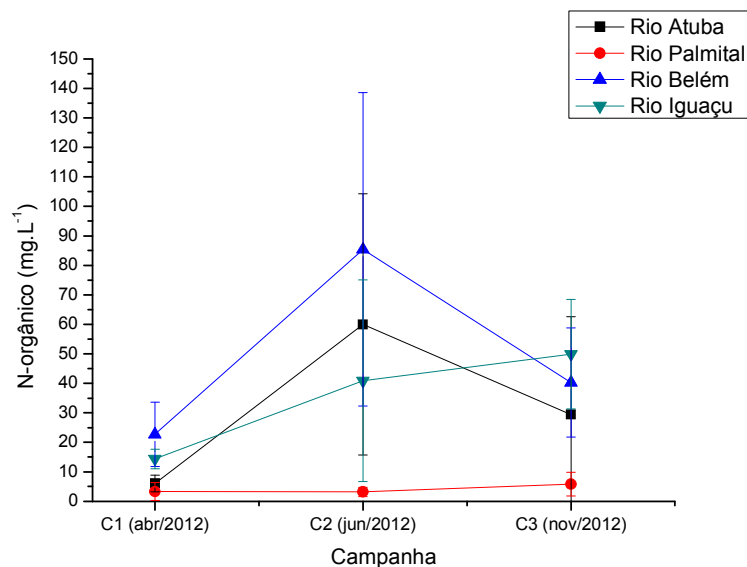


FIGURA 14 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE NITROGÊNIO ORGÂNICO NOS RIOS ATUBA, PALMITAL, BELÉM E IGUAÇU NAS TRÊS CAMPANHAS

O nitrito foi encontrado em menores proporções nos quatro rios pois esta é a forma intermediária da oxidação da amônia em nitrato.

No Rio Palmital, como pode ser observado na Figura 15 mostra que a forma predominante é o nitrato com 36,99%, que junto com o nitrito são as formas oxidadas do nitrogênio, ou seja, a presença do nitrato pode ser um indicativo de uma zona de águas mais limpas ou da existência de esgotos que foram oxidados. Esta distorção ocorre devido ao ponto PA1, que está localizado próximo da nascente do rio, região com pouca influência antrópica. Este fato é evidenciado quando comparado com os resultados do nitrogênio amoniacal no ponto PA1 em relação aos outros pontos amostrados neste rio (Figura 15), sendo que no ponto PA2 e PA3 as concentrações foram superiores a 6 mg.L⁻¹ na terceira campanha (nov/12), indicando uma possível contaminação por esgotos.

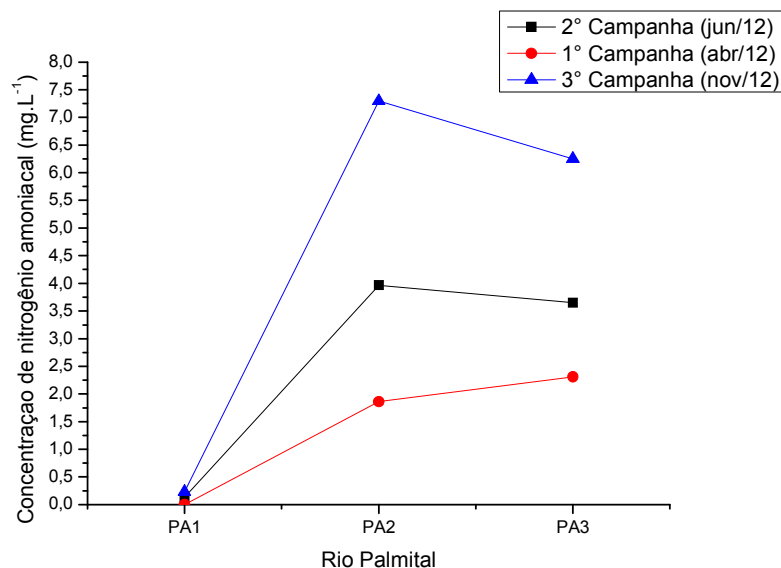


FIGURA 15 – CONCENTRAÇÕES DE NITROGÊNIO AMONIAICAL OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS TRÊS PONTOS (PA1, PA2, PA3) AMOSTRADOS DO RIO PALMITAL

As maiores concentrações de nitrogênio amoniacal foram obtidas nos rios Atuba e Belém com $27,19 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto AT4 e $21,85 \text{ mg.L}^{-1}$ no ponto BL3, respectivamente, ambas na primeira coleta, o que pode ter sido influenciado pelas precipitações, com aumento da concentração por poluição difusa. O aumento da concentração, deste parâmetro no ponto AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) pode ser explicado por meio do processo biológico de tratamento anaeróbico, o qual aumenta a concentração de amônia (Figura 16).

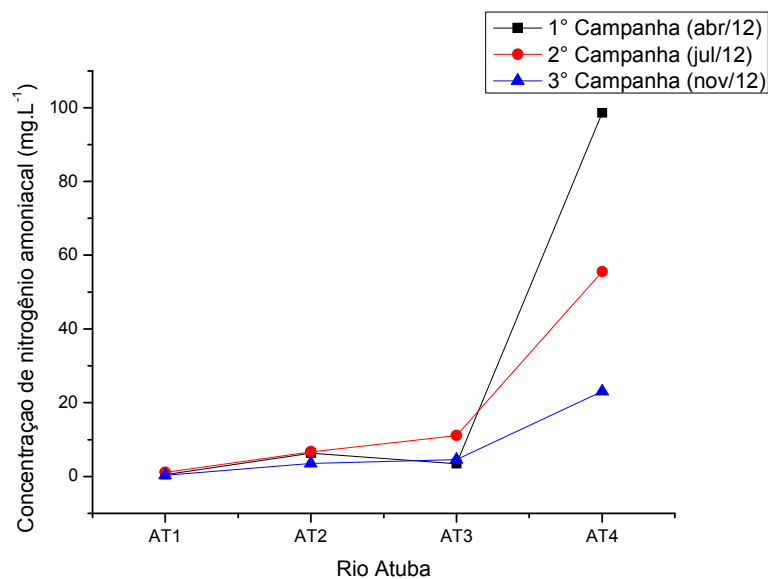


FIGURA 16 – CONCENTRAÇÕES DE NITROGÊNIO AMONIAICAL OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) AMOSTRADOS DO RIO ATUBA

No Rio Iguaçu, a maior concentração de N-amoniacal foi obtida no ponto IG2 na primeira campanha com $18,28 \text{ mg.L}^{-1}$, o que pode ser explicado pela localização do ponto, a jusante do Rio Belém no Rio Iguaçu.

As concentrações médias de carbono orgânico dissolvido (COD), conforme a Figura 17, foram maiores na terceira campanha (nov/12), período em que ocorreu precipitação no dia da coleta (11,2 mm), o que pode ter contribuído com o aumento da matéria orgânica.

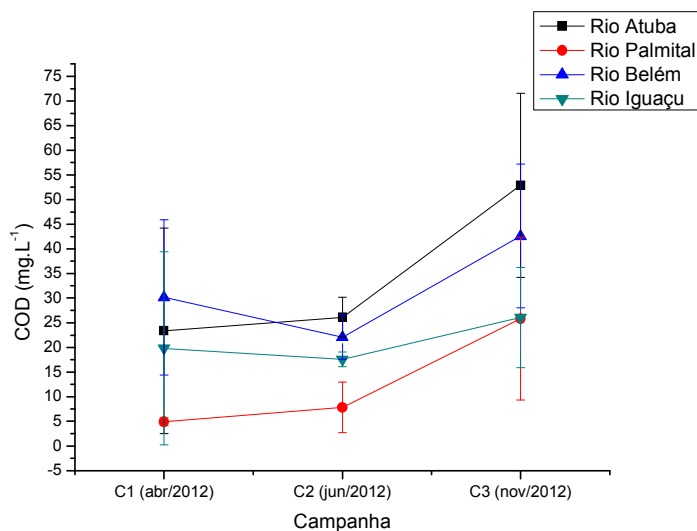


FIGURA 17 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE COD NOS RIOS ATUBA, PALMITAL, BELÉM E IGUAÇU NAS TRÊS CAMPANHAS

As concentrações de COD no Rio Atuba foi maior na 3ª campanha (nov/12) e o ponto AT4, localizado a jusante da ETE-Atuba sul obteve concentrações maiores em relação ao ponto AT3, localizado a montante da estação em todas as campanhas, conforme a Figura 18, devido ao tratamento anaeróbico da estação.

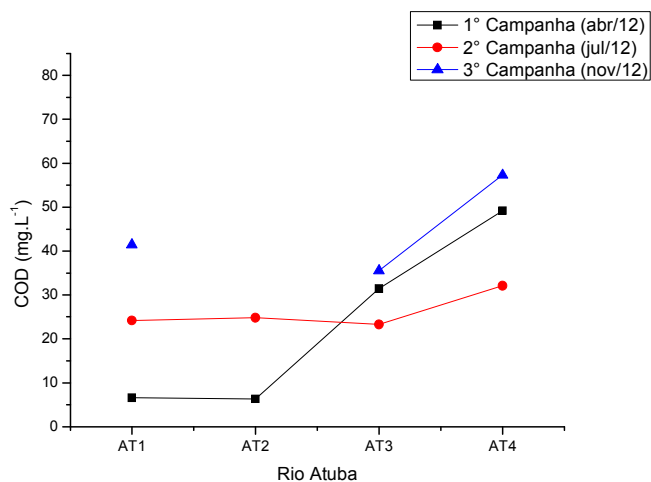


FIGURA 18 – CONCENTRAÇÕES DE COD OBTIDOS NAS TRÊS CAMPANHAS REALIZADAS NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA

5.1.2 RIO IGUAÇU DA NASCENTE À FOZ

As temperaturas das duas campanhas do Rio Iguaçu variaram de acordo com as estações do ano. Na primeira campanha, realizada no inverno, a temperatura média ao longo do rio foi de 14,3 °C e na segunda campanha realizada na primavera foi de 22,9°C.

Ao avaliar a variação da concentração de oxigênio dissolvido médio ao longo do Rio Iguaçu foram observados menores valores em regiões com maior influência de atividade antropogênica (Figura 19). Os menores valores médios da concentração de oxigênio dissolvido foram observados nos pontos do IG1 (da BR277, Curitiba) ao IG7 (Balsa Nova), regiões em que possivelmente, existem lançamentos de esgotos domésticos e industriais. Nos pontos IG4 (Fazenda Rio Grande), IG5 (Araucária) e IG6 (Araucária) a concentração de oxigênio dissolvido chegou à zero na segunda coleta.

A maior concentração de oxigênio dissolvido foi determinada em áreas preservadas, como no ponto IG16, localizado no Parque Nacional do Iguaçu.

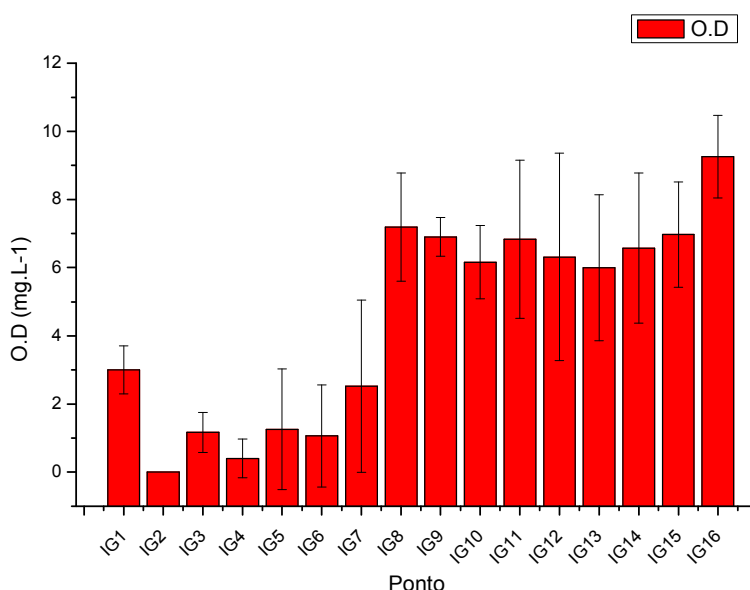


FIGURA 19 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE OXIGÊNIO DISSOLVIDO NO RIO IGUAÇU

O pH médio da água do Rio Iguaçu foi de 7,63, valor próximo do neutro. O valor pode ser explicado por meio da alcalinidade para alguns pontos, que podem indicar a origem antropogênica, de acordo com a Figura 20. O maior valor de pH foi obtido no ponto IG16 (8,44 ± 1,18). O maior valor de

alcalinidade foi obtido no ponto IG2 (São José dos Pinhais) na primeira campanha com $2387,00 \text{ mEq.L}^{-1}$, ponto este que recebe a influência do Rio Belém. Os pontos IG9 (São Matheus do Sul) ao IG16 (Foz do Iguaçu) tiveram menores valores de alcalinidade, o que pode representar menor influência antrópica no rio.

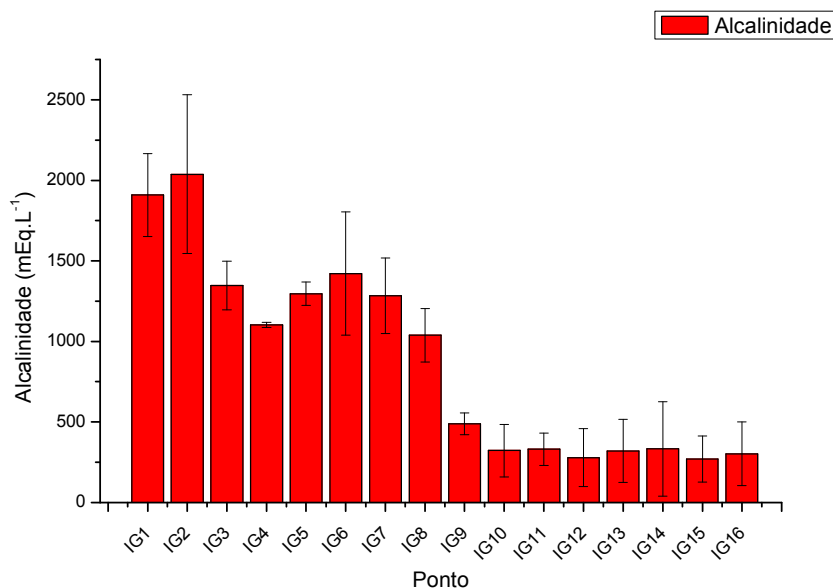


FIGURA 20 – ALCALINIDADE MÉDIA (DUAS CAMPANHAS) NO RIO IGUAÇU

Os íons sulfato e cloreto podem estar relacionados ao lançamentos de efluentes domésticos, na Figura 21, na qual são apresentadas as médias das concentrações das duas campanhas, foi possível perceber que os pontos IG1 (Curitiba) ao IG9 (São Matheus do Sul) apresentam maiores concentrações, pontos estes que estão localizados em áreas de influência antrópica. O ponto IG1 apresentou a maior concentração do íon cloreto na segunda campanha com valor de $62,17 \text{ mg.L}^{-1}$ e o ponto IG2 (São José dos Pinhais) obteve a maior concentração do íon sulfato com $25,48 \text{ mg.L}^{-1}$. Os pontos mais próximos da foz são pontos com baixa densidade populacional que é refletida nas baixas concentrações dos íons sulfato e cloreto. A menor concentração de cloreto foi observada no ponto IG16 com $2,78 \text{ mg.L}^{-1}$ na primeira campanha e em muitos pontos, a concentração de sulfato chegaram a zero, como o IG14 (Saudade do Iguaçu), IG15 (Realeza) e IG16 (Foz do Iguaçu), que pode ser explicado pela ausência de lançamentos de esgotos domésticos ou pela alta vazão do rio.

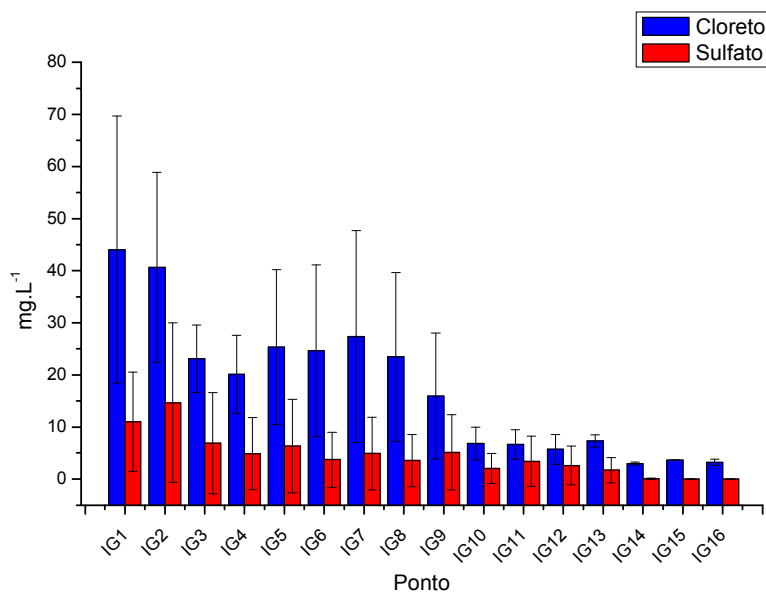


FIGURA 21 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE CLORETO E SULFATO NO RIO IGUAÇU

O valor médio de turbidez foi de 42 NTU considerando todos os pontos e as duas coletas realizadas no Rio Iguaçu. O menor valor foi obtido no ponto IG15 (3,79 NTU), o que demonstra uma água com baixa concentração de sólidos suspensos.

O ponto que apresenta a maior concentração de ortofosfato foi no IG6 (1,44 mg.L⁻¹) na segunda campanha, no município de Araucária. Esta alta concentração pode ser explicada pela proximidade de uma estação de tratamento de efluentes domésticos (Figura 22).

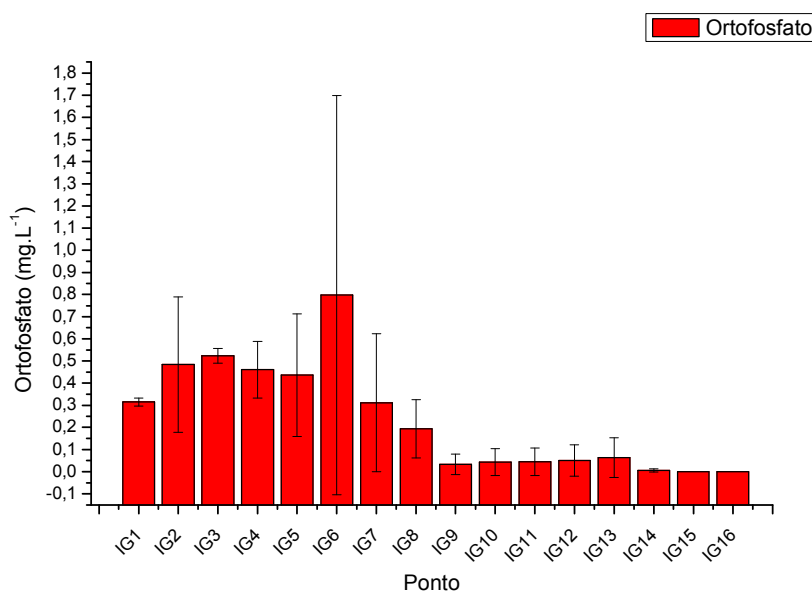


FIGURA 22 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO NO RIO IGUAÇU

Na Figura 23 são apresentados os valores das concentrações das formas do nitrogênio no Rio Iguaçu, sendo que foi dividido em dois para diminuir a distorção dos dados, o primeiro do IG1 (Curitiba) ao IG8 (Porto Amazonas) pelo fato desses pontos poderem estar contaminados com efluentes domésticos e industriais e, do IG9 (São Matheus do Sul) ao IG16 (Foz do Iguaçu), pontos que, possivelmente, não possuem contaminação.

Na Figura 23, para os pontos IG1 ao IG8, foi possível observar que a forma predominante do nitrogênio foi a orgânica com $19,55 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 9,85 \text{ mg.L}^{-1}$), o que pode indicar poluição orgânica. A maior concentração foi encontrada no ponto IG2 ($66,57 \text{ mg.L}^{-1}$) na segunda campanha, ponto que recebe a influência do Rio Belém. Para a amônia foi obtida uma concentração média de $7,14 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 2,52 \text{ mg.L}^{-1}$) e o ponto IG6 (Araucária) produziu a maior concentração ($13,80 \text{ mg.L}^{-1}$), na segunda campanha, que mostra a decomposição da matéria orgânica.

Os pontos IG9 (São Matheus do Sul) ao IG16 (Foz do Iguaçu), de acordo com a Figura 23, também apresentaram uma predominância de nitrogênio orgânico. Porém, em menor concentração, $4,7 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 1,81 \text{ mg.L}^{-1}$), que pode ser explicado pela origem natural do nitrogênio. O nitrato pode indicar um rio de águas limpas, pois é a forma oxidada do nitrogênio. A amônia e o nitrito apresentaram-se baixos valores de concentrações.

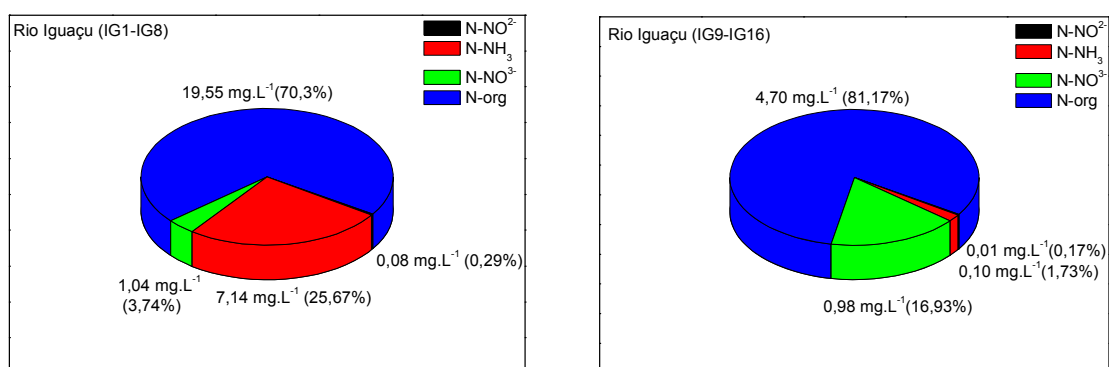


FIGURA 23 – DISTRIBUIÇÃO DAS FORMAS DO NITROGÊNIO DO RIO IGUAÇU, DO PONTO IG1 (CURITIBA) AO IG8 (PORTO AMAZONAS) E IG9 (SÃO MATHEUS DO SUL) AO IG16 (FOZ DO IGUAÇU)

Na Figura 24 é apresentada a variação de N-amoniaco, o que permite observar a autodepuração natural que ocorre no Rio Iguaçu, ao longo do seu percurso, com a diminuição do n-amoniaco até o IG9 ou IG10.

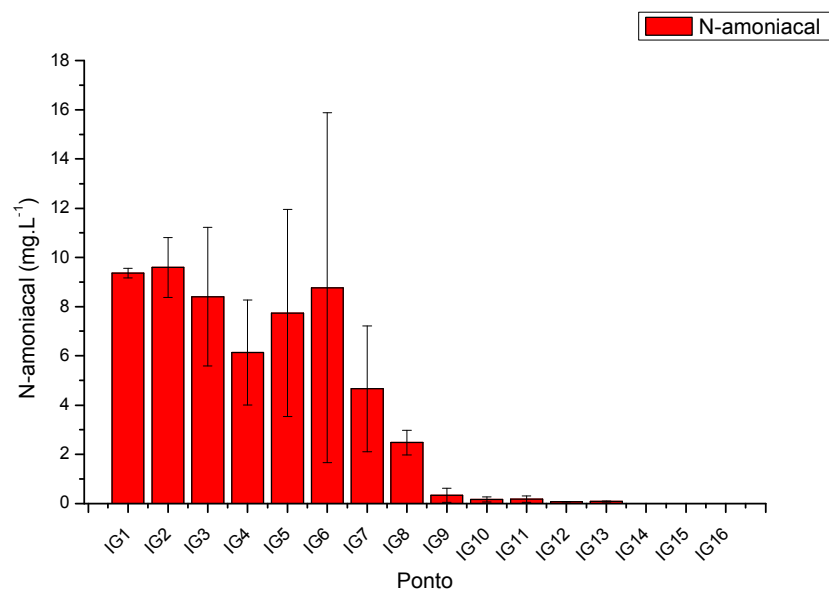


FIGURA 24 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE N-AMONIACAL NO RIO IGUAÇU

Na Figura 25 é apresentada a variação da concentração de COD ao longo do Rio Iguaçu. Foi possível observar que o ponto IG1 ao IG8 possui maior concentração de COD, o que pode ser de origem antropogênica. As maiores concentrações foram determinadas no ponto IG2 (São José dos Pinhais), nas duas campanhas.

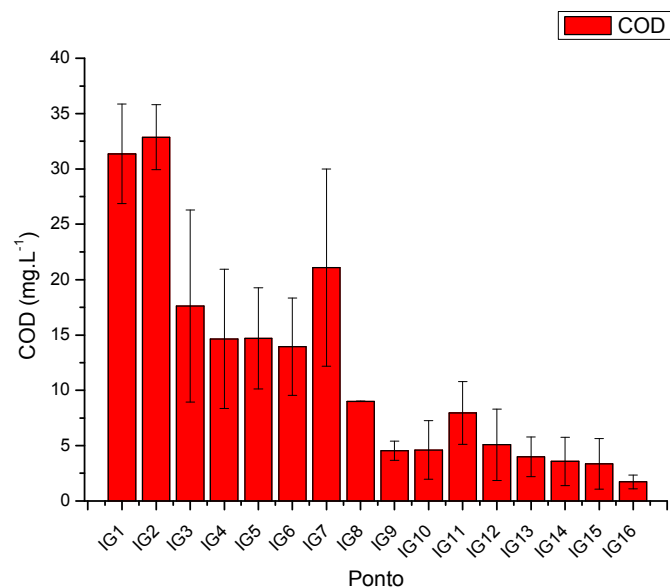


FIGURA 25 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (DUAS CAMPANHAS) DE COD NO RIO IGUAÇU

5.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO

A seletividade foi analisada por meio da comparação dos picos dos analitos de interesse em amostra do Rio Iguaçu, próximo à sua foz, ou seja, sem a presença dos compostos de origem antrópica e amostra com o padrão puro (1 mg.L^{-1}). Pode se observar que picos foram obtidos pelo padrão (em verde) enquanto que na amostra do Rio Iguaçu (em vermelho) não houve nenhum pico nos tempos de retenção dos compostos. Não há presença de picos interferentes nas amostras (Figura 26).

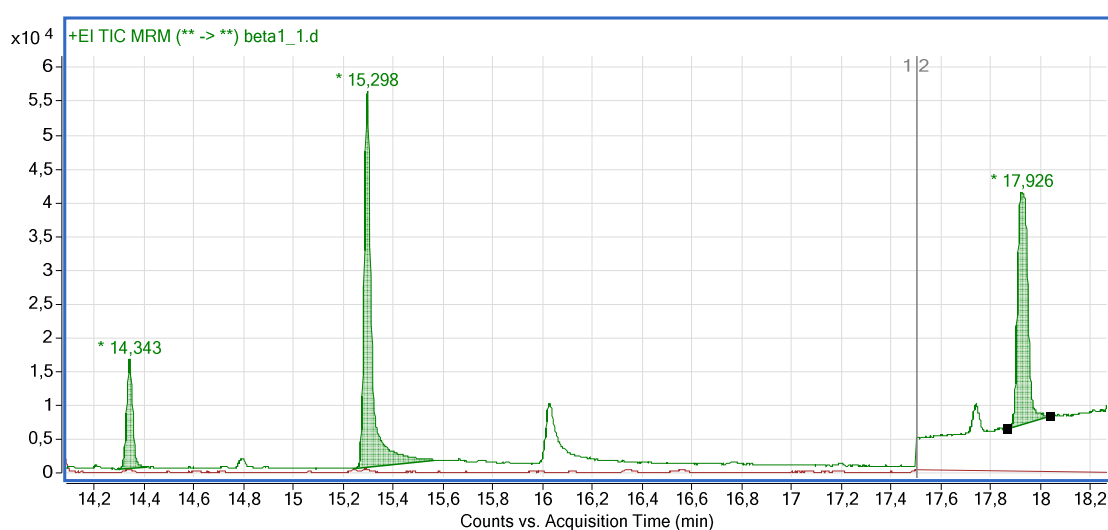


FIGURA 26 – COMPARAÇÃO DE CROMATOGRAMAS (PADRÃO EM VERDE E RIO IGUAÇU EM VERMELHO)

A Tabela 5 é apresentada os íons precursores e íons produtos para a identificação de cada composto derivatizado, os tempos de retenção e a energia de colisão.

TABELA 5 – FRAGMENTOS E TEMPO DE RETENÇÕES DOS FÁRMACOS

Compostos derivatizados	Tempo de retenção (TR)	Íon precursor	Íon produto	Energia de colisão
Metoprolol TMS	14,344	222,8	72,1	15
Propranolol TMS	15,298	144,2	115,2	25
Nadolol tri- TMS	17,928	147,0	73,0	15

O tempo de retenção, durante as diversas análises, para cada composto apresentou pouca variação. O metoprolol teve uma média de 14,344 ($\pm 0,001844$) no tempo de retenção, o propranolol e o nadolol tiveram uma média de 15,298 ($\pm 0,001407$) e 17,928 ($\pm 0,001974$). A metodologia apresentou boa seletividade para esses compostos.

A curva analítica foi preparada com sete concentrações diferentes, conforme recomendado pela ANVISA e INMETRO (Tabela 6) com as equações da curva analítica e os coeficientes de correlação linear (r^2). Os coeficientes de correlação foram de 0,9977 para o metoprolol, e de 0,9968 para o propranolol e 0,9972 para o nadolol, valores acima do recomendado pela ANVISA.

A sensibilidade foi calculada pelo coeficiente angular da equação da reta de cada composto, como pode ser observado na Figura 27, o propranolol e o nadolol apresentaram maiores sensibilidade no sistema cromatográfico enquanto que o metoprolol apresentou menor sensibilidade.

TABELA 6 – CURVAS ANALÍTICAS, COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO E SENSIBILIDADE DOS FÁRMACOS

Fármacos	Curva analítica	Coeficiente de correlação (r^2)	Sensibilidade
Metoprolol	$y = 27798x - 469,59$	0,9977	27798
Propranolol	$y = 122978x - 2566,4$	0,9968	122978
Nadolol	$y = 106867x - 3043,2$	0,9972	106867

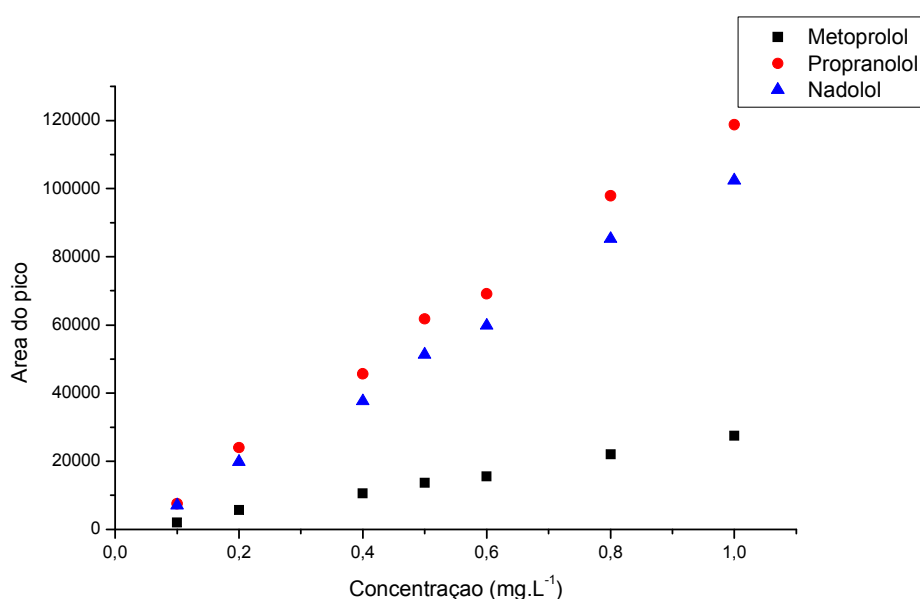


FIGURA 27 – CURVA ANALÍTICA DOS FÁRMACOS METOPROLOL, PROPRANOLOL E NADOLOL EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES

Os limites inferiores do intervalo de trabalho precisam ser iguais ou maiores que os limites de detecção, portanto, foi adotado o valor de $0,010 \mu\text{g.L}^{-1}$ para os três compostos, considerando um fator de concentração de 1000 vezes (Tabela 7). Os limites superiores foram definidos pela linearidade da curva analítica.

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados com as Equações 1 e 2, respectivamente. Os limites de detecção e quantificação determinados foram próximos aos valores determinados pela literatura. Os limites de detecção encontrados por Huggett et al. (2003) foram de 1 ng.L^{-1} para os compostos metoprolol e propranolol e 10 ng.L^{-1} para o nadolol utilizando GC/MS. Miège et al. (2006), determinaram o LD do metoprolol e propranolol em 3 e 2 ng.L^{-1} , respectivamente, em GC/MS. Varga (et al., 2011), estabeleceram LD dos compostos metoprolol e propranolol em 0,2 e 1 ng.L^{-1} , respectivamente, e o LQ em 1 e 2 ng.L^{-1} utilizando o LC/MS.

A exatidão do método proposto foi realizada por meio da recuperação do analito (R) e foi calculada com a Equação 3, que determina a recuperação da extração em fase sólida por meio de concentrações conhecidas dos compostos ($1, 5$ e $10 \mu\text{g.L}^{-1}$). A Tabela 8 mostra que a recuperação para os compostos metoprolol e propranolol foram boas, enquanto que o nadolol obteve uma recuperação abaixo de 55%. Huggett et al. (2003) determinaram uma recuperação média de recuperação para a SPE de 94% para o propranolol, 85% para o nadolol e 92% para o metoprolol em água deionizada. Kasprzyk-Hordern et al. (2008a) quantificaram a recuperação da extração em fase sólida em água ultra-pura do metoprolol e propranolol com 85% e 69% de recuperação, respectivamente.

TABELA 7 – LIMITES DE DETECÇÃO, QUANTIFICAÇÃO, INTERVALO DE TRABALHO E RECUPERAÇÃO

Fármacos	Intervalo de trabalho ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	LD (ng.L^{-1})	LQ (ng.L^{-1})	R (%)
Metoprolol	0,015 – 1	4,5	15,1	98,5 ($\pm 8,4$)
Propranolol	0,018 - 1	5,8	19,5	96,7 ($\pm 11,8$)
Nadolol	0,015 - 1	4,2	14,1	53,0 ($\pm 10,1$)

5.3 QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

A Tabela 8 mostra a frequência de detecção dos fármacos em cada ponto amostrado nas três campanhas da RMC.

TABELA 8 – FREQUÊNCIA DE DETECÇÃO, EM PORCENTAGEM (%) EM CADA PONTO AMOSTRADO DA RMC

Rio	Ponto	Metoprolol	Propranolol	Nadolol
Atuba	AT1	66	66	0
	AT2	100	100	33
	AT3	100	100	66
	AT4	100	100	66
Belém	BL1	33	33	0
	BL2	66	33	0
	BL3	100	100	0
Palmital	PA1	0	0	0
	PA2	100	100	33
	PA3	100	100	0
Iguaçu	IG1	100	100	0
	IG2	100	100	0
	IG5	100	100	0
	IG7	66	66	0

Os fármacos metoprolol e propranolol foram detectados em todos os rios Atuba, Belém e Iguaçu ao menos uma vez. Nos pontos AT3 (montante da ETE Atuba Sul) e AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) foi possível concluir que o tratamento anaeróbico da estação não remove os fármacos. No Rio Belém ocorreu um aumento da frequência dos fármacos metoprolol e propranolol, provavelmente devido ao lançamento constante de efluentes domésticos e o ponto BL3 (Curitiba) está localizado numa região de alta densidade populacional. No ponto PA1 (Colombo), não foi detectado os fármacos pelo fato do ponto ser encontrado mais próximo a nascente do rio em uma área com maior preservação.

O fármaco nadolol foi detectado em menor frequência, possivelmente devido à comercialização ser mais restrita, sendo comercializado através de farmácias de manipulação.

Na Tabela 9 é apresentada a frequência de detecção dos compostos farmacêuticos em cada ponto do Rio Iguaçu, nas duas campanhas.

TABELA 9 – FREQUÊNCIA DE DETECÇÃO, EM PORCENTAGEM (%) EM CADA PONTO AMOSTRADO DO RIO IGUAÇU

Rio	Ponto	Metoprolol	Propranolol	Nadolol
Iguaçu	IG1	50	50	0
	IG2	50	50	0
	IG3	100	100	0
	IG4	100	100	0
	IG5	100	100	0
	IG6	100	100	0
	IG7	50	50	0
	IG8	50	50	0
	IG9	0	0	0
	IG10	0	0	0
	IG11	0	0	0
	IG12	0	0	0
	IG13	0	0	0
	IG14	0	0	0
	IG15	0	0	0
	IG16	0	0	0

Os fármacos metoprolol e propranolol foram detectados do ponto IG1 (Curitiba) ao ponto IG8 (Porto Amazonas), o que pode indicar a influência dos despejos domésticos originados na RMC em todo o Rio Iguaçu. O fármaco nadolol não foi detectado.

Na Tabela 10 são apresentadas as concentrações do fármaco metoprolol nas três campanhas da RMC.

TABELA 10 – CONCENTRAÇÕES DO METOPROLOL (ng.L^{-1}) NOS PONTOS DA RMC

Ponto	1° Campanha (abril/2012)	2° Campanha (julho/2012)	3° Campanha (novembro/2012)
PA1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
PA2	65,7	903,6	611,2
PA3	29,8	296,4	225,6
AT1	18,0	62,7	<L.D ^a
AT2	152,0	168,5	241,5
AT3	111,4	322,1	592,0
AT4	1321,0	1658,5	4658,2
IG1	402,7	166,4	1034,3
IG2	1247,2	300,2	436,2
IG5	527,2	116,0	280,2
IG7	175,5	<L.D ^a	230,8
BL1	184,2	<L.D ^a	<L.D ^a
BL2	1021,9	128,9	1080,4
BL3	1992,7	519,1	2125,9

^aL.D: Limite de detecção para o metoprolol de $4,5 \text{ ng.L}^{-1}$

O ponto PA2 (Rio Palmital, Colombo) apresentou concentrações de metoprolol maiores em comparação com o ponto PA3 (Pinhais), nas três campanhas (Tabela 10), Este resultado pode estar relacionado ao fato do ponto PA2 se encontrar próximo a uma área de ocupações irregulares (Vila Zumbi).

Na Figura 28 são apresentadas as concentrações médias de N-amoniaco com as concentrações médias de metoprolol no Rio Palmital, é possível observar que no ponto PA2 houve uma concentração maior de N-amoniaco e o fármaco metoprolol. Os altos desvios padrão ocorreram devido às chuvas durante as coletas.

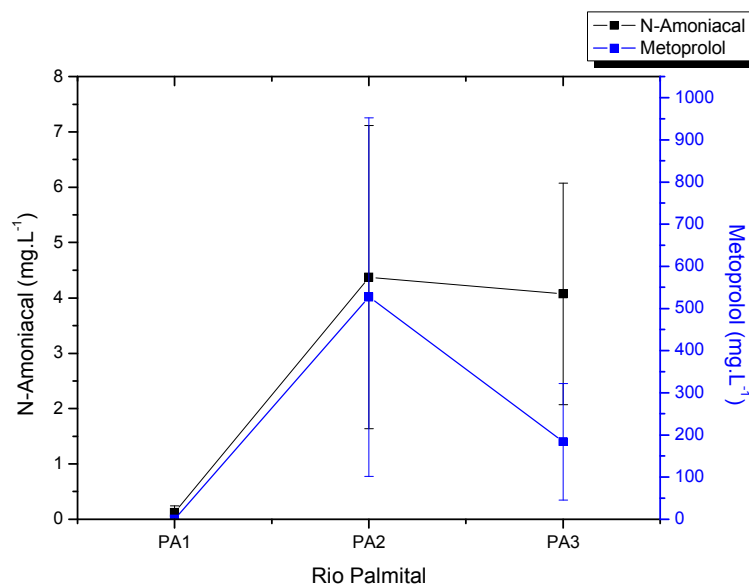


FIGURA 28 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONIAICAL E METOPROLOL NOS TRÊS PONTOS (PA1, PA2, PA3) NO RIO PALMITAL

Nas três campanhas, as concentrações do metoprolol foram maiores no ponto AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) em comparação com o ponto AT3 (montante da ETE Atuba Sul), ou seja, possivelmente a estação de tratamento não apresenta boa eficiência na remoção/degradação do fármaco. A concentração máxima do composto foi no ponto AT4 com $4658,2 \text{ ng.L}^{-1}$ na 3ª campanha (Tabela 10).

Vieno et al. (2006) quantificaram os betabloqueadores na entrada e saída de estações de tratamento de esgoto na Finlândia. Foi concluído que devido as quantidades elevadas, como exemplo o metoprolol que na entrada da estação foi quantificado uma concentração de 1350 ng.L^{-1} e na saída, 990 ng.L^{-1} , as estações não apresentaram eficiência na eliminação desses compostos, como consequência ocorreram contaminações nos corpos hídricos.

Estudos realizados nas estações de tratamento de esgoto na Suíça mostraram que os beta bloqueadores obtiveram uma eficiência de remoção abaixo de 45% (ALDER et al., 2010). Nas estações de tratamento na Suécia, a eficiência foi inferior a 35% (BENDZ et al., 2005).

As concentrações médias do metoprolol ao longo do Rio Atuba obtiveram a mesma tendência dos nutrientes (N-amônia e ortofosfato) conforme a Figura 29 e 30, ou seja, possivelmente a principal fonte do fármaco no ambiente foi por meio de esgotos domésticos.

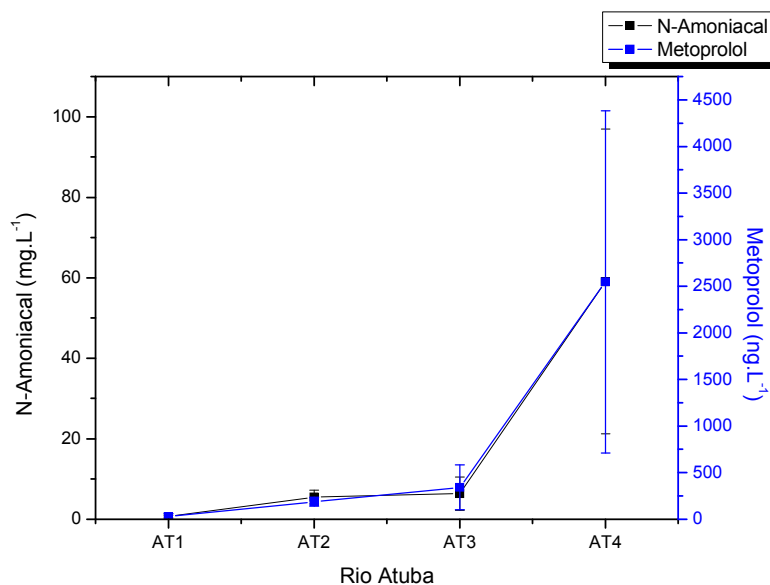


FIGURA 29 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONIAEAL E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA

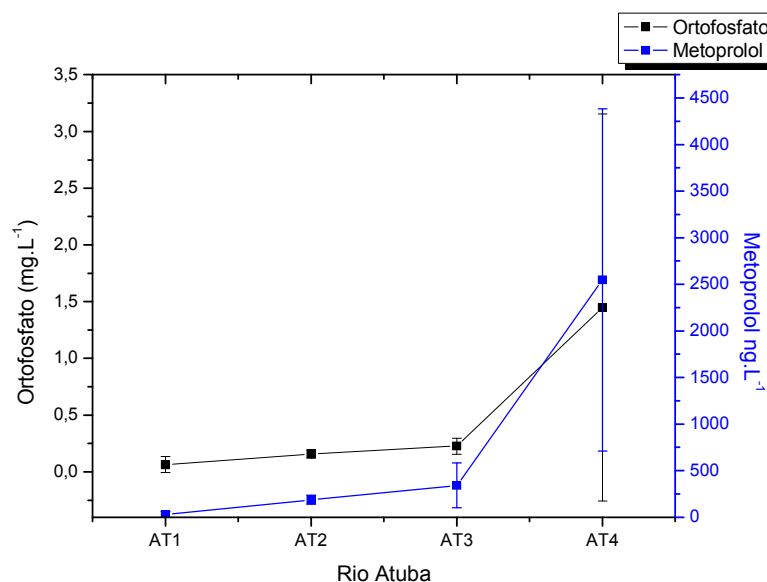


FIGURA 30 – CONCENTRAÇÕES MÉDIA (TRÊS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (AT1, AT2, AT3 e AT4) NO RIO ATUBA

No ponto IG1 (Rio Iguçu), localizado na junção do Rio Atuba e o Rio Iraí, foi possível identificar a influência da ETE Atuba Sul no Rio Iguçu (Tabela 10). No ponto IG2, localizado após o Rio Belém desaguar no Rio Iguçu, houve um aumento da concentração do fármaco na 1^o e 2^o campanha em relação ao ponto IG1 (Tabela 10), provavelmente devido à presença da ETE Belém. No ponto IG7 (Porto Amazonas) foi possível quantificar o fármaco na 1^o e 2^o campanha (Tabela 11), estas concentrações podem ter sido originadas na

RMC. Bendz et al. (2005) concluíram que os beta bloqueadores metoprolol e propranolol são persistentes no ambiente aquático por meio de amostragem após 6 km da estação de tratamento. As concentrações médias de nutrientes e íons cloreto seguiram a tendência das concentrações médias do fármaco, conforme as Figuras 31, 32 e 33. Os elevados desvios padrões dos pontos ocorreram devido às chuvas.

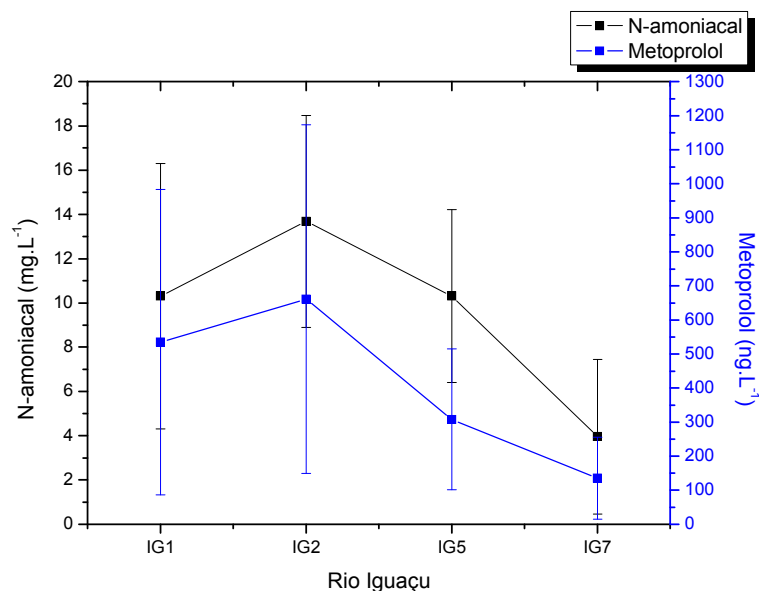


FIGURA 31 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE N-AMONIACOAL E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU

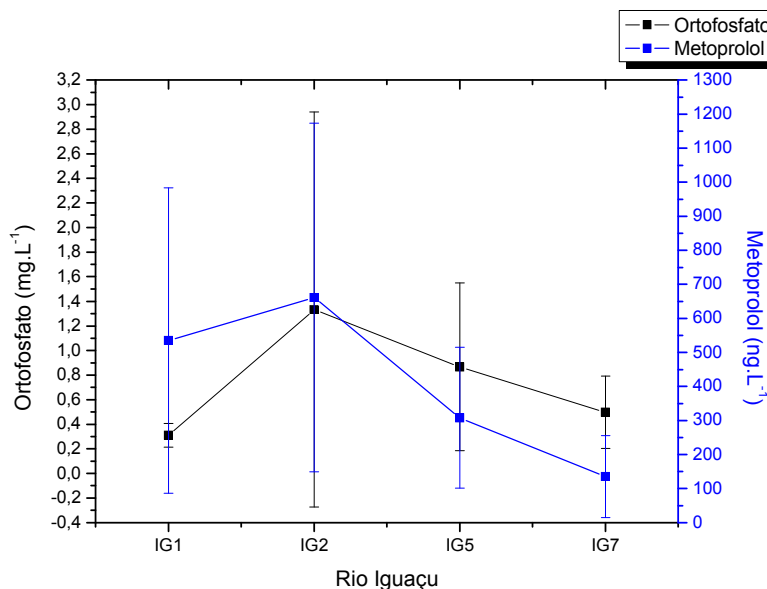


FIGURA 32 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU

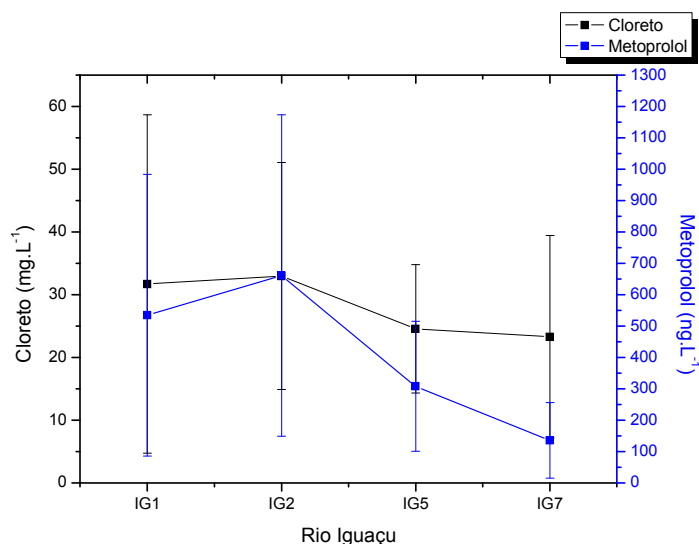


FIGURA 33 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS (TRÊS CAMPANHAS) DE ÍONS CLORETO E METOPROLOL NOS QUATRO PONTOS (IG1, IG2, IG3 e IG4) NO RIO IGUAÇU

Provavelmente a principal fonte do fármaco, dos nutrientes e dos íons cloreto é por meio de efluentes domésticos no Rio Iguaçu.

No ponto BL3 (Curitiba) foram quantificadas as maiores concentrações do metoprolol nas três campanhas em comparação com os pontos BL1 e BL2 (Curitiba), conforme observado na Tabela 10, possivelmente devido à presença de esgoto doméstico, já que o ponto se encontra numa área de alta densidade populacional. A Figura 33 mostra a relação da concentração média de metoprolol com a concentração média de oxigênio dissolvido no Rio Belém. Possivelmente a origem do fármaco no corpo hídrico foi por meio de despejos domésticos, esta carga orgânica proveniente de esgotos domésticos foi degradada, diminuindo a concentração de oxigênio dissolvido.

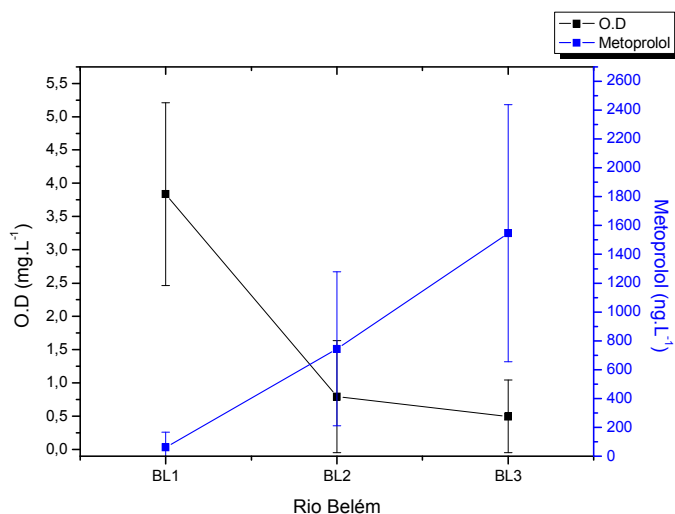


FIGURA 34 – CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE O.D E METOPROLOL NOS TRÊS PONTOS (BL1, BL2 e BL3) NO RIO BELÉM

Ternes et al. (2001) detectaram o metoprolol em rios da Alemanha e quantificaram a concentração máxima de 2200 ng.L⁻¹. Na Polônia foi quantificada uma concentração de 155 ng.L⁻¹ em um corpo hídrico (KASPRZK-HORDERN et al., 2007).

A Tabela 11 mostra as quantificações do beta bloqueador propranolol na RMC. O fármaco propranolol apresentou comportamento semelhante ao metoprolol, porém em concentrações inferiores.

TABELA 11 – CONCENTRAÇÕES DO PROPRANOLOL (ng.L⁻¹) NOS PONTOS DA RMC

Ponto	1° Campanha (abril/2012)	2° Campanha (julho/2012)	3° Campanha (novembro/2012)
PA1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
PA2	66,2	178,2	163,9
PA3	48,0	159,1	126,1
AT1	44,5	52,3	<L.D ^a
AT2	101,7	55,3	185,5
AT3	127,8	117,3	202,5
AT4	555,0	387,4	946,1
IG1	187,2	91,0	264,5
IG2	283,4	94,3	129,3
IG5	248,9	57,6	108,8
IG7	79,4	<L.D ^a	92,4
BL1	68,7	<L.D ^a	<L.D ^a
BL2	271,8	<L.D ^a	299,7
BL3	267,8	107,4	194,2

^aL.D: Limite de detecção para o propranolol de 5,8 ng.L⁻¹

A maior concentração do propranolol foi no ponto AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) na 3° campanha com 946,1 ng.L⁻¹, o mesmo ponto e campanha que foi obtido a concentração máxima do metoprolol (4658,2 ng.L⁻¹). No ponto AT4 foram quantificadas as maiores concentrações do propranolol em toda RMC (Tabela 11), provavelmente devido à ineficiência de remoção do composto na ETE Atuba Sul. Pesquisas em estações de tratamento da França mostraram

que o propranolol teve uma taxa de remoção inferior a 20% (GABET-GIRALD et al., 2010).

No ponto PA2 (Colombo) as concentrações foram maiores nas três campanhas em relação ao ponto PA3 (Pinhais), de acordo com a Tabela 12, devido aos lançamentos de efluentes domésticos na Vila Zumbi.

Estudos quantificaram o propranolol nas águas superficiais da Alemanha em uma concentração máxima de 590 ng.L⁻¹ (TERNES, 2001). Ashton et al. (2004) quantificaram uma concentração máxima de 215 ng.L⁻¹ no Reino Unido.

O fármaco nadolol foi o que apresentou menor índice de detecção e quantificação, na maior parte das amostras analisadas as concentrações foram abaixo do limite de detecção, conforme Tabela 11.

TABELA 12 – CONCENTRAÇÕES DO NADOLOL (ng.L⁻¹) NOS PONTOS DA RMC

Ponto	1º Campanha (abril/2012)	2º Campanha (julho/2012)	3º Campanha (novembro/2012)
PA1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
PA2	<L.D ^a	26,6	<L.D ^a
PA3	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
AT1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
AT2	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
AT3	29,7	<L.D ^a	72,8
AT4	100,8	<L.D ^a	123,8
IG1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
IG2	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
IG5	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
IG7	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
BL1	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
BL2	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a
BL3	<L.D ^a	<L.D ^a	<L.D ^a

^aL.D: Limite de detecção para o nadolol de 14,1 ng.L⁻¹

As concentrações no ponto AT4 (jusante da ETE Atuba Sul) na 1º e 3º campanhas foram superiores ao ponto AT3 (montante da ETE Atuba Sul).

Provavelmente, a estação de tratamento não apresentou eficiência em remover o fármaco.

A Tabela 13 mostra as concentrações do metoprolol e propranolol no Rio Iguaçu nas duas campanhas, o nadolol não foi detectado em nenhum ponto do Rio Iguaçu.

TABELA 13 – CONCENTRAÇÕES DO METOPROLOL E PROPRANOLOL (ng.L⁻¹) NOS PONTOS DO RIO IGUAÇU

Ponto	1° Campanha (julho/2012)		2° Campanha (novembro/2012)	
	Metoprolol	Propranolol	Metoprolol	Propranolol
IG1	<L.D ^a	<L.D ^b	1034,3	264,5
IG2	<L.D ^a	<L.D ^b	436,2	116,0
IG3	1684,3	979,0	940,4	227,1
IG4	493,5	226,6	590,7	305,5
IG5	38,7	20,9	280,2	115,3
IG6	63,5	59,8	1541,7	492,8
IG7	<L.D ^a	<L.D ^b	230,8	92,4
IG8	<L.D ^a	<L.D ^b	65,3	51,0
IG9	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG10	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG11	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG12	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG13	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG14	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG15	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b
IG16	<L.D ^a	<L.D ^b	<L.D ^a	<L.D ^b

^aL.D: Limite de detecção para o metoprolol de 4,5 ng.L⁻¹

^bL.D: Limite de detecção para o propranolol de 5,8 ng.L⁻¹

No ponto IG3 (São José dos Pinhais) ocorreu um aumento das concentrações dos fármacos metoprolol e propranolol na 2° campanha em comparação com o ponto IG2 (São José dos Pinhais) e foi o ponto com as maiores concentrações dos compostos na 1° campanha (Tabela 13). Possivelmente devido à influência do Rio Padilha, onde se localiza a ETE Padilha Sul, que deságua no Rio Iguaçu, próximo ao ponto IG3.

No ponto IG6, localizado em Guajuvira (Araucária), foram obtidas concentrações maiores dos dois beta bloqueadores em comparação com o ponto IG5 em ambas as campanhas. Possivelmente, ocorreu uma poluição pontual de efluentes domésticos. Estas concentrações máximas foram obtidas para os nutrientes (N-amoniacoal e ortofosfato) na 2ª campanha, conforme visto nas Figuras 34 e 35 que relacionam o fármaco metoprolol com os nutrientes.

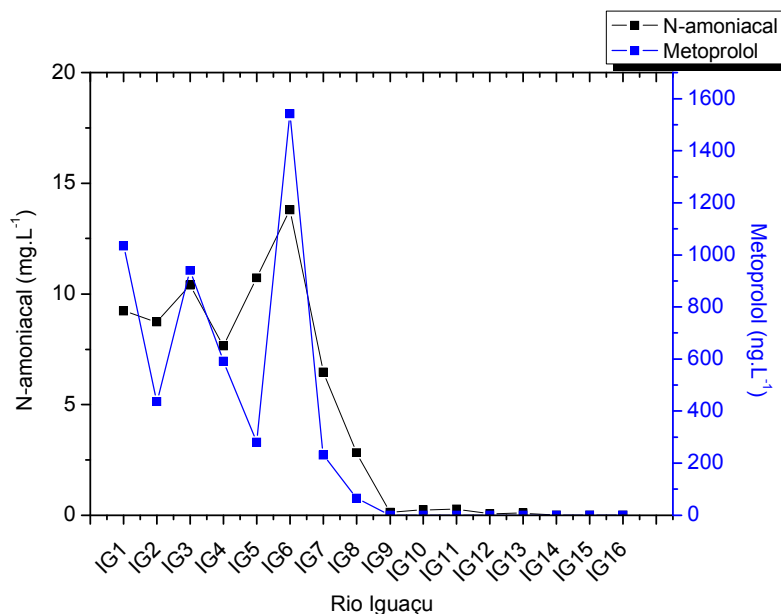


FIGURA 35 – CONCENTRAÇÕES DA 2ª CAMPANHA DE N-AMONIAICAL E METOPROLOL NO RIO IGUAÇU

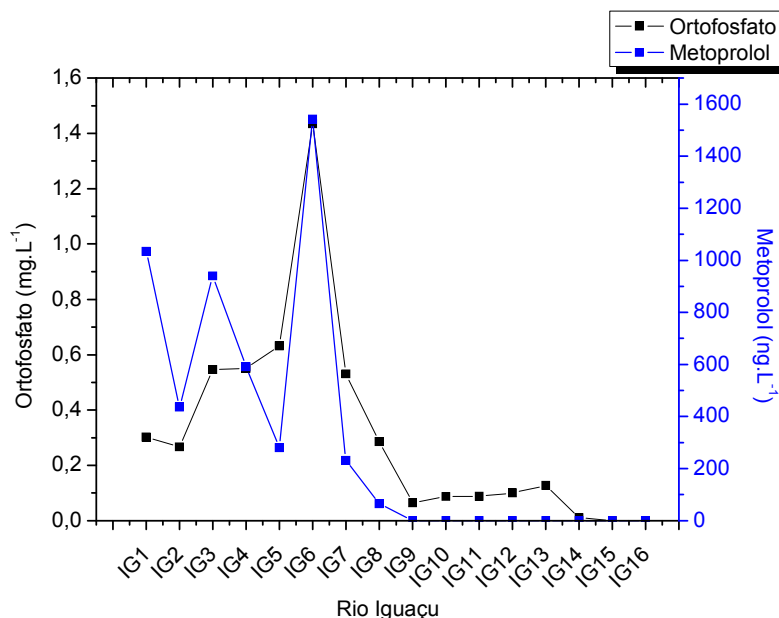


FIGURA 36 – CONCENTRAÇÕES DA 2ª CAMPANHA DE ORTOFOSFATO E METOPROLOL NO RIO IGUAÇU

Os fármacos foram detectados e quantificados até o ponto IG8 (Porto Amazonas) na 2ª campanha, conforme visto nas Figuras 32 e 33, com

concentrações de $65,3 \text{ ng.L}^{-1}$ de metoprolol e $51,0 \text{ ng.L}^{-1}$ de propranolol. As concentrações encontradas foram semelhantes às concentrações de nutrientes, sendo um possível indicativo que a origem dos nutrientes e fármacos foi por meio de esgotos domésticos.

A influência da RMC no Rio Iguaçu em relação à poluição chegou até a cidade de Porto Amazonas, aproximadamente 77 km de distancia do município de Curitiba.

6 CONCLUSÕES

Os resultados das análises mostraram que os rios da RMC apresentaram influência antrópica, provavelmente, proveniente de efluentes domésticos ou de efluentes das estações de tratamento de esgotos. O rio com maior nível de contaminação foi o Belém no qual foram obtidas as maiores concentrações de ortofosfato, alcalinidade, nitrogênio orgânico, cloreto e menor concentração de oxigênio dissolvido, que indicam possível presença de efluentes domésticos, confirmado pelas concentrações de fármacos encontrados (2125,9 ng.L⁻¹ de metoprolol e 299,7 ng.L⁻¹ de propranolol, ambas da terceira campanha).

No Rio Atuba, pode ser observado a influência da estação de tratamento de esgoto em relação aos nutrientes e fármacos no corpo aquático. No ponto AT4, localizado após a ETE-Atuba Sul, as concentrações de ortofosfato e fármacos anti-hipertensivos foram maiores nas três campanhas em comparação ao ponto AT3 (592,0 ng.L⁻¹ de metoprolol no ponto AT3 e 4658,2 ng.L⁻¹ de metoprolol no ponto AT4), localizado a montante ETE.

O Rio Palmital, na sua nascente (PA1) é um rio preservado devido à baixa densidade populacional na área, porém, nos pontos PA2 (Colombo) e PA3 (Pinhais), áreas em que ocorrem ocupações irregulares, observou-se um alto nível de degradação das suas águas causado pelas concentrações de nutrientes e fármacos anti-hipertensivos.

As águas do Rio Iguaçu também apresentou degradação, possivelmente, devido ao lançamento de esgoto doméstico e efluentes das estações de tratamento (ETE-Belém e ETE-Atuba Sul). No ponto IG2 (São José dos Pinhais, montante da ETE-Belém) foi possível observar a influência da ETE-Belém, devido ao aumento das concentrações de nutrientes e fármacos neste ponto (402,7 ng.L⁻¹ de metoprolol no ponto IG1 e 1247,2 ng.L⁻¹ de metoprolol no ponto IG2).

Nas análises químicas e de fármacos, o rio Iguaçu, do IG1 (Curitiba) ao IG16 (Foz do Iguaçu), foi possível observar a capacidade de autodepuração do rio. As maiores concentrações de nutrientes e cloreto foram encontradas nos pontos IG1 ao IG8 (Porto Amazonas), o que pode ser explicado pela densidade populacional ou pela ausência de tratamento do esgoto doméstico. Os

fármacos foram detectados e quantificados até o ponto IG8. Do ponto IG9 ao IG16 foi observado uma melhora na qualidade da água.

Por meio das análises, foi possível verificar a contaminação por efluentes domésticos nos rios da RMC e nos pontos IG1 ao IG8 do rio Iguaçu.

A presença dos fármacos analisados neste estudo sugere a presença de águas residuárias domésticas em alguns ambientes da Bacia do Alto Iguaçu e conclui-se então que diversas outras substâncias podem estar ocorrendo nesses corpos aquáticos. Portanto, torna-se importante a realização de mais estudos sobre o assunto, com a finalidade de identificar outras possíveis contaminações.

São necessárias mais pesquisas para identificar os riscos destes contaminantes na saúde humana e compreender a dinâmica destas substâncias no meio aquático para incluir compostos potencialmente tóxicos nas legislações ambientais.

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

REFERÊNCIAS

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

ANDREOLI, C. V.; DALARMI, O.; LARA, A.I.; ANDREOLI, F.N.; Os Mananciais de Abastecimento do Sistema Integrado da Região Metropolitana de Curitiba – RMC. 9º SILUBESA - Simpósio Brasileiro De Engenharia Sanitária E Ambiental. **Anais...** Porto Seguro, 2000.

ANDREOLI, Cleverson Vitório. **Mananciais de abastecimento: planejamento e gestão: estudo de caso do Altíssimo Iguaçu**. Curitiba: SANEPAR, 2003. 494 p.

ANDREOZZI, R.; CAMPANELLA, B.; FRAYSSE, B.; GARRIC, J.; GONNELLA, A.; GIUDICE, R. L.; MAROTTA, R.; PINTO, G.; POLLIO, A. *Effects of advanced oxidation processes (AOPs) on the toxicity of a mixture of pharmaceuticals*. **Water Science and Technology**, v.50, p.23-28, 2004.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **Resolução - RE nº 899**, de 29 de maio de 2003.

APHA, A. P. H. A. **Standard methods for the examination of water and wastewater**. . Washington, DC: American Public Health Association, American Water Works Association & Water Environment Federation, 1998.

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

BOSCARDIN, Cláudia R. **A Gestão de Bacias Hidrográficas Urbanas: A Experiência de Curitiba**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas), Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2008.

BOLONG, N.; ISMAIL, A. F.; SALIM, M. R.; MATSUURA, T. *A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal*. **Desalination**, v.239(1-3), p.229–246. 2009.

BONNINEAU, C.; GUASCH, H.; PROIA, L.; RICART, M.; GEISZINGER, A.; ROMANÍ, A. M.; SABATER, S. *Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess β -blockers toxicity*. ***Aquatic Toxicology***, v.96(3), p.225–233. 2010

BRANCO, S. M. **Hidrologia aplicada à engenharia sanitária**. 3ª ed. São Paulo. CETESB/ACATESB. 640p. 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão Arterial Sistêmica. Caderno de Atenção Básica. Secretaria de atenção à saúde**. Departamento de Atenção a Saúde. Brasília 2006.

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

BUFFLE, J.; ZALI, O.; ZUMSTEIN, J.; VITRE, R. *Analytical methods for the direct determination of inorganic and organic species: seasonal changes of iron, sulfur, and pedogenic and aquogenic organic constituents in the eutrophic Lake Bret, Switzerland*. ***Science of the Total Environment***, v.64, p.41-59. 1987.

CASTRO, Luciana Cardon. **A gestão dos recursos hídricos na Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu - PR**. Dissertação (Mestrado em Geografia), Setor de Ciências da Terra, Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2005.

CETESB - Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. **Qualidade das águas interiores no Estado de São Paulo**. Apêndice A. Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo, 2009.

CHEPAK, Miria F. de Assis. **Atlas Geográfico do Município de Pinhais**. 2008. Disponível em:
http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/diaadia/diadia/arquivos/File/conteudo/mas/pas/atlas_comentados/pinhais_2.pdf. Acesso em 08/01/2013

COMEC - Coordenação da Região Metropolitana de Curitiba. **Plano de Zoneamento do Uso e Ocupação do Solo da Região do Karst na Região Metropolitana de Curitiba**. Relatórios Finais 1 a 3. Curitiba, dezembro de 2002.

CUNNINGHAM, V. L.; BINKS, S. P.; OLSON, M. J. *Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment*. ***Regulatory Toxicology and Pharmacology***, v.53, p.39–45. 2009.

DAUGHTON, Christian G. Environmental stewardship and drugs as pollutants. *The Lancet*. v. 360. 2002.

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

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

DE SOUZA, Jaques J. G. **Hipertensão arterial referida e uso de anti-hipertensivos em adultos na cidade de São Paulo, 2003: um estudo de base populacional**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

ESTEVES, F. A. **Fundamentos de Limnologia**. 2a Ed. Rio de Janeiro. Interciência/ FINEP, 1998.

FENT, K.; WESTON, A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, v.76(2), p.122–59. 2006.

FDA - Food and Drug Administration. **Validation of analytical procedures: methodology. Final guidance**. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. VICH GL2 (validation methodology) October, 1998.

FERNÁNDEZ, C.; GONZÁLEZ-DONCEL, M.; PRO, J.; CARBONELL, G.; TARAZONA, J. V. *Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo River system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization*. *The Science of the Total Environment*, v.408(3), p.543–51. 2010.

GABET-GIRALD, V.; MIÉGE, C.; CHOUBERT, J. M.; RUEL, S. M.; COQUERY, M. *Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants*. *Science of the Total Environment*, v.408, p.4257–4269. 2010

GARRISON, A.W.; POPE, J.D.; ALLEN, F.R. **Analysis of organic compounds in domestic wastewater. Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water**. Ann Arbor Science, Michigan, USA, p.517-566, 1976.

GOTTSCHALL, N.; TOPP, E.; METCALFE, C.; EDWARDS, M.; PAYNE, M.; KLEYWEGT, S.; RUSSEL, P.; LAPEN, D. R. *Pharmaceutical and personal care products in groundwater, subsurface drainage, soil, and wheat grain, following a high single application of municipal biosolids to a field*. **Chemosphere**, v.87, p. 194–203. 2012

GRAN, G. **Determination of the equivalent point in potentiometric titrations**. Part II. *Analyst*, London, p. 661-671. 1952,

GWRC - *Global Water Research Coalition*. **Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle**. *United Kingdom*. 2008. Disponível em :<http://edepot.wur.nl/138086> 2008. Acesso em: 23/01/2013.

HAIDER, S.; BAQRI, S. S. R. *β -Adrenoceptor antagonists reinitiate meiotic maturation in *Clarias batrachus* oocytes*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A**, v.126, p.517–525. 2000.

HALLING-SØRENSEN, B. J.; NORS, S. N.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; LIITZHOF, H. H. C.; JORGENSON, S.E. *Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment- A Review*. **Chemosphere**, v. 36(2), p.357-393. 1998.

HERNANDO, M. D.; PETROVIC, M.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R.; BARCELÓ, D. *Analysis by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples*. **Journal of Chromatography A**, v, 1046(1-2), p.133–140. 2004.

HERNANDO, M. D.; GÓMES, M. J.; AGÜERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. *LC-MS analysis of basic pharmaceuticals (beta-blockers and anti-ulcer agents) in wastewater and surface water*. **Analytical Chemistry**, v.26(6). p.581–594 .2007.

HOEGER, B.; KOLLNER, B.; DEITRICH, 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.

HO, A. Y. T.; XU, J.; YIN, K.; YUAN, X.; HE, L.; JIANG, Y.; LEE, J. H. W.; ANDERSON, D. M.; HARRISON, P. J. *Seasonal and spatial dynamics of nutrients and phytoplankton biomass in Victoria Harbour and its vicinity before and after sewage abatement*. **Marine Pollution Bulletin**, v.57(6-12), p.313–324. 2008.

HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. *Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. **Water Research***, v.45, p.1432 – 1442. 2011.

HUGGETT, D. B.; KHAN, I. A.; FORAN, C. M.; SCHLENK, D. *Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent. **Environmental Pollution***, v.121, p.199–205. 2003.

HUGGETT, D. B.; BROOKS, B. W.; PETERSON, B.; FORAN, C. M.; SCHLENK, D. *Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (B-Blockers) on Aquatic Organisms. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology***, v.43, p.229–235. 2002.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saneamento Básico**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Rio de Janeiro. 2008.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censos Demográficos 2010**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Rio de Janeiro. 2010

IDE, A. H.; CARDOSO, F. D.; SANTOS, M. M.; KRAMER, R. D.; AZEVEDO, J. C. R.; MIZUKAWA, A. Utilização da Cafeína como Indicador de Contaminação por Esgotos Domésticos na Bacia do Alto Iguaçu. **RBRH – Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v.18(2), p.201-211. 2013.

IKEHATA, K.; NAGHASHKAR, N.J.; EL-DIN, M.G. *Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: a review. **Ozone Science and Technology***, v.28, p.353-414, 2006.

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, DOQ-CGCRE-008**, março de 2003.

JARA, C. V.; PFLUGMACHER, S.; NÜTZMANN, G.; KLOAS, W.; WIEGAND, C. *The β -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha*. **Environmental Pollution***, v.158(6), p. 2059–2066, 2010.

JARVIE, H. P.; NEAL, C.; WITHERS, P. J. A. *Sewage-effluent phosphorus: a greater risk to river eutrophication than agricultural phosphorus?. **The Science of the Total Environment***, v.360(1-3), p. 246–253. 2006.

JELIC, A.; GROS, M.; GINEBRED, A.; CESPEDES-SÁNCHEZ, R.; VENTURA, F.; PETROVIC, M.; BARCELO, D. *Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. **Water research***, v.45(3), p.1165–1176. 2011.

KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. *The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. **Water research***, v.42(13), p.3498–34518. 2008a.

_____. *Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. **Analytical and bioanalytical chemistry***, v.391(4), p.1293–1308. 2008b.

_____. *Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. **Journal of chromatography A***, v.1161 (1–2), p.132–145. 2007

KIM, S.D.; CHO, J.; KIM, I.S.; VANDERFORD, B.J.; SNYDER, S.A. *Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. **Water Research***, v.41, p.1013-1021, 2007.

KRAMER, Rafael Duarte. **Bacia Hidrográfica do Alto Iguaçu: caracterização física e química e determinação de diclofenaco, ibuprofeno e paracetamol.** Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2012.

KREUZINGER, N.; CLARA, M.; STRENN, B.; KROISS, H. *Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater. **Water Science and Technology***, v.50(5), p.149-156. 2004.

KÜMMERER, K. **Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks.** Second Edition. 2004.

_____. *Resistance in the Environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy***, v.54 (2), p.311–320, 2004.

KUSTER, M.; ALDA, M. J. L.; HERNANDO, M. D.; PETROVIC, M.; ALONSO, J. M.; BARCELÓ, D. *Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain)*. *Journal of Hydrology*, v.358, p.112– 123. 2008.

MCEVOY, G.K. *American Hospital Formulary Service - Drug Information 2003*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003.

MELLO-DA-SILVA, C. A.; FRUCHTENGARTEN, L.; Riscos químicos ambientais à saúde da criança. *Jornal de Pediatria*, v.81, p.205-211. 2005.

MELO, N. L.; FONTINELE, W.; CARVALHO, A. L. Os impactos ambientais em função das ocupações irregulares em Araguaína-TO: O Setor Tereza Hilário Ribeiro Como Estudo de Caso. *Associação dos Geógrafos Brasileiros*. XV Encontro Nacional de Geógrafos. 2010.

MENDONÇA, F. **Riscos, vulnerabilidade e abordagem socioambiental urbana: uma reflexão a partir da RMC e de Curitiba**. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, n. 10, p. 139-148, 2004.

MERENDA, Elaine Aparecida. **Reservatório de Segredo e área de entorno: aspectos legais e modificações no uso do solo**. Dissertação (Mestrado em Geografia) Programa de pós-graduação. Centro De Ciências Humanas, Letras E Artes Departamento De Geografia. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2004.

MIÈGE, C.; FAVIER, M.; BROSSE, C.; CANLER, J. P.; COQUERY, M. *Occurrence of betablockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area (France) and risk assessment for the downstream rivers*. *Talanta*, v.70, p.739–744. 2006.

MOMPELAT, S.; LEBOT, B.; THOMAS, O. *Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water*. *Environment International*, v.35, p.803–814. 2009.

NAHON, Iuri Machado. **Sistema de apoio à análise de outorga de lançamento de efluentes para a variável demanda bioquímica de oxigênio: estudo de caso da Bacia do Alto Iguaçu**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental), Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

NEWTON, A.; ICELY, J. D.; FALCAO, M.; NOBRE, A.; NUNES, J. P.; FERREIRA, J. G.; VALE, C. *Evaluation of eutrophication in the Ria Formosa coastal lagoon, Portugal. **Continental Shelf Research**, v.23(17-19), p.1945–1961. 2003.*

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**, v.1217(42), p.6511–6521. 2010.*

NYENGE, P. M.; FOPPEN, J. W.; UHLENBROOK, S.; KULABAKO, R.; MUWANGA, A. *Eutrophication and nutrient release in urban areas of sub-Saharan Africa—a review. **The Science of the Total Environment**, v.408(3), p.447–455. 2010.*

PETROVIC, M.; GONZALEZ, S.; BARCELÓ, D. *Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. **Analytical Chemistry**, v. 22(10), p. 685–696. 2003.*

PLANO DIRETOR DE PINHAIS 2010-2020. Diagnóstico e diretrizes. Pinhais. Jan 2010. Disponível em: http://www.pinhais.pr.gov.br/aprefeitura/secretariaseorgaos/desenvolvimentosustentavel/uploadAddress/PDM16_PINHAIS_RELATORIO_ETAPA03%5B1%5D%5B836%5D.pdf. Acesso em 08/01/2013.

PRZYBYSZ, Leane Chamma Barbar. **Gestão de recursos hídricos sob a ótica do usuário de saneamento: estudo de caso da Bacia do Alto Iguaçu**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental), Pós-Graduação em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2007.

PURDOM, C.; HARDIMAN, P.; BYE, V.; ENO, N.; TYLER C.; SUMPTER, J. e ROUTLEDGE E. J. *Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. **Chemistry and Ecology**. v. 8, p. 275 – 285, 1994.*

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

RICHARDSON, M.L.; BOWRON, J.M. *The Fate of Pharmaceutical Chemicals in the Aquatic Environment. Journal of Pharmacy and Pharmacology.*, v.37(1), p.1-12, 1985.

RACHWAL, M. F. G; CAMATI, A. R. **Diagnóstico expedito sobre ocupação e conservação dos ambientes ciliares do município de Pinhais.** Colombo: EMBRAPA - Florestas. nov. 2001.

ROCHA, I. P.; RODRIGUES, J.; AMORIM, L. A Carcinicultura Brasileira em 2003. **Revista ABCC**, v.1. 2004

SACHER, F.; LANGE, F. T.; BRAUCH, H. J.; BLANKENHORN, I. *Pharmaceuticals in groundwaters Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. Journal of Chromatography A*, v.938, p.199–210. 2001.

SANDERSON, H.; BRAIN, R.A.; JOHNSON, D. J.; WILSON, C.J.; SOLOMON, K.R. *Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular and sex hormones. Toxicology*, v.203, p.27–40. 2004.

SCHUSSEL, Z. G. L. **Plano de desenvolvimento integrado da Região Metropolitana de Curitiba.** Curitiba, 2001.

SETTI, A. A.; LIMA, J. E. F. W.; CHAVES, A. G. de M.; PEREIRA, I. C. **Introdução ao Gerenciamento de Recursos Hídricos.** Agência Nacional de Energia Elétrica. Agências Nacionais de Águas, 3ª ed., Brasília, 2001.

SILVEIRA, M. P. **Aplicação do biomonitoramento para avaliação da qualidade da água em rios Jagariúna.** Embrapa Meio Ambiente, 2004.

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

STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WILKEN, R.D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. *Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. The Science of the Total Environment*, v.225, p.135-141, 1999.

Superintendência de Desenvolvimento de Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental – SUDERHSA. **Relatório de Diagnostico.** Plano das Bacias do Alto Iguaçu e Afluentes do Alto Ribeira. 2007.

SUDERHSA. **Plano de despoluição hídrica da bacia do Alto Iguaçu.** Curitiba, 2000.

TERNES, T. A. *Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples.* **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.20 (8), p.419–434. 2001

TERNES, T. A.; HIRSCH, R.; MUELLER, J. *Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and 2 -sympathomimetics in aqueous matrices using GC / MS and LC / MS / MS.* **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry**, v. 362, p.329–340. 1998.

TERZIĆ, S.; SENTA, I.; AHEL, M.; GROS, M.; PETROVIĆ, M.; BARCELO, D.; MÜLLER, J.; KNEPPER, T.; MARTÍ, I.; VENTURA, F.; JOVANČIĆ, P.; JABUČAR, D. *Occurrence and fate of emerging wastewater contaminants in Western Balkan Region.* **Science of the Total Environment**, v.399, p.66-77. 2008.

THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R.; WOOD, R. *Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis.* **Pure and Applied Chemistry**, v.74(5), p.835–855. 2002.

TOXNET, NLM. "National Library of Medicine." Bethesda, Md 20894, 2003.

TUNDISI, José Galizia; TUNDISI, Takako Matsumura. **Limnologia.** São Paulo. Oficina de Textos, 2008.

UNODOC - United Nations Office on Drugs and Crime. **Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens.** Laboratory and Scientific Section. United Nations, New York, 2009.

VARGA, R.; SOMOGYVÁRI, I.; EKE, Z.; TORKOS, K. *Determination of antihypertensive and anti-ulcer agents from surface water with solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry.* **Talanta**, v.83(5), p.1447–54. 2011.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; ZAMBELLO, E. *Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-a review.* **The Science of the Total Environment**, v.429, p.123–55. 2012.

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

VIENO, N. M.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. *Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. **Environmental Science & Technology***, v.41, p.5077–5084. 2007.

VON SPERLING, M. **Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos**. (Princípios do tratamento biológico de águas residuárias, v. 1). Belo Horizonte: Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental, UFMG, 2005.

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

WILKINSON, K. J.; JOZ-ROLAND, A.; BUFFLE, J. *Different roles of pedogenic fulvic acids and aquagenic biopolymers on colloid aggregation and stability in freshwaters. **Limnology and Oceanography***, v.42(8), p.1714-1724. 1997.

XU, J.; YIN, K.; LIU, H.; LEE, J. H. W.; ANDERSON, D. M.; HO, A. Y. T.; HARRISON, P. J. *A comparison of eutrophication impacts in two harbours in Hong Kong with different hydrodynamics. **Journal of Marine Systems***, v.83(3-4), p.276–286. 2010.

ANEXO

As vazões dos rios foram obtidas por meio do Instituto das Águas do Paraná para o cálculo das cargas dos fármacos, segue a tabela com os pontos, vazões e cargas.

Pontos	Vazão (L.s⁻¹)	Metoprolol (mg.s⁻¹)	Propranolol (mg.s⁻¹)	Nadolol (mg.s⁻¹)
IG3 (C1-Iguaçu) ^a	19390	32,6	19	0
IG4 (C1-Iguaçu) ^a	19390	9,5	4,4	0
IG5 (C1-Iguaçu) ^a	19390	0,7	0,4	0
IG6 (C1-Iguaçu) ^a	66000	4,2	4	0
IG1 (C2-Iguaçu) ^b	2520	2,6	0,7	0
IG2 (C2-Iguaçu) ^b	4160	1,8	0,5	0
IG6 (C2-Iguaçu) ^b	35620	55	17,5	0
IG7 (C2-Iguaçu) ^b	31600	7,3	2,9	0
IG8 (C2-Iguaçu) ^b	29960	1,9	1,5	0
BL2 (C1-RMC) ^c	1260	1,3	0,3	0
PA3 (C1-RMC) ^c	970	0,02	0,04	0
IG1 (C1-RMC) ^c	4510	1,8	0,8	0
IG2 (C1-RMC) ^c	5770	7,2	1,6	0
IG5 (C1-RMC) ^c	3570	1,9	0,9	0
IG7 (C1-RMC) ^c	54850	9,6	4,3	0
BL2 (C2-RMC) ^d	1440	0,1	0	0
PA3 (C2-RMC) ^d	1480	0,4	0,2	0
IG1 (C2-RMC) ^d	7310	1,2	0,0006	0
IG2 (C2-RMC) ^d	8040	2,4	0,7	0
IG5 (C2-RMC) ^d	37480	4,3	2,1	0
BL2 (C3-RMC) ^e	1640	1,8	0,5	0
PA3 (C3-RMC) ^e	1510	0,3	0,2	0

^aC1-Iguaçu: 1° Campanha da coleta do Rio Iguaçu

^bC2-Iguaçu: 2° Campanha da coleta do Rio Iguaçu

^cC1-RMC: 1° Campanha da coleta da RMC

^dC2-RMC: 2° Campanha da coleta da RMC

^eC3-RMC: 3° Campanha da coleta da RMC