



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE FÁRMACOS DE DIFERENTES
CLASSES TERAPÊUTICAS, COMO CONTAMINANTES EMERGENTES EM
ÁGUAS RESIDUAIS, DE ESGOTO E DE ESTAÇÃO DE TRATAMENTO DE
ESGOTO (E.T.E.), COLETADAS EM SALVADOR E PORTO SEGURO,
BAHIA**

TAMIRES SANTOS VAZ

Orientador: Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Jeancarlo Pereira dos Anjos

SALVADOR - BA
JUNHO/2024

TAMIRES SANTOS VAZ

**DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE FÁRMACOS DE DIFERENTES
CLASSES TERAPÊUTICAS, COMO CONTAMINANTES EMERGENTES EM
ÁGUAS RESIDUAIS, DE ESGOTO E DE ESTAÇÃO DE TRATAMENTO DE
ESGOTO (E.T.E.), COLETADAS EM SALVADOR E PORTO SEGURO,
BAHIA**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal da
Bahia como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Jeancarlo Pereira dos Anjos

SALVADOR - BA

JUNHO/2024



TERMO DE APROVAÇÃO

TAMIRES SANTOS VAZ

"DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS DE FÁRMACOS DE DIFERENTES CLASSES TERAPÊUTICAS, COMO CONTAMINANTES EMERGENTES EM ÁGUAS RESIDUAIS, DE ESGOTO E DE ESTAÇÃO DE TRATAMENTO DE ESGOTO (E.T.E.), COLETADAS EM SALVADOR E PORTO SEGURO, BAHIA "

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

PEDRO AFONSO DE PAULA PEREIRA

Data: 10/06/2024 12:10:08-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira

Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

JEANCARLO PEREIRA DOS ANJOS

Data: 11/06/2024 09:40:51-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jeancarlo Pereira dos Anjos

Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia

Universidade Federal do ABC



Documento assinado digitalmente

MARIA ELISABETE MACHADO

Data: 11/06/2024 08:42:04-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Maria Elisabete Machado

Doutorado em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

LEONARDO SENA GOMES TEIXEIRA

Data: 11/06/2024 08:50:48-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leonardo Sena Gomes Teixeira

Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

LILIAN LEFOL NANI GUARIEIRO

Data: 10/06/2024 13:56:34-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Lilian Lefol Nani Guarieiro

Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Centro Integrado de Manufatura e Tecnologia (SENAI-CIMATEC)

Profa. Dra. Edith Cristina Laignier Cazedey

Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

(UNESP)

Universidade Federal da Bahia



Documento assinado digitalmente

EDITH CRISTINA LAIGNIER CAZEDEY

Data: 11/06/2024 08:32:47-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Salvador, 07 de junho de 2024.

V393 Vaz, Tamires Santos

Determinação de resíduos de fármacos de diferentes classes terapêuticas, como contaminantes emergentes em águas residuais, de esgoto e de Estação de Tratamento de Esgoto (E.T.E.), coletadas em Salvador e Porto Seguro, Bahia/ Tamires Santos Vaz. – Salvador, 2024.

203 f.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Jeancarlo Pereira dos Anjos

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Química, 2024.

1. Fármacos. 2. Cromatografia. 3. Águas residuais. I. Pereira, Pedro Afonso de Paula. II. Anjos, Jeancarlo Pereira dos. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 615.16

Aos meus pais e à minha irmã

A meus amigos

Ao meu namorado Pedro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e toda comprovação da minha fé. Pelo dom da vida, pelos milagres e pelas pessoas que me acompanham nessa jornada da vida.

Ao professor Pedro Afonso pela oportunidade de aprender, pela orientação e paciência.

Ao professor Jeancarlo pela oportunidade de aprender, pela orientação e paciência.

Aos professores e membros da banca examinadora por terem aceitado o convite e pelas sugestões e correções.

Aos amigos do LPQ (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento em Química), Grazi, Ana Carla, Nina, Eliane, Marcela, Tuany, Paulinha, Dalila, Klebson, Milena, Leila Maria, Cris e Sheila. Vocês são incríveis. Obrigada por todo apoio de sempre!

Aos amigos do LIPAQ e do SENAI, Clara, Marinice, Gabriele. Vocês são incríveis. Obrigada por todo apoio de sempre!

A minha amiga Eliete pelo apoio e ajuda. Sobretudo pela paciência e disponibilidade quando eu mais precisei. Palavras são insuficientes para demonstrar toda a minha gratidão.

Aos colegas do CIENAM, Pedro, Caio, Melise por sempre estarem dispostos a me ajudar.

Ao meu amigo Madson pelo apoio e ajuda. Sobretudo pela paciência e disponibilidade quando eu mais precisei. Palavras são insuficientes para demonstrar toda a minha gratidão

Aos meus colegas de trabalho, Fátima, Italva, Maria Aparecida, Ludmila, Laudiceia, Arthur, Paulo, Patrícia, Margarethi, Val. Vocês são incríveis. Obrigada por todo apoio de sempre!

Ao programa de Pós-Graduação em química da UFBA pela oportunidade de realizar o trabalho.

Aos meus pais, Eliana e Edmundo, pelo amor e pelos ensinamentos.

A minha irmã Karina pela torcida e pela parceria na vida.

Ao meu namorado Pedro pelo amor, compreensão, pela parceria e ajuda para que eu pudesse concluir o trabalho.

Aos amigos e familiares pela torcida e por todas as orações.

“O homem não é nada além daquilo que
a educação faz dele”

(Immanuel Kant)

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 OBJETIVOS	3
3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
3.1 A água	4
3.2 Fármacos	7
3.2.1 Analgésicos: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	8
3.2.2 Antibióticos	10
3.2.3 Estimulantes.....	14
3.3 Propriedades físico-químicas associadas a fármacos como microcontaminantes em matrizes aquosas	16
3.3.1 Acidez e Basicidade	16
3.3.2 Coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}).....	21
3.4 Fármacos como contaminantes emergentes da água	22
3.5 Concentrações de fármacos nos meios hídricos e seus efeitos sobre a saúde	29
3.5.1 Analgésicos e Anti-inflamatórios.....	30
3.5.1.1 Diclofenaco.....	33
3.5.1.2 Naproxeno.....	34
3.5.1.3 Nimesulida.....	34
3.5.1.4 Cetoprofeno.....	35
3.5.2 Antibióticos	35
3.5.2.1 Enrofloxacina.....	40
3.5.2.2 Oxitetraciclina	40
3.5.2.3 Tetraciclina	41
3.5.2.4 Cefalexina	42
3.5.2.5 Sulfametoxazol	42
3.5.3 Cafeína.....	43
3.6 Legislação	46
3.7 Métodos Analíticos para a determinação de resíduos de fármacos em água	49

3.7.1 Extração em Fase Sólida (SPE)	51
3.7.1.1 Procedimento de Extração em Fase Sólida	53
3.7.1.2 Fases Sólidas ou Sorventes	54
3.7.2 Técnicas de análise de resíduos de fármacos em amostras de água	56
3.7.2.1 Cromatografia Líquida e detecção.....	59
4.0 MATERIAIS E MÉTODOS	62
4.1 Padrões analíticos.....	62
4.2 Reagentes, solventes e materiais	62
4.3 Soluções-padrão	63
4.4 Equipamentos.....	63
4.5 Coleta e conservação das amostras de águas superficiais	64
4.5.1 Bacia Hidrográfica do Rio dos Seixos (Barra/Centenário) – P01	67
4.5.2 Bacia Hidrográfica do Rio Lucaia – Amostras P02 e P03.....	69
4.5.3 Bacia hidrográfica do Rio Camarajipe – P04	72
4.5.4 Bacia Hidrográfica do Rio das Pedras (e Pituaçu) – P05	74
4.5.5 Bacia do Rio Jaguaribe – P06	76
4.5.6 Bacia de Stella Maris – P07	78
4.6 Extração e análise dos fármacos	80
4.6.1 Extração em fase sólida – SPE	80
4.6.1.1 Cálculo do fator de enriquecimento e da recuperação no procedimento de SPE	84
4.6.2 Determinação das condições cromatográficas.....	84
4.6.3 Efeito da matriz.....	87
4.7 Validação do método	88
4.7.1 Linearidade e faixa de trabalho	88
4.7.2 Precisão	88
4.7.3 Exatidão	89
4.7.4 Fatores de enriquecimento (FE) e as recuperações de extração (RE)....	90
4.7.5 Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ)	91
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
5.1 Otimização das condições cromatográficas.....	93
5.2 Teste de deseabilidade das condições para extração dos fármacos por SPE	98
5.2.1 Planejamento fatorial fracionário	98

5.3 Efeito de matriz	104
5.4 Validação do método	108
5.4.1 Seletividade.....	108
5.4.2 Linearidade.....	113
5.4.3 Precisão	115
5.4.4 Limites de Detecção e Limites de Quantificação.....	117
5.4.5 Exatidão	118
5.5 Análise das amostras de águas residuais	120
6.0 CONCLUSÃO	136
7.0 REFERÊNCIAS	138
ANEXO	167

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de água no planeta Terra	6
Figura 2 - Fórmula estrutural do cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno e a nimesulida	9
Figura 3 - Fórmula estrutural da cefalexina, enrofloxacina, oxitetraciclina, tetraciclina e sulfametoxazol	13
Figura 4 - Fórmula estrutural da cafeína	16
Figura 5 - Estrutura da cefalexina	19
Figura 6 - Agrupamentos estruturais nas tetraciclina	20
Figura 7 - Equilíbrio de dissociação de sulfonamidas	20
Figura 8 - Agrupamentos estruturais da fluoroquinolona.....	21
Figura 9 - As principais fontes de produtos farmacêuticos para o meio ambiente	24
Figura 10 - Cartuchos para SPE: (a) seringa empacotada com sorvente; (b) seringa com disco de SPE; (c) cartucho; (d) ponta da seringa com disco de SPE; (e) membrana em disco de extração para conexão a uma seringa; (f) placa de SPE de 96 posições	52
Figura 11 - Representação do esquema com manifold para execução de procedimento usando SPE.....	54
Figura 12 - Pontos de coleta em Salvador-Ba, P01 – Praia da Barra, P02 – Praia da Paciência (Rio Vermelho), P03 – Largo da Mariquita (Rio Vermelho), P04 – Praia do Costa Azul, P05 – Praia da Boca do Rio, P06 – Praia de Piatã e P07 – Praia de Itapuã	66
Figura 13 - Ponto de coleta 01 localizado na Praia do Farol da Barra ao lado do morro do Cristo.....	68
Figura 14 - Ponto de coleta 02 localizado na Praia da Paciência no Rio Vermelho	70
Figura 15 - Ponto de coleta 03 localizado na Praia no Largo da Mariquita no Rio Vermelho.....	71
Figura 16 - Ponto de coleta 04 localizado na Praia no Costa Azul.....	73
Figura 17 - Ponto de coleta 05 localizado na Praia na Boca do Rio.....	75
Figura 18 - Ponto de coleta 06 localizado na Praia de Piatã.....	77

Figura 19 - Ponto de coleta 07 localizado na Praia de Itapuã	79
Figura 20 - Representação do esquema para execução de procedimento usando SPE	80
Figura 21 - Cromatogramas obtidos a partir da análise por HPLC-DAD, de uma solução mix na concentração de 10 mg L ⁻¹ , em 280 nm para o eluente tampão acetato de amônio da fase móvel em pH 4,80 (A); pH 4,70 (B) e pH 4,60 (C). Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4 + 5) tetraciclina e sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.	95
Figura 22 - Cromatogramas obtidos a partir da análise por HPLC-DAD, de uma solução mix na concentração de 10 mg L ⁻¹ , em 280 nm, para o eluente tampão acetato de amônio da fase móvel em pH 4,30 e proporção acetonitrila/metanol (3:1, v/v). Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.	96
Figura 23 - Cromatograma obtido por HPLC-DAD, com as condições otimizadas de separação dos fármacos de diferentes classes terapêuticas, a partir da injeção de solução-padrão de 10 mg L ⁻¹ , com detecção a 280 nm. Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.....	97
Figura 24 - Espectro UV-Vis obtido para o padrão da enrofloxacina (10 mg L ⁻¹)	98
Figura 25 - Avaliação das respostas analíticas obtidas para aplicação da metodologia de Derringer e Suich, utilizando planejamento fatorial fracionário proposto para teste de desejabilidade das condições para extração dos resíduos de fármacos em água, usando SPE	99
Figura 26 - Curvas analíticas em água ultrapura/metanol e na matriz, com os seus respectivos coeficientes de determinação, equações das retas e valores numéricos para o Efeito Matriz (EM)	107
Figura 27 - Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE-HPLC-DAD, com detecção em 280 nm.....	109
Figura 28 - Cromatograma obtido por SPE-HPLC-DAD de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL ⁻¹ , com detecção em 280 nm. Picos: (1) cafeína;	

(2) cefalexina; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida; (10) diclofenaco de sódio.....	109
Figura 29 - Espectros no UV-vis, sendo: (A) espectro correspondente ao pico cromatográfico da cafeína em padrão puro; (B) espectro correspondente ao pico cromatográfico da cafeína em extrato de matriz fortificada com os padrões e (C) espectro correspondente à região do pico cromatográfico da cafeína em extrato da matriz isenta do analito.....	111
Figura 30 - Cromatograma de um extrato da amostra residual obtido por SPE-HPLC-DAD com detecção da cafeína (273 nm), enrofloxacina (276 nm), naproxeno (226 nm) e diclofenaco de sódio (280 nm)	113
Figura 31 - Concentrações totais (ng mL ⁻¹) de resíduos de fármacos quantificados nas amostras de Salvador – BA nas duas campanhas de amostragem	123
Figura 32 - Comparativo das concentrações (ng mL ⁻¹) de resíduos de fármacos quantificados na primeira e segunda campanha de coletas nas amostras de Salvador – Bahia: P05 – Boca do Rio (A); P06 – Piatã (B) e P07 – Itapuã (C)	125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas dos fármacos.....	18
Tabela 2 - Concentrações médias dos anti-inflamatórios não esteroidais detectados em matrizes aquosas.....	31
Tabela 3 - Concentrações médias de antibióticos presentes em matrizes aquosas.....	37
Tabela 4 - Concentrações médias de cafeína presentes em matrizes aquosas	44
Tabela 5 - Relação de fármacos e procedimentos analíticos para sua determinação.....	57
Tabela 6 - Dados das coletas das amostras de águas superficiais.....	65
Tabela 7 - Fatores e níveis estabelecidos para o planejamento fatorial fracionário	81
Tabela 8 - Fatores e níveis estabelecidos para o planejamento fatorial fracionário	82
Tabela 9 - Matriz Planejamento Fatorial Fracionário 26-1*	83
Tabela 10 - Métodos analíticos de separação utilizados como parâmetros iniciais na separação dos resíduos de fármacos.....	85
Tabela 11 - Comprimento de onda selecionados para identificação e quantificação dos resíduos de fármacos e os respectivos tempos de retenção.....	86
Tabela 12 - Valores de pKa para os fármacos estudados.....	102
Tabela 13 - Fatores e níveis estabelecidos a partir do planejamento fatorial fracionário.....	103
Tabela 14 - Equações de regressão linear para as curvas analíticas construídas na matriz, coeficientes de determinação (R^2) e faixas de trabalho para cada fármaco, para o método de determinação empregado.....	114
Tabela 15 - Estudo da precisão intradia e interdia para a extração dos resíduos de fármacos em água.....	116
Tabela 16 - Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ), instrumentais e do método	117
Tabela 17 - Resultados das recuperações obtidas e do fator de enriquecimento (FE)	119

Tabela 18 - Resultados das concentrações de resíduos de fármacos identificados em amostras de águas residuais.....	122
--	-----

RESUMO

Os meios hídricos são receptores de esgotos domésticos e, conseqüentemente, são um importante veículo de dispersão ambiental dos poluentes químicos. Apesar de sua função vital, os fármacos, quando presentes como contaminantes no ambiente, podem ser prejudiciais aos animais e seres humanos. Eles se enquadram em um grupo de substâncias conhecidas como micropoluentes emergentes, sendo encontrados em matrizes ambientais e biológicas em concentrações muito baixas, da ordem de até ng L^{-1} . O objetivo deste trabalho foi desenvolver um método analítico, baseado em extração em fase sólida (SPE) e análise por HPLC-DAD, em uma única corrida cromatográfica, para a determinação de resíduos de dez fármacos (cefalexina, cafeína, oxitetraciclina, tetraciclina, sulfametoxazol, enrofloxacina, cetoprofeno, naproxeno, nimesulida e diclofenaco de sódio) em amostras de águas residuais e de esgoto bruto coletadas, respectivamente, em Salvador - BA e em E.T.E. em Porto Seguro - BA. Para o teste de desejabilidade das condições para extração dos analitos, usando SPE, foi realizado um planejamento Fatorial Fracionário, envolvendo as variáveis: volume de solvente condicionador do cartucho, pH e volume da amostra, espécie e volume do solvente de eluição e efeito *salting out*. O método otimizado apresentou bom desempenho nos parâmetros limites de detecção (6,48 e $12,4 \text{ ng mL}^{-1}$) e quantificação (21,6 e $41,5 \text{ ng mL}^{-1}$), linearidade ($R^2 \geq 0,9986$), em faixas de concentração variando entre 10 e 500 ng mL^{-1} , precisão intradia (0,32% e 13,6%) e inter-dias (0,27 – 10,9%). A exatidão do método foi determinada a partir dos ensaios de recuperação e variou entre 70,7% e 117,9% para os fármacos. O método desenvolvido foi aplicado na análise das amostras, sendo que no *pool* de amostras de Porto Seguro todos os fármacos foram encontrados, com concentrações que variaram de 0,39 a $451,7 \text{ ng mL}^{-1}$ (nimesulida e cafeína, respectivamente), enquanto nas amostras de Salvador as concentrações variaram entre $< \text{LOQ}$ e $42,44 \text{ ng mL}^{-1}$.

Palavras-chave: águas superficiais, águas residuais, fármacos, SPE, HPLC-DAD.

ABSTRACT

Water resources are recipients of domestic sewage and, consequently, are an important vehicle for the environmental dispersion of chemical pollutants. Despite their vital function, pharmaceuticals, when present as contaminants in the environment, can be harmful to animals and humans. They fall into a group of substances known as emerging micropollutants, being found in environmental and biological matrices in very low concentrations, on the order of up to ng L^{-1} . The objective of this work was to develop an analytical method, based on solid phase extraction (SPE) and HPLC-DAD analysis, in a single chromatographic run, for the determination of residues of ten pharmaceuticals (cephalexin, caffeine, oxytetracycline, tetracycline, sulfamethoxazole, enrofloxacin, ketoprofen, naproxen, nimesulide and diclofenac) in wastewater and raw sewage samples collected, respectively, in Salvador - BA and in a Sewage Treatment Station in Porto Seguro - BA. To test the desirability of the conditions for extracting the analytes, using SPE, was carried out a Fractional Factorial planning, involving the variables: volume of cartridge conditioning solvent, pH and sample volume, species and volume of elution solvent and salting out effect. The optimized method showed good performance in the selectivity parameters, detection limits (6.48 and 12.4 ng mL^{-1}) and quantification (21.6 and 41.5 ng mL^{-1}), linearity ($R^2 \geq 0.9986$), in concentration ranges varying between 10 and 500 ng mL^{-1} , intraday (0.32% and 13.6%) and inter-day ($0.27 - 10.9\%$) precision. The accuracy of the method was determined from recovery tests and varied between 70.7% and 117.9% for drugs. The developed method was applied in the analysis of the samples, and in the Porto Seguro pool all drugs were found, with concentrations ranging from 0.39 to 451.7 ng mL^{-1} (nimesulide and caffeine, respectively), while in the Salvador samples the concentrations ranged between $< \text{LOQ}$ and 42.44 ng mL^{-1} .

Key words: surface waters, waste waters, drugs, SPE, HPLC-DAD

1.0 INTRODUÇÃO

Os meios hídricos são receptores de esgotos domésticos, industriais e agropecuários e, conseqüentemente, são importantes veículos de dispersão ambiental dos poluentes químicos. Por este motivo, questões envolvendo a contaminação da água continuam a ser um tema atual (Lima; de Jesus; Nogueira, 2024; Wilkinson et al., 2022). A cada dia que passa, a população faz maior uso de medicamentos como antidepressivos, anti-inflamatórios, antibióticos e anticoncepcionais. Observa-se uma tendência no aumento desse consumo, tornando-se assim de grande relevância o desenvolvimento de trabalhos que avaliem a presença e a concentração de resíduos desses fármacos em águas, além de seus efeitos nas espécies aquáticas e até mesmo sobre a população que pode consumir estas águas contaminadas.

Resíduos de fármacos são considerados contaminantes emergentes e são, geralmente, solúveis em água e muitos deles passam por estações de tratamento concebidas para remover poluentes convencionais. Devido às baixas concentrações em que os resíduos de fármacos se encontram em águas residuais, a presença destas substâncias permanece despercebida por um longo tempo. Somente na última década, os métodos analíticos avançaram o suficiente para detectar estes compostos em níveis baixos, nas faixas de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1} , normalmente encontrada no meio ambiente (Kiszkiel-Taudul, 2020; Petrovic et al., 2004). Este grupo de compostos é essencialmente constituído por substâncias utilizadas no dia a dia, sendo que, para a maioria desses compostos, apenas recentemente estudos ecotoxicológicos que permitam prever os seus efeitos na saúde humana e animal, e até mesmo ao meio ambiente começaram a ser conduzidos (Gunnarsson et al., 2019).

Nos anos 1990, surgiram os primeiros trabalhos que identificaram vestígios de fármacos em águas superficiais e subterrâneas. Desde então, estudos na Europa e Estados Unidos encontraram vestígios de cerca de 100 fármacos em águas superficiais, subterrâneas, esgotos, efluentes de estação de tratamento e, o mais preocupante, na água da torneira que chega até as residências. A maioria dos estudos publicados provêm da Europa (Miino et al., 2023) e Estados Unidos (Severson et al., 2023), existindo também estudos

realizados na Ásia (Shigei et al., 2021) e na América do Sul (Nascimento et al., 2023; Böger et al., 2020).

As matrizes estudadas são principalmente afluentes e efluentes de estações de tratamento de águas residuais e águas superficiais (Gracia-Marín et al., 2024), sendo encontrados, em menor número, dados sobre a contaminação de águas subterrâneas e águas para consumo humano (Pereira et al., 2021; Reis et al., 2019).

Os produtos farmacêuticos são liberados no meio ambiente por meio de excreções, via fezes e urina, de forma conjugada ou não metabolizada, e pelo descarte de medicamentos obsoletos em esgotos domésticos e efluentes de estações de tratamento de águas residuais (ETEs) (Patel et al., 2019). Embora os efeitos tóxicos relacionados com a disposição destes compostos não sejam totalmente conhecidos, estudos recentes demonstram alguma interferência no metabolismo e comportamento dos organismos aquáticos (Mathee et al., 2023).

Durante a análise de contaminantes emergentes em matrizes ambientais, a etapa de preparo das amostras é de extrema importância, uma vez que se trabalha com análises em níveis de traços em matrizes complexas. Desse modo, a extração em fase sólida (SPE, do inglês *Solid Phase Extraction*) tem sido um dos procedimentos mais empregados para extração, pré-concentração e *clean-up* de contaminantes em matrizes ambientais, devido ao menor consumo de solventes orgânicos, a alta capacidade de concentração dos analitos, aos vários tipos de adsorventes disponíveis e à grande diversidade de aplicações, comparado às técnicas convencionais de tratamento de amostras (Saduto; Picó, 2020; Omar et al., 2016).

As técnicas analíticas para quantificação e identificação de medicamentos estão bem estabelecidas em órgãos governamentais como a ANVISA, no Brasil. Apesar disso, metodologias convencionais são utilizadas apenas para a qualidade da matéria-prima e do produto comercial (Anvisa, 2003). Assim, o desenvolvimento de métodos rápidos, sensíveis e precisos para monitorar produtos farmacêuticos a nível de vestígios, em matrizes ambientais, tem representado um desafio analítico nos últimos anos, uma vez que a determinação simultânea de compostos com naturezas químicas diferentes e de diferentes classes terapêuticas (Ogunbanwo et al., 2022; Böger et al. 2020), além

da necessidade de rastrear produtos farmacêuticos em ambientes aquáticos altamente poluídos, aumentam a complexidade deste tipo de análise.

A maioria das novas metodologias utilizadas para a determinação de resíduos de fármacos em amostras aquosas é baseada em espectrometria de massa, em tandem com cromatografia líquida (LC-MS/MS) devido à sua alta sensibilidade e capacidade de confirmar a identidade do composto de interesse. Entretanto, a aplicação desta tecnologia sofisticada e cara ainda não está disponível em todos os laboratórios. Dessa forma, técnicas como a cromatografia líquida de alta eficiência com detectores por arranjo de diodos ou UV-vis ainda vêm sendo amplamente empregadas para este propósito (Ragab et al., 2023; Becze et al., 2022; Tegegne et al., 2021).

2.0 OBJETIVOS

- Desenvolver um método analítico baseado em extração e pré-concentração por extração em fase sólida (SPE), seguida da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por arranjo de diodos (HPLC-DAD);
- Validar o método analítico proposto;
- Aplicar o método desenvolvido na identificação e quantificação simultânea de resíduos de dez fármacos de diferentes classes terapêuticas, em amostras de águas residuais coletadas em diferentes pontos na Região Metropolitana de Salvador-BA e em uma amostra composta (*pool*) de uma estação de tratamento de efluentes (ETE) do município de Porto Seguro-BA.

3.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 A água

Em artigo publicado em 2015 na revista *Angew. Chem. Int. Ed.* em comemoração aos 150 anos da BASF, o autor coloca a “Água e seu papel único na vida e na sociedade” entre as novas classes de problemas a serem abordados pela Química, levantando a questão de como será possível gerar a água pura necessária à vida humana, assim como as quantidades muito maiores requeridas pelas plantas, uma vez que as mudanças climáticas vêm ocorrendo, paralelamente a restrições no suprimento da energia necessária para o seu transporte, estocagem e uso. O autor destaca ainda como “É notável que a maioria das discussões sobre bioquímica se concentrem tanto nas moléculas orgânicas que compõem a célula, e assim ignorem completamente a água, que é o principal componente dos sistemas vivos” (WHITESIDES, 2015).

Naquele mesmo ano, na agenda 2030, constituída pela Organização das Nações Unidas (ONU), foram estabelecidos 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, dos quais o sexto deles visa a garantia da disponibilidade e gestão sustentável de água e saneamento para todos (ONU, 2021).

O principal constituinte dos seres vivos é a água, que é reconhecida como o solvente universal. Quase todos os processos fisiológicos estão, de alguma forma, ligados à presença de água. (Perez; Riveros, 2018).

Esforços significativos têm sido realizados para elucidar os mecanismos subjacentes à interação da água com outras substâncias nos processos fisiológicos, incluindo dobramento e estabilidade de proteínas, bem como interações enzima-substrato. Devido às suas propriedades únicas, como o calor específico alto e a capacidade de dissolver substâncias polares, a água é essencial para a termorregulação, transporte e excreção de substâncias endógenas e exógenas, e é um meio ideal para facilitar muitas reações bioquímicas (Perez; Riveros, 2018).

A água é também um importante reagente ou substrato para reações celulares, imprescindíveis para todo tipo de vida conhecida como, por exemplo, a fotólise da água, que é o processo inicial da fotossíntese e que sustenta toda

a biosfera; assim como constitui-se em requisito indispensável para atividades agrícolas na produção de alimentos, de forma a sustentar a população mundial que está em constante crescimento. De acordo com as projeções das Nações Unidas, a população mundial será de mais de 9,5 bilhões de pessoas até 2050 (dos Anjos, da Rocha, de Andrade, 2014).

A Terra possui cerca de 1,386 bilhão de km³ de água, dos quais 97% é água salina. Dos 3% de água doce do planeta, cerca de 99,7% encontram-se nas geleiras e solos, o que requer energia para sua remoção. Apenas 0,1 milhão km³ de água doce são encontrados em lagos e rios, bem como cerca de 13.000 km³ estão na atmosfera, como pode ser observado na Figura 1 (Rodrigues Junior; Dziedzic, 2021; dos Anjos, da Rocha, de Andrade, 2014).

A maior parte da água doce disponível para uso no mundo (cerca de 70%) é utilizada para irrigação e outros fins no setor de agricultura. A indústria utiliza cerca de 22% da água e o uso doméstico cerca de 8%. Em países industrializados, este quadro muda um pouco, com mais água alocada na indústria e menos na agricultura. No Brasil, utiliza-se 72% da água para a agricultura, 9% para a dessedentação animal (em setores como a pecuária), 6% na indústria, e 10% para fins domésticos, segundo relatório da Agência Nacional de Águas em 2019 (ANA, 2021).

Vários fatores vêm impulsionando a atual situação hídrica no Brasil, tais como a destruição e contaminação de mananciais devido à devastação de matas ciliares, à agricultura, à pecuária, ao consumo humano, ao mau planejamento urbano, à falta de manutenção das infra-estruturas existentes, e à má gestão dos recursos hídricos, os quais vem promovendo um do quadro de escassez. Também é importante ressaltar que, quanto mais água residual é produzida, mais energia é necessária para seu tratamento (Slater, 2019; Ribeiro; Rolim, 2017). Em locais onde a água é escassa e a produção de águas residuais está aumentando sem um tratamento adequado, a água residual é usada para irrigação na agricultura (Al Hamedi et al., 2023; FAO, 2012).

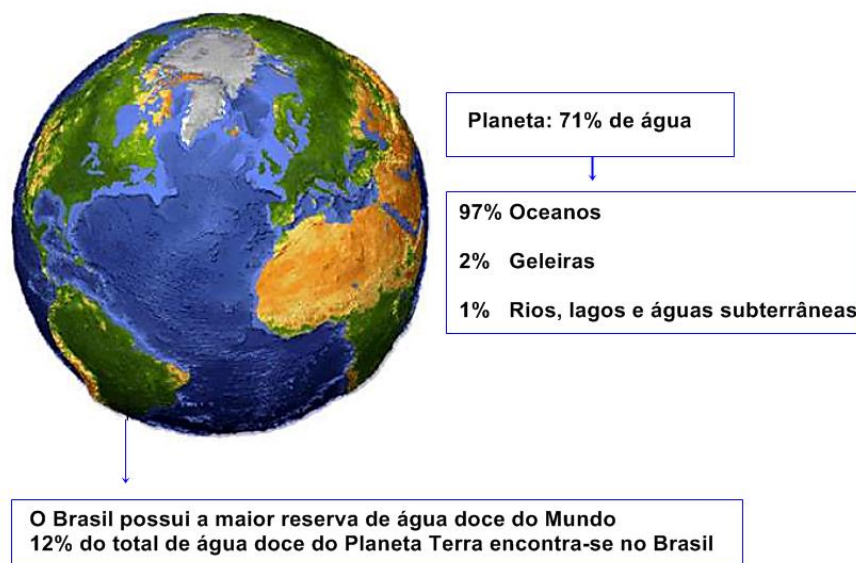


Figura 1 - Distribuição de água no planeta Terra
Fonte: <http://www.guiageomapas.com/globos.htm>

Com o decorrer do tempo, os ecossistemas aquáticos incorporam substâncias provenientes de processos naturais, sem a contribuição humana, em concentrações raramente elevadas que, no entanto, podem afetar o comportamento químico da água e seus usos mais pertinentes. Além disso, as mudanças climáticas, o aumento da população e a ação antrópica têm modificado as características dos corpos d'água. Diferentes substâncias que são lançadas em corpos d'água, em decorrência da ocupação e do uso do solo, resultam em sérios problemas de qualidade de água, que demandam investigações e investimentos para sua recuperação (INEA, 2018).

Inicialmente as preocupações estiveram voltadas para a poluição das águas superficiais de rios e lagos, uma vez que a contaminação das águas subterrâneas por produtos químicos não era reconhecida como um problema sério até os anos 80, muito embora já viesse ocorrendo tal contaminação há cerca de meio século (Baird, 2002). A partir daí, essa ocorrência vem se agravando, principalmente pelo aumento do uso de produtos como fertilizantes (Bijay-Singh; Craswell, 2021), agrotóxicos (Barizon et al., 2022), fármacos (Gurgenidze; Romanovski, 2023) e o transporte desses produtos por meio da lixiviação até os corpos d'água.

3.2 Fármacos

O termo "fármacos" abrange uma classe complexa de compostos amplamente usados com finalidade medicamentosa, utilizados para diagnóstico, alívio ou tratamento de doenças, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra (ANVISA, 2007). Milhares de medicamentos com diferentes princípios ativos são usados diariamente pela população com finalidades variadas (Tavares; Sakata, 2012; Cattrall et al., 2019; Debarros et al., 2019; Monteiro et al., 2019; Rodriguez; Lethaby; Farquhar, 2019). Apesar de sua função vital, os fármacos, quando ministrados em dose e/ou prescrição incorretas, podem ser prejudiciais aos animais e seres humanos (Costa et al., 2019; Lucas et al., 2019; Rolain; Baquero, 2016).

Os resíduos destes compostos, ao serem excretados pelos organismos no meio ambiente, podem ser rapidamente transformados, permanecer na forma inalterada ou ainda ser conjugados a outras moléculas que poderão ativar ou inativar o fármaco (Fischer; Majewsky, 2014).

Dentre as principais classes de fármacos de maior consumo mundial destacam-se os analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, drogas psicoativas, desreguladores lipídicos, anti-hipertensivos, hormônios esteroides, meios de contraste de raios-X e estimulantes (por exemplo, cafeína) (Sohail et al., 2023).

Eles se enquadram em um grupo de substâncias conhecidas como micropoluentes emergentes, sendo encontrados em matrizes ambientais e biológicas em concentrações muito baixas, na ordem de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1} (Weber et al., 2015; Semreen et al., 2019), mas potencialmente capazes de causar efeitos adversos em ecossistemas e/ou sobre a saúde humana (Gunnarsson et al., 2019).

Tendo em vista que os fármacos são originalmente produzidos para provocar efeitos biológicos específicos (Mohs; Greig, 2017) e que ainda não há regulamentação ampla para as concentrações destas substâncias no meio ambiente (Garza-Campos et al., 2016), esses contaminantes têm despertado crescente atenção entre pesquisadores, devido à sua ocorrência, persistência e

potencial ecotoxicológico ao meio ambiente e à saúde dos seres humanos (Chacca; Maldonado; Vilca, 2022; Guo et al., 2023; Dai et al., 2021).

3.2.1 Analgésicos: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

A palavra analgésico deriva do grego *an-* ("sem") e *algos* ("dor"). As drogas analgésicas agem de várias maneiras nos sistemas nervosos periférico e central (Sarkar; Nayak, 2023). São medicamentos usados para aliviar a dor, isto é, sem perda de consciência ou percepção sensorial (em oposição aos anestésicos). Um grande número de medicamentos tem essas propriedades, incluindo opiáceos (narcóticos), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e paracetamol. Embora os opiáceos requeiram prescrição, os AINEs (como o ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico e diclofenaco) e o paracetamol são vendidos sem receita, no Brasil (Lundberg; Howatson, 2018; Sohail et al., 2023).

A Figura 2 mostra a fórmula estrutural de alguns AINEs, tais como cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno e a nimesulida.

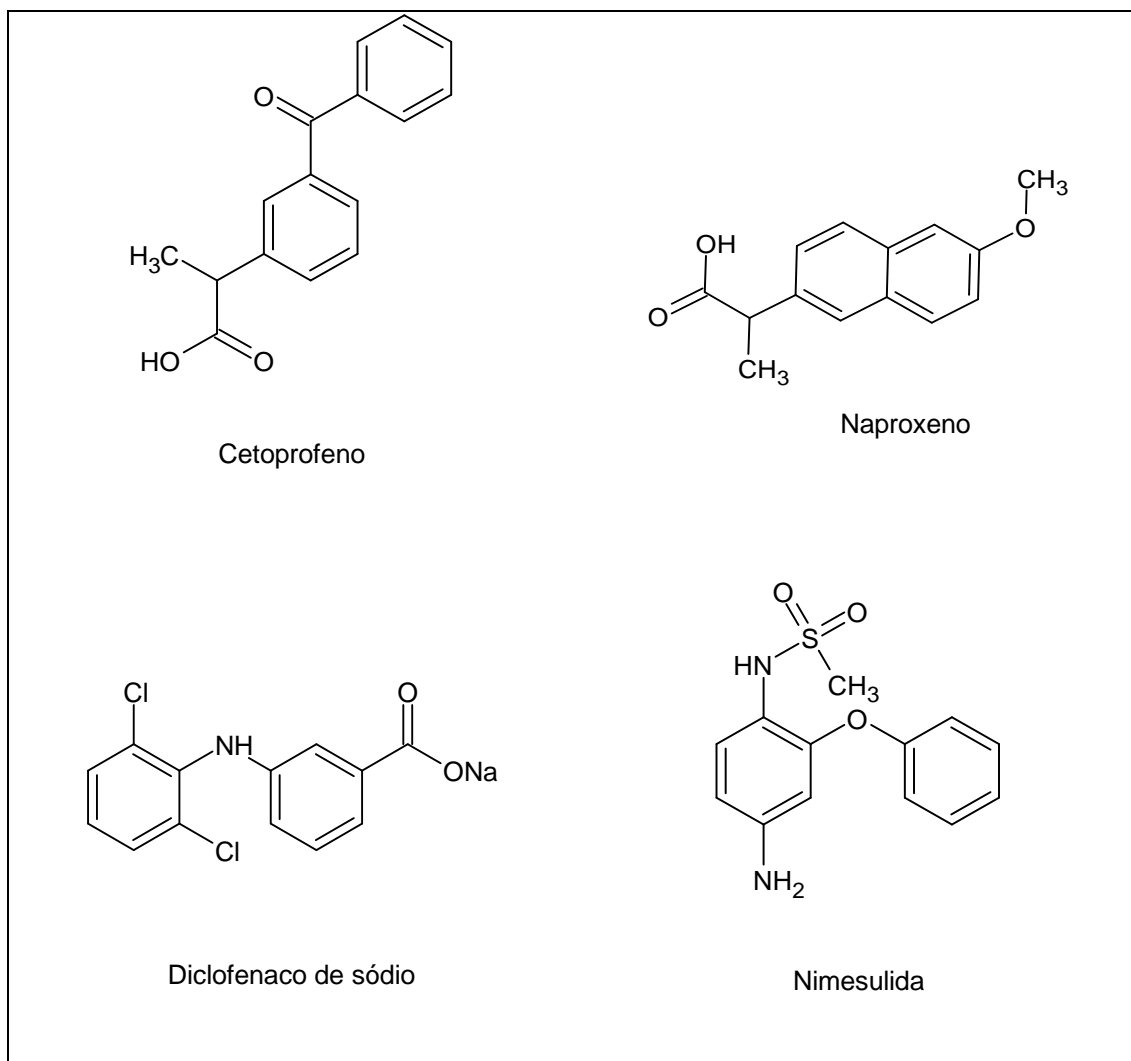


Figura 2 - Fórmula estrutural do cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno e a nimesulida
 Fonte: Kozłowska; Rodziewicz; Kaczmarek-Kedziera (2017) – diclofenaco e cetoprofeno, Rocha et al (2010) – nimesulida; Há; Paek (2021) - naproxeno

Os AINEs são parte importante dos medicamentos analgésicos, sendo usados para aliviar a dor e também para suprimir a inflamação (Day, Graham, 2013; Fokunang et al., 2018). Eles são responsáveis por aproximadamente 5 a 10% de todos os medicamentos prescritos a cada ano. Além do seu efeito anti-inflamatório, os AINEs têm propriedades antipiréticas e analgésicas (Wongrakpanich et al., 2018). Entre os AINEs destacam-se o ibuprofeno, diclofenaco, ácido mefenâmico, naproxeno, nimesulida, cetoprofeno, ácido salicílico, ácido acetil salicílico, ácido meclofenâmico, ácido tolfenâmico, indometacina. Vale destacar que o medicamento mais utilizado no Brasil entre os AINEs é o diclofenaco, correspondendo a 10,7% (da Silva et al., 2019). De

acordo com o Anuário Estatístico Brasileiro do Mercado Farmacêutico, a nimesulida e o diclofenaco de sódio ocupa a 5ª e a 20ª colocação, respectivamente, no ranking por quantidade de apresentações com os princípios ativos e associações de princípios ativos com maiores quantidades de apresentações comercializadas no ano de 2019, entre 50 e 100 milhões para a nimesulida e 25 e 50 milhões para o diclofenaco de potássio (ANVISA, 2019).

A maioria dos AINEs é bem absorvida no trato gastrointestinal e tem alta biodisponibilidade. Algumas drogas como o diclofenaco sofrem metabolismo hepático de primeira passagem que resulta na redução da biodisponibilidade. Os AINEs são geralmente metabolizados no fígado e excretados na urina. Drogas AINEs comuns têm uma meia-vida variável; podendo estar entre 0,25 e 0,3 horas, como a aspirina, ou 45 a 50 horas, como o piroxicam (IARC, 1997; Awtry; Loscalzo, 2000).

Para o diclofenaco, a excreção ocorre principalmente na urina (60%), bem como na bile (35%), sob a forma de glicuronídeo e conjugados de sulfato. Menos de 1% é excretado como diclofenaco inalterado (Williams; Buvanendran, 2011). O cetoprofeno é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%) e possui uma meia-vida de eliminação de 2 a 4 horas em adultos jovens e indivíduos de meia idade. Menos de 1% da dose administrada é encontrada de forma inalterada na urina (Pandey; Shettar; Kale, 2023; Dionne, 2017). Quanto à nimesulida, ela é amplamente eliminada por transformação metabólica e a excreção do medicamento inalterado na urina e nas fezes é muito pequena (Macpherson et al., 2013), enquanto o naproxeno tem ação mais prolongada do que a maioria dos outros AINEs e cerca de 3% da dose, ou menos, é excretada nas fezes (Angiolillo; Weisman, 2017; Hersh; Dionne, 2017).

3.2.2 Antibióticos

Os antimicrobianos, dentre os quais estão incluídos os antibióticos, são substâncias de origem natural ou sintética que agem sobre os microrganismos inibindo seu crescimento ou causando sua destruição, sendo utilizados de modo

profilático e/ou terapêutico, constituindo um avanço farmacológico de suma importância e larga utilização (Lima; de Jesus; Nogueira, 2024; Furtado et al., 2019).

De acordo com o Anuário Estatístico Brasileiro do Mercado Farmacêutico, foi registrado um crescimento de 7,9% em 2019, indicando aumento do consumo para mediar doenças tanto na medicina humana quanto na veterinária. Além disso, o último relatório da IQVIA (IMS Quintiles Veritas) estima que a pandemia da doença coronavírus (COVID-19) expandirá globalmente o mercado farmacêutico acumulado líquido no período de 2020 a 2027 em 500 bilhões de dólares (ANVISA, 2019; Grenni et al., 2018; IQVIA, 2023; Lima; de Jesus; Nogueira, 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o consumo total de antibióticos no Brasil foi de 22,8 DDD (doses diárias definidas) por 1000 habitantes por dia em 2016, a maior dose entre os países americanos neste relatório. As penicilinas representaram 53% do consumo total de antibióticos no Brasil, seguidas pelos macrolídeos/lincosamidas/estreptograminas, com 16%. Apesar da queda no consumo de antibióticos após restrições às vendas sem prescrição médica em 2010 no Brasil por uma lei federal, as vendas aumentaram novamente, porém, a uma taxa notavelmente menor (WHO, 2018; Moura et al., 2015; Lima; de Jesus; Nogueira, 2024).

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semi-sintéticos compreendem a maioria dos antibióticos em uso clínico e podem ser classificados em β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, entre outros (Pancu et al., 2021).

A cefalexina é uma cefalosporina cuja meia-vida é de 0,5 a 1,2 horas e é excretada via renal. Ela possui um bom perfil farmacocinético pelo qual é bem absorvida, sendo 80% a 90% excretada na forma inalterada na urina, dentro de 6 horas após a administração (Plöger et al., 2020).

Oxitetraciclina e tetraciclina são caracterizadas por uma má absorção, principalmente após a ingestão de alimentos. A porcentagem da droga que não é absorvida cresce à medida que a dose é aumentada, sendo que a maior parte

da absorção ocorre no estômago e no intestino delgado superior. Tetraciclina, em relação ao tempo de meia-vida no organismo, podem ser divididas em tetraciclina de ação curta, média e longa. A oxitetraciclina e tetraciclina são drogas de ação curta, com tempo de meia-vida igual a 8 e 9 h, respectivamente (Pereira-Maia et al., 2010). A enrofloxacina, antibiótico usado na veterinária, é metabolizada no fígado, sendo seu principal metabólito ativo a ciprofloxacina, correspondendo à cerca de 40% da enrofloxacina administrada, sendo distribuída para agir no fígado, nos rins, pulmões, estômago, pele e sistema nervoso central. A meia-vida de eliminação da enrofloxacina é de 6 h. Porém, a molécula possui rápida ação, permitindo atingir concentrações ideais no plasma em 30 minutos após a aplicação e ação mais eficaz no local da infecção, pois é carregada por células fagocitárias, permanecendo na circulação por até 72 h (Montagner et al., 2014; Araneda et al., 2013). As sulfonamidas são classificadas com base no tempo de eliminação em ação curta (meia-vida plasmática, $t_{1/2} < 8$ h), ação média ($t_{1/2} = 8 - 16$ h), ação prolongada ($t_{1/2} = 17 - 48$ h) e ação de ultra longa duração ($t_{1/2} > 48$ h). As sulfonamidas usadas como agentes únicos são de ação curta ou média. As principais vias de eliminação das sulfonamidas são via metabolismo hepático e excreção renal. Em pacientes com função renal normal, o tempo de meia-vida varia é cerca de 11 a 17 horas para o sulfametoxazol (Vaamond; Contreras; Diego, 2003).

Entre os antibióticos, a Figura 3 mostra as fórmulas estruturais da cefalexina, enrofloxacina, oxitetraciclina, tetraciclina e sulfametoxazol.

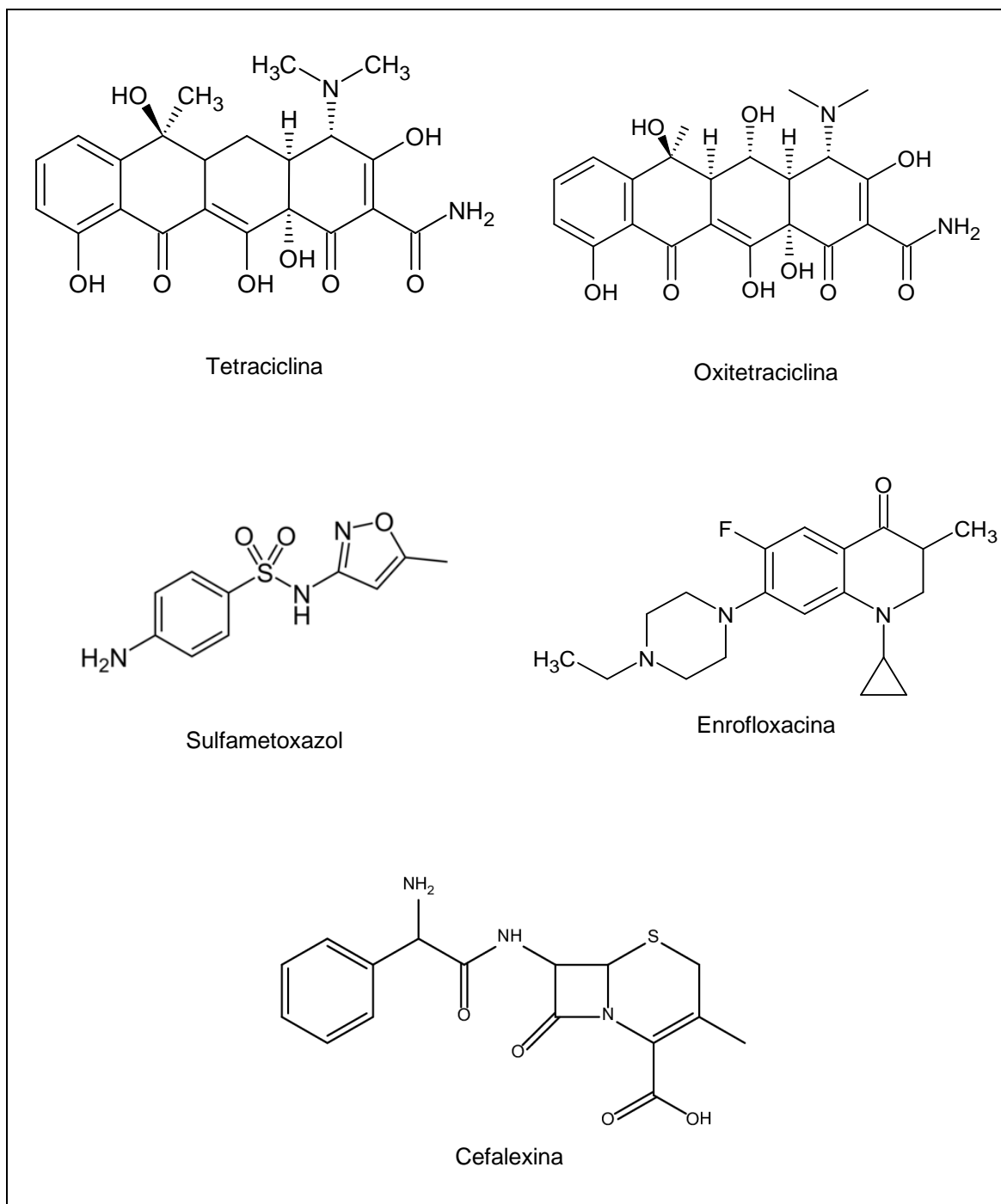


Figura 3 - Fórmula estrutural da cefalexina, enrofloxacin, oxitetraciclina, tetraciclina e sulfametoxazol

Fonte: Gaballah et al., (2021) OXI, ENR e TC; Audumbar et al., (2015) SMX; Anacona et al., (2016)

3.2.3 Estimulantes

Os estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) encontram-se definidos como substâncias capazes de aumentarem o estado de alerta e a motivação do ser humano, de alterarem o comportamento, a consciência, o humor e a cognição, além de possuírem propriedades antidepressivas (Flores-Medina, Carrillo-Mora, 2022; Morgan et al., 2017). Os estimulantes cerebrais, apesar de serem um grupo bastante diversificado, têm em comum o fato de acelerarem as funções psicomotoras do corpo, deixando as pessoas mais alertas. Mas, neste grande grupo, existe variabilidade no que diz respeito ao quanto estes aceleram as atividades corporais; à maneira como são usados e ao seu status legal, diferenciando-os nas diversas categorias de substâncias psicoestimulantes. Considerando a legalidade, os estimulantes encontram-se divididos e classificados em 3 diferentes categorias: estimulantes lícitos/legais; estimulantes de prescrição médica; e estimulantes ilícitos/ilegais (Faraone et al 2020).

No que diz respeito aos estimulantes legais, como é, por exemplo, a cafeína no café, teofilina no chá, teobromina no cacau/chocolate, a taurina em bebidas energéticas e a nicotina no tabaco, estes são assim designados, pois são livremente comercializados, sem necessidade de autorização médica (prescrição) ou de entidades oficiais/autoridades (por exemplo, o estado) para o uso e consumo.

Os estimulantes do SNC podem ser amplamente classificados como estimulantes analépticos, psicomotores ou metilxantinas. Os derivados da xantina, como a cafeína, atuam como antagonistas inespecíficos da adenosina e inibidores competitivos da AMPc-fosfodiesterase, permitindo que o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) se acumule nas células. Isto resulta na estimulação do SNC, aumento da contratilidade miocárdica, relaxamento da musculatura lisa (incluindo broncodilatação) e diurese (Campbell; Jovem, 2018).

Provavelmente, a cafeína é uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo, promovendo efeitos em inúmeras funções fisiológicas, incluindo resistência física, humor, sono e dor. As fontes alimentares mais comuns de cafeína são: café, chá, chocolate e bebidas derivadas da cola (Daly,

2007; McLellan; Caldwell; Lieberman, 2016). Clinicamente, a cafeína é utilizada como estimulante do sistema nervoso central, sendo indicada para tratar apneia em neonatos prematuros. Neste caso, é utilizada por via venosa na forma de citrato de cafeína. Outra formulação é a de cafeína com benzoato de sódio, utilizada como estimulante ou para tratamento da cefaleia após anestesia subaracnóidea (Sawynok, 2011). Possui amplo uso como ingrediente de muitas prescrições ou medicamentos vendidos sem receita (por exemplo, medicamentos para resfriado), analgésicos, estimulantes e drogas ilegais. A cafeína foi considerada a primeira droga frequentemente usada em todo o mundo (Kleywegt et al., 2019; Kosma et al., 2014).

Em termos neurofisiológicos, a cafeína age como estimulante, bloqueando os receptores de adenosina nos neurônios do cérebro e da medula espinhal, aumentando a atividade do sistema nervoso central. Simultaneamente, a adenosina ligada a esses receptores produz efeitos calmantes (Ribeiro et al., 2002). Além disso, a cafeína causa a liberação de norepinefrina e serotonina no cérebro, e aumenta a concentração de catecolaminas circulantes (Benowitz, 1990). Dessa forma, a cafeína produz efeitos psicoestimulantes, atuando positivamente sobre o humor e, especificamente, no desempenho psicomotor (Duncan; Oxford, 2011).

De acordo com o Anuário Estatístico Brasileiro do Mercado Farmacêutico, a cafeína ocupa a 20ª colocação no ranking por quantidade de apresentações com os princípios ativos e associações de princípios ativos com maiores quantidades de apresentações comercializadas no ano de 2019, entre 25 e 50 milhões (ANVISA, 2019).

Cerca de 90% dos adultos são consumidores regulares de cafeína, com uma ingestão média diária de 227 mg (Nehlig, 2018). A cafeína é distribuída por todo o corpo após ser absorvida pelo trato gastrointestinal (particularmente no intestino delgado), entrando em todos os tecidos através das membranas celulares (devido à sua porção ou porções lipofílicas e ligação limitada às proteínas plasmáticas) e entrando na água do tecido intracelular (Arnaud, 2011). A paraxantina é o principal metabólito (aproximadamente 80%) da biotransformação da cafeína; outros metabólitos como a teobromina e a teofilina são responsáveis por, aproximadamente, 11% e 5% dos metabólitos da cafeína,

respectivamente. A cafeína tem uma meia-vida relativamente longa, de 3 a 7 h, em adultos. Em humanos e animais, a excreção renal predomina. Menos de 5% da cafeína ingerida é excretada inalterada. Nas fezes, 2% a 7% da dose de cafeína é excretada por 48 horas (Nehlig, 2018). A estrutura da cafeína está mostrada na Figura 4.

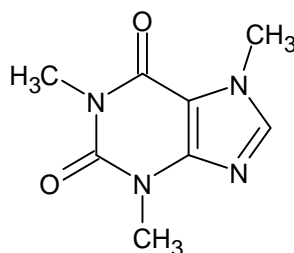


Figura 4 - Fórmula estrutural da cafeína
Fonte: Belay (2011)

3.3 Propriedades físico-químicas associadas a fármacos como microcontaminantes em matrizes aquosas

Dentre os parâmetros físico-químicos associados aos processos de degradação de um microcontaminante, destacam-se: constante de dissociação ácida (K_a), que determina o grau de dissociação de grupos ácidos do poluente em meio aquoso; constante de partição octanol/água (K_{ow}), que mede a solubilidade do composto, estrutura molecular, polaridade e temperatura (Fernandes et al., 2021; Carballa et al., 2008; Clouzot et al., 2008; Joss et al., 2006; Laak et al., 2005).

3.3.1 Acidez e Basicidade

Como a maioria dos princípios (IFAs) possuem funcionalidades ácidas e/ou básicas, seu estado de ionização é controlado pelo pH da solução e pelas constantes de dissociação ácidas. Essas diferentes espécies químicas geralmente têm propriedades muito diferentes em relação à solubilidade em

água, volatilidade, absorção de radiação UV e reatividade com oxidantes químicos. A forma ionizada é, geralmente, mais solúvel em água, enquanto a forma neutra é mais lipofílica (Babić et al., 2007). A partir das constantes de dissociação, as principais espécies de produtos farmacêuticos presentes no ambiente (geralmente na faixa de pH neutro) podem ser estimadas (Şanlı et al., 2010).

Na Tabela 1 são mostrados os valores do pK_a de alguns fármacos de ampla utilização.

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas dos fármacos

Substância	Classe farmacêutica	pK _a	log K _{ow}	Solubilidade (25°C mg L ⁻¹)
Nimesulida	Anti-inflamatório	6,5 ^f	2,60 ^g	18,2
Cetoprofeno	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,5 ^a	3,12 ^h	
Diclofenaco de potássio	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,0 – 4,5 ^a	4,51 ^h	23700
Naproxeno	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,1 – 4,2 ^a	3,18 ^h	
Cafeína	Estimulante	10,4 ^b	-0,07 ^g	21400
Cefalexina	Antibiótico (β-Lactâmico –Cefalospirina)	2,53 – 7-31 ^c	0,65 ^g	
Cloridrato de Tetraciclina	Antibiótico (Tetraciclina)	3,3; 7,8 e 9,6 ^d	-1,19 ⁱ	
Cloridrato de oxitetraciclina	Antibiótico (Tetraciclina)	3,2; 7,5 e 8,9 ^d	-1,22 ⁱ	
Cloridrato de Sulfametoxazol	Antibiótico (Sulfonamida)	1,8; 5,6 – 6,0 ^a	0,89 ^h	610 (37°C)
Enrofloxacina	Antibiótico (Fluoroquinolona)	5,88 – 6,06; 7,70 – 7,74 ^e	1,10 ⁱ	

a Bittencourt et al, 2016;

b Quintero-Jaramillo, Carrero-Mantilla, Sanabria-González (2021)

c Andrasi et al (2007)

d Chico, Holthoon, Zuidema (2012)

e Trouchon; Lefebvre (2016)

f da Silva; Volpato (2002)

g US National Library of Medicine Advanced (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus>) acessado 30 de Outubro de 2020.

h Vieno et al., 2007

i Tolls, J. (2001).

A maioria dos AINEs são ácidos fracos lipossolúveis, com pKa de 3 a 5, mas possuem propriedades ácidas variáveis (Day, Graham, 2013). Fármacos com valores de pKa tais como o diclofenaco ($pK_a = 4,15$) e cetoprofeno ($pK_a = 4,50$) são ácidos e, por isso, ocorrem em águas naturais (pH neutro) na forma desprotonada, com carga líquida negativa. Como consequência, isso dificulta a adsorção de tais contaminantes em argilas e outros materiais inorgânicos que também têm carga superficial negativa, o que é refletido pelos valores de $\log K_d$ (logaritmo do coeficiente de distribuição sólido-líquido do composto, dado em $L \cdot kg^{-1}$) inferiores a 2,0 (Bittencourt et al., 2016; Aquino et al., 2013). Este fato contribui para as maiores mobilidades e concentrações relativas destes compostos em águas naturais.

A cafeína apresenta valor de pKa próximo de 10,4 e possui um momento dipolar da cafeína alto, aumentando com a polaridade do meio que a contém. Isso significa que a carga positiva do nitrogênio na cafeína interage eletrostaticamente com qualquer grupo funcional polarizado negativamente. O pKa e o pH afetam o comportamento químico dos poluentes, e uma forma protonada de cafeína será produzida quando $pH < pK_a$ (Quintero-Jaramillo et al., 2021).

As moléculas de cefalexina contêm grupos funcionais ácidos (COOH) e básicos (NH₂) em sua estrutura e dependendo do pH da solução apresentam propriedades anfotéricas em solução aquosa. Nesse sentido, a cefalexina teria carga positiva em solução ácida ($pH < 2,56$) devido à protonação do grupo NH₂, carregando carga negativa e positiva em pH entre 2,56 e 6,88 e carga negativa em $pH > 6,88$ devido à desprotonação do grupo COOH, como pode ser observado na figura 5 (Nazari; Abolghasemi; Esmaili, 2016).

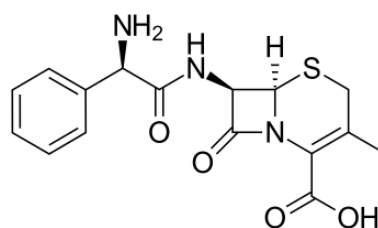


Figura 5 - Estrutura da cefalexina
Fonte: Watanabe (2010)

As tetraciclinas são substâncias anfóteras com valores característicos de pH e formam hidratos cristalinos e sais com ácidos e bases. A fórmula geral contém três grupos ácidos distintos (o tricarbonil-metano, o cátion de amônio e o grupo dicetona fenólica) (Şanlı et al., 2009). Os locais de protonação dos TCs são mostrados na Figura 6. As tetraciclinas mostram três valores de pK_a de 3, 7 e 9, aproximadamente (Babić et al., 2007; Şanlı; Şanlı; Alsancak, 2009; Konçe; Demiralay; Ortak, 2019).

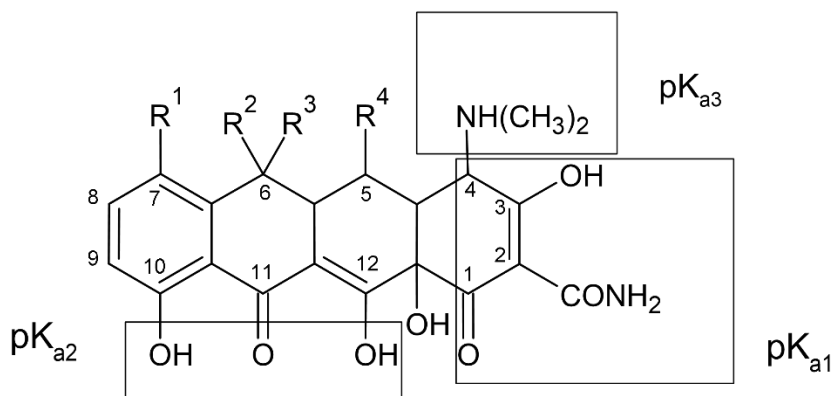


Figura 6 - Agrupamentos estruturais nas tetraciclinas

Fonte: Şanlı; Şanlı; Alsancak (2009)

As sulfonamidas (Figura 7), também possuem mais de um grupo funcional ionizável, tais como as os quais irão gerar várias constantes de equilíbrio que devem ser consideradas separadamente (Petrovic et al., 2013).

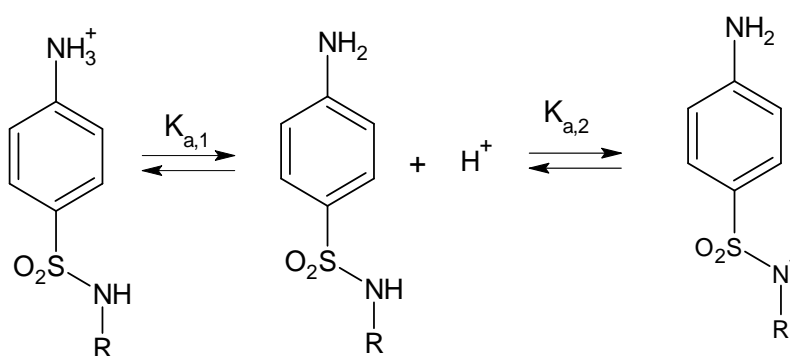


Figura 7 - Equilíbrio de dissociação de sulfonamidas

Fonte: Şanlı et al., (2010)

No caso específico do sulfametoxazol pelo fato de a molécula desse antibiótico ter duas aminas ionizáveis, são verificados dois valores de pK_a (1,8; 5,6 – 6,0) (Quintero-Jaramillo; Carrero-Mantilla; Sanabria-González, 2021). Como resultado, se o pH do meio estiver entre os dois valores possíveis para o pK_a da molécula, o SMX estará presente como uma espécie predominantemente neutra. Se o pH do ambiente estiver abaixo ou acima do primeiro e do segundo pK_a , o SMX estará presente como uma espécie carregada positivamente ou negativamente, respectivamente (Aquino et al., 2013).

Uma fluoroquinolona, grupo químico da enrofloxacin (Babić et al., 2007), contém um grupo carboxílico e três locais básicos de nitrogênio, exibindo até quatro valores de pK_a . Os resultados indicam que os valores de pK_a da enrofloxacin são determinados como $pK_{a,1} = 3,857 \pm 0,30$, $pK_{a,2} = 6,197 \pm 0,18$, $pK_{a,3} = 7,597 \pm 0,25$ e $pK_{a,4} = 9,867 \pm 0,30$, como pode ser observado na Figura 8 (Qiang; Adams, 2004).

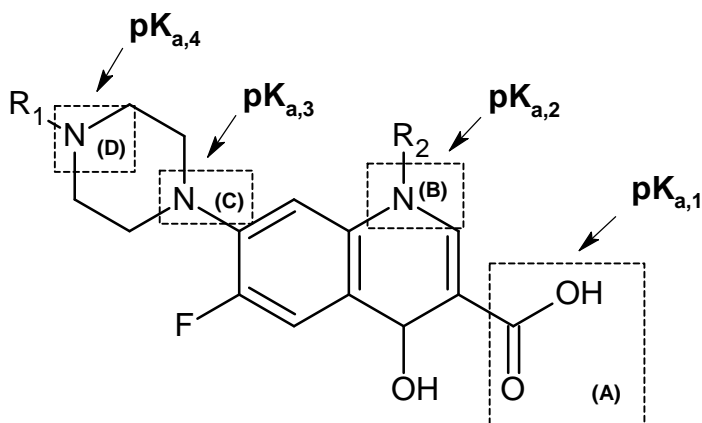


Figura 8 - Agrupamentos estruturais da fluoroquinolona

Fonte: Qiang; Adams (2004)

3.3.2 Coeficiente de partição octanol/água (K_{ow})

O coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}) é uma medida da lipofilicidade de um composto e é definido como a razão da concentração do mesmo, no equilíbrio, após dissolução em um sistema de duas fases, formadas por dois solventes imiscíveis, água e octanol. O K_{ow} pode ser correlacionado a

outras propriedades físicas, químicas e biológicas dos compostos, além do sucesso de seu uso na estimativa de fatores de bioconcentração, coeficiente de partição carbono-orgânico, toxicidade e solubilidade. Isto se deve ao fato de K_{ow} estar relacionado com a interação do composto em estudo com o meio, no que diz respeito à absorção e transporte (Silva; Ferreira, 2003, Amézqueta et al., 2020).

Fármacos que apresentam $\log K_{ow} < 2,5$ são caracterizados por alta hidrofiliabilidade e baixa tendência de absorção na biomassa e nas frações lipídicas dos sólidos suspensos em meios aquosos. Para aqueles que apresentam o $\log K_{ow}$ entre 2,5 e 4,0, espera-se uma tendência moderada de absorção nessas matrizes. Por sua vez, os fármacos com $\log K_{ow} > 4,0$ são altamente hidrofóbicos e têm um grande potencial de serem encontrados sorvidos nos sólidos presentes nos sistemas de tratamento de esgoto, por exemplo (Rogers, 1996; Patel et al., 2019). Na Tabela 1 são mostrados os valores do $\log K_{ow}$ para os fármacos analisados neste trabalho.

A cafeína por exemplo, além de ser um composto estável sob diferentes condições ambientais, apresentando alta solubilidade (21400 mg L^{-1}), $pK_a = 10,4$; massa molecular de $194,191 \text{ g mol}^{-1}$, baixo coeficiente de partição octanol/água (-0,07), e uma volatilidade insignificante, então espera-se uma alta persistência da cafeína em ambientes aquáticos (Kurissery et al., 2012).

3.4 Fármacos como contaminantes emergentes da água

O termo “contaminante emergente” surgiu para denominar substâncias recentemente desenvolvidas/sintetizadas ou que já estavam presentes no meio ambiente por um longo tempo e só agora estão sendo relatadas. Portanto, estas substâncias não estão contempladas na legislação em relação à sua presença em diferentes compartimentos ambientais. Os contaminantes emergentes são um grupo grande e relativamente novo de substâncias não regulamentadas, cujos efeitos são ainda pouco conhecidos (Ferreira et al., 2023; Mishra et al., 2023). Assim, serão candidatos a uma futura regulamentação, dependendo dos resultados obtidos em estudos de ecotoxicidade, efeitos à saúde humana,

potencial de bioacumulação, transporte e destino nos diferentes compartimentos ambientais, além da quantidade em que são lançados e, portanto, da concentração no ambiente (Montagner et al., 2017).

Esses contaminantes incluem uma variedade de substâncias, tais como produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais (PFCPs) (ex: protetores solares), hormônios, alquilfenóis e seus derivados, drogas ilícitas, sucralose e outros adoçantes artificiais, pesticidas; subprodutos provenientes de processos de desinfecção de águas (*DPB, do inglês, Desinfect by Products*); retardantes de chama bromados; compostos perfluorados; siloxanos; benzotriazóis; ácidos naftênicos; percloratos; dioxinas; nanomateriais; líquidos iônicos e microplásticos. Além desses, alguns microorganismos e toxinas de algas também são considerados contaminantes emergentes (Ferreira et al., 2023; Sarkar et al., 2019).

Essas substâncias entram no ambiente a partir de diferentes fontes e vias, tais como águas residuais, efluentes de estações de tratamento municipais (Mceachran et al., 2018), fossas sépticas (Wilschnack et al., 2024), efluentes hospitalares (Bertrand-Krajewski, 2018), resíduos provenientes de atividades agrícolas ou de pecuária, incluindo lagoas de resíduos e aplicação de estrume ao solo (Bujagić et al., 2019), chorume, resíduos domésticos e industriais (Lima; Jesus; Nogueira, 2023).

Nos últimos anos, tem havido uma crescente conscientização da presença de PFCPs (Produtos farmacêuticos e produtos de cuidados pessoais) em vários compartimentos do ambiente aquático (por exemplo, água, sedimentos e biota) em concentrações capazes de causar efeitos prejudiciais aos organismos aquáticos. Isto tornou-se uma grande preocupação porque os PFCPs são extensivamente, e cada vez mais, utilizados em cuidados e higiene pessoal, assim como em medicina humana e veterinária, resultando na sua liberação contínua para o ambiente (Ebele et al., 2017).

Após o uso, muitos produtos farmacêuticos encontram seu caminho para o meio ambiente através de diferentes rotas, representadas na Figura 9. A principal fonte “pontual” de emissão de substâncias ativas de medicamentos é a indústria farmacêutica. Outra fonte de libertação de substâncias farmacêuticas ativas no ambiente, classificada como fonte dispersa, são as águas residuais e

as lamas de esgoto provenientes de estações de tratamento de águas residuais, e lixiviação de aterros sanitários, além dos efluentes domésticos urbanos (Gworek et al., 2021).

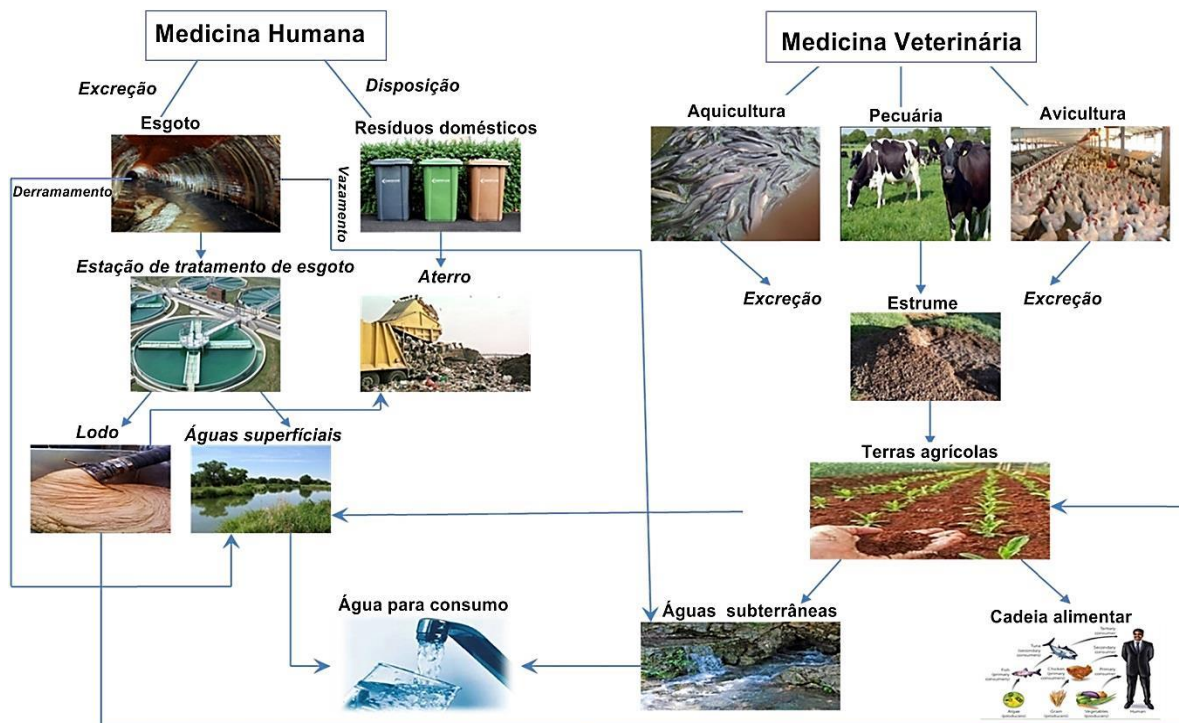


Figura 9 - As principais fontes de produtos farmacêuticos para o meio ambiente

Fonte: Ebele et al., (2017)

A contaminação do ambiente de água doce com produtos farmacêuticos pode ocorrer de várias formas. Uma via importante é a absorção pelo organismo após o uso terapêutico, seguida por excreção e liberação para o sistema de esgoto ou fossa séptica (Yang, 2015; Tarpani et al., 2020).

Khan et al (2013) realizou o monitoramento de águas residuais municipais e superficiais em uma das megacidades do Paquistão, Lahore, sendo detectados o sulfametoxazol e a oxitetraciclina, em concentrações de $2,7 \mu\text{g L}^{-1}$ e $1,1 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente, em águas residuais domésticas.

Efluentes hospitalares contendo misturas em alta concentração de muitos PFs são a segunda maior fonte de descarga para o meio ambiente. A maioria dos hospitais não possui estações de tratamento de esgoto no local e está conectada diretamente aos sistemas de esgoto urbano (Patel et al., 2019).

A excreção animal de produtos farmacêuticos e seus metabólitos torna a pecuária uma grande fonte de emissão, principalmente por antibióticos e anti-inflamatórios que são usados para fins veterinários (Bártíková; Podlipná; Skálová, 2016; Patel et al., 2019). Eles chegam ao meio ambiente por meio de tratamento animal, descarte inadequado de medicamentos não utilizados ou ração para gado. Os medicamentos originais e seus metabólitos podem entrar no meio ambiente através da urina e das fezes do gado. Em estudos realizados para monitorar PFs no meio ambiente da China, Hu et al. (2010) indicaram que os PFs administrados aos animais também estavam presentes em seus dejetos. A oxitetraciclina apresentou a concentração mais elevada entre os outros fármacos no dejetos dos animais ($183,5 \text{ mg kg}^{-1}$).

As aplicações de PFs na aquicultura fornecem entrada direta em ambientes aquáticos (Bártíková; Podlipná; Skálová, 2016). Os regulamentos do uso de antibióticos na aquicultura são rígidos em alguns países desenvolvidos e apenas alguns antibióticos têm licença para uso (Mo et al., 2017).

Outra fonte de PFs para o meio ambiente é através de sua fabricação, pois as águas residuais da unidade de produção podem ir diretamente para as ETEs (Kumari; Tripathi, 2019, Patel et al., 2019). As unidades de manufatura são uma preocupação especial devido às concentrações de efluxo extremamente altas. Isso é mais preocupante em países em desenvolvimento que não possuem tratamento adequado de efluentes industriais (Rehman et al., 2015).

Em Lahore, Paquistão foram relatadas concentrações de diclofenaco ($836 \mu\text{g L}^{-1}$, $4968 \mu\text{g kg}^{-1}$, $6632 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $257 \mu\text{g kg}^{-1}$), e naproxeno ($464 \mu\text{g L}^{-1}$, $7273 \mu\text{g kg}^{-1}$, $4819 \mu\text{g kg}^{-1}$ e $199 \mu\text{g kg}^{-1}$), determinados em águas residuais industriais e em suas matrizes ambientais receptoras (lodo, resíduos sólidos e solo localizado próximo a esses locais de formulação de fármacos) (Ashfaq et al., 2017).

Altas concentrações de oxitetraciclina (até $9,40 \text{ mg L}^{-1}$) foram registrados nas águas residuais das unidades de fabricação de produtos farmacêuticos perto de Lahore (Hussain et al., 2016). O analgésico naproxeno ($253.000 \text{ ng L}^{-1}$), dentre outros fármacos, foi detectado em corpos d'água recebendo descargas de cinco fábricas em Ontário, Canadá (Kleywegt et al., 2019).

Em geral, os efluentes de fabricação contêm concentrações de produtos farmacêuticos de 10 a 1000 vezes maiores do que outras águas residuais (Kessler, 2010). Isto demonstra claramente que os locais de fabricação são as maiores fontes pontuais de produtos farmacêuticos.

Além disso, os PFs podem alcançar a água subterrânea através da lixiviação do solo e isso pode representar uma ameaça às fontes de água potável. Além destas, os produtos farmacêuticos também podem chegar à água doce por escoamento de terra tratada com lodo digerido para fins agrícolas (Nikolau et al., 2007, Mooney et al., 2020). Medicamentos veterinários são liberados no meio ambiente quando os resíduos de excreção de animais, em estado sólido ou líquido, são pulverizados em campos agrícolas como fertilizantes (Fatoki et al., 2018). Essas drogas veterinárias, juntamente com seus metabólitos, contaminam o solo e podem entrar na cadeia alimentar.

Uma vez liberados no meio ambiente, existe a possibilidade de transporte de longa distância de alguns PFs, dependendo das propriedades físico-químicas do composto e das características do ambiente receptor. Os PFs geralmente têm baixa volatilidade e são altamente polares e hidrofílicos por natureza. Portanto, sua distribuição pelo meio ambiente ocorrerá principalmente através do transporte em águas e da dispersão da cadeia alimentar (Caliman; Gavrilescu, 2009).

O grau em que um fármaco é transportado entre os diferentes compartimentos ambientais depende principalmente do comportamento de sorção da substância em solos, sistemas sedimento-água e plantas de tratamento, o qual varia amplamente entre os produtos farmacêuticos (Bavumiragira; Ge; Yin, 2022).

O sedimento atua como um sumidouro e acumula esses contaminantes ambientais, que podem ser liberados de volta para o ambiente aquático (Zhao et al., 2013). Alguns estudos mostraram que alguns PFs (por exemplo, sulfametoxazol) são mais persistentes no sedimento do que na água (Conkle et al., 2012). No entanto, o fato de que a adsorção em sedimentos ou sólidos suspensos pode influenciar as concentrações de PFs na água receptora, não resulta necessariamente em uma redução de sua biodisponibilidade ou toxicidade. Portanto, existe a possibilidade de liberação contínua desses

compostos químicos dos sedimentos para as águas superficiais (Ebele et al., 2017).

O Brasil é um grande consumidor de medicamentos. No entanto, estima-se que cerca de 20% deste montante seja lançado na rede de esgotamento sanitário ou no lixo doméstico (Falqueto; Kligerman, 2013). Os produtos farmacêuticos jogados no lixo doméstico acabam em aterros sanitários. A partir daí, eles se tornam lixiviados de águas subterrâneas quando os aterros sanitários não são devidamente vedados (Schwarzbauer et al., 2002). Grandes quantidades de produtos farmacêuticos não polares e pouco polares são adsorvidas em sedimentos e sólidos das estações de tratamento de águas residuais, podendo ser removidos com o lodo. Além disso, lamas aplicadas em campos agrícolas como fertilizantes podem liberar contaminantes nos sistemas de águas subterrâneas e superficiais (Jones et al., 2005). Isto resulta na absorção de PFs pelas plantações, o que pode constituir uma via potencial de exposição humana a esses produtos por meio da ingestão alimentar (Wu et al., 2014).

Os aterros e seus lixiviados contêm uma grande variedade de contaminantes além de produtos farmacêuticos. Sua presença em lençóis freáticos abaixo ou a jusante de aterros confirma este transporte (Buszka et al., 2009). Antibióticos veterinários são encontrados em lagoas de coleta de resíduos animais ou onde esses resíduos são aplicados em campos agrícolas e estes compostos podem se acumular e migrar para águas subterrâneas (Bartelt-Hunt et al., 2011).

Deve-se salientar que a contaminação dos corpos hídricos tornou-se uma grande preocupação devido à liberação contínua de fármacos para o ambiente, conforme já mencionado (Nikolau et al., 2007). A União Europeia (UE) mantém uma lista de substâncias conhecida como *Watch List* (WL), que inclui potenciais poluentes da água que devem ser cuidadosamente monitorados para determinar o risco que representam para o ambiente aquático e se os limites devem ser definidos. A Lista de Observação inclui substâncias, como antibióticos.

Durante 2019, a Comissão recolheu dados sobre uma série de substâncias que poderiam ser incluídas na lista de vigilância. A versão mais recente da lista de observação contém os antibióticos o sulfametoxazol, o

trimetoprim, a venlafaxina e o seu metabolito O-desmetilvenlafaxina, o grupo dos compostos azólicos (clotrimazole, fluconazole, imazalil, ipconazole, metconazole, miconazole, penconazole, procloraz, tebuconazole, tetraconazole) e os fungicidas famoxadona e dimoxistrobina; protetores solares butilmetoxidibenzoilmetano e benzofenona-3 e outros medicamentos dimoxistrobina, azoxistrobina, famoxadona, diflufenicão, fipronil, clindamicina, ofloxacina, metformina e guanilureia. A Comissão concluiu que não foram obtidos dados suficientes de monitorização de elevada qualidade e que estes grupos e substâncias devem, portanto, permanecer na lista de vigilância. A inclusão de vários produtos farmacêuticos é consistente com a Abordagem Estratégica da UE aos PFs no Ambiente, e a inclusão dos dois antibióticos também é consistente com o Plano de Ação Único de Saúde Europeu contra a Resistência aos Antimicrobianos (AMR), que apoia o uso da lista de observação para 'melhorar o conhecimento da ocorrência e propagação de antimicrobianos no ambiente' (EU, 2022).

A Diretiva 2013/39 /UE propõe a avaliação do risco dos produtos químicos encontrados nas águas superficiais. Esses dados sobre substâncias que ainda não estão regulamentadas nas águas superficiais, em particular sobre poluentes emergentes, são frequentemente escassos (EU, 2022).

Devido ao seu grande número e diversificada natureza química, a Agência Ambiental (EA) da Inglaterra e País de Gales propôs um sistema de classificação dessas substâncias, de acordo com seu risco. Este sistema de classificação utilizou uma combinação de procedimentos tradicionais de avaliação de risco; critérios de persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT); disponibilidade de métodos analíticos adequados, e objetivou incluir compostos representativos de diferentes classes terapêuticas. Com base neste procedimento, os 10 principais compostos incluídos na lista de monitoramento foram: antidepressivo (lofepramina), analgésicos (dextropropoxifeno, tramadol, paracetamol), antipsicóticos (prociclidina, tioridazina), antifúngico (clotrimazol), parassimpatolíticos (mebeverina), broncodilatador (aminofilina) e antineoplásico hormonal (tamoxifeno) (Ashton et al., 2004).

Em um trabalho usando o mecanismo de seleção e priorização para substâncias perigosas, uma lista alternativa de substâncias prioritárias foi

identificada, incluindo antidepressivos (lofepramina, fluoxetina), analgésicos (dextropropoxifeno, tramadol, paracetamol), antipsicótico (prociclidina, tioridazina), antifúngico (clotrimazol), parassimpatolítico (mebeverina), broncodilatadores (aminofilina), antineoplásico hormonal (tamoxifeno), antibióticos (trimetoprim, sulfametoxazol), regulador lipídico (fenofibrato) e anti-inflamatório (diclofenaco) (Comissão OSPAR, 2002).

3.5 Concentrações de fármacos nos meios hídricos e seus efeitos sobre a saúde

Dado o volume de prescrição, a toxicidade e a sua presença no ambiente, antibióticos, hormônios, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), β -bloqueadores, reguladores lipídicos do sangue, antiepiléticos, analgésicos, anti-inflamatórios e antidepressivos têm sido os grupos farmacêuticos mais estudados como contaminantes emergentes em matrizes aquosas (Miege et al., 2009, Jelić et al., 2012).

Os antibióticos são os compostos mais frequentemente detectados, seguidos dos analgésicos. No entanto, os resultados variam dependendo do país, região, padrão de consumo da área e locais da indústria de produção (Patel et al., 2019). Uma revisão sobre dados de exposição ambiental e toxicidade para 22 produtos farmacêuticos mostrou que hormônios, antiepiléticos, anti-inflamatórios e antibióticos são geralmente os que apresentam os maiores riscos ecotoxicológicos (Pereira et al., 2020).

As concentrações farmacêuticas relatadas em águas potável e subterrâneas estão geralmente na faixa de ng L^{-1} . Os efeitos sobre a saúde, levando em consideração a exposição regular aos PFs nessas baixas concentrações não são bem compreendidos. Pouco se sabe sobre os efeitos da exposição a longo prazo e o consumo dessa água contaminada. Além disso, os produtos farmacêuticos podem ser ingeridos por meio do consumo de plantas, vegetais, frutas, peixes e carnes (Prosser; Sibley, 2015). Dentro dessa faixa de concentrações, a ingestão ao longo da vida (I_{70} com base em uma expectativa de vida de 70 anos) seria menor do que os valores de dosagem terapêutica diária. A avaliação de valores de I_{70} é conduzida para compostos individuais,

mas produtos farmacêuticos estão presentes como uma associação complexa no ambiente. Assim, o efeito cumulativo do consumo dessas misturas farmacêuticas na água potável levanta sérias questões (Stackelberg et al., 2004).

Os produtos farmacêuticos são projetados para se ligarem a receptores humanos e animais específicos. Assim, esses compostos também podem interagir com receptores semelhantes em outros organismos encontrados no meio ambiente, podendo migrar ao longo da cadeia alimentar (Patel et al., 2019).

3.5.1 Analgésicos e Anti-inflamatórios

Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno e paracetamol são os AINEs mais comumente detectados em ambientes aquáticos (Fekadu et al., 2019). Os AINEs representam uma das principais classes terapêuticas de moléculas que contaminam os ecossistemas aquáticos em todo o mundo (Parolini, 2020). A Tabela 2 apresenta a concentração média de AINEs detectados em matrizes aquosas, de acordo com estudos realizados em alguns países. Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil têm demonstrado a presença de anti-inflamatórios em matrizes aquosas, principalmente em águas superficiais, efluentes de ETEs, água potável e água do mar.

Tabela 2 - Concentrações médias dos anti-inflamatórios não esteroidais detectados em matrizes aquosas

Fármaco	Faixa de concentração	Amostra	Local	Referencia
Diclofenaco	0,120 - 8,250 $\mu\text{g L}^{-1}$	Água superficial (Rios)	Mato Grosso do Sul (Brasil)	Américo-Pinheiro et al. (2017)
	34 - 285 ng L^{-1}	Água superficial (Rios)	Paraná (Brasil)	Kramer et al. (2015)
	7,1 - 548,2 $\mu\text{g L}^{-1}$	Água superficial (Rios)	Pernambuco (Brasil)	Santos et al. (2023)
	96 - 115 ng L^{-1}	Água superficial	São Paulo (Brasil)	Montagner; Jardim (2011)
	7,65 - 233,1 ng L^{-1}	Água superficial (Rios)	São Paulo (Brasil)	Campanha et al. (2015)
	42,0 - 193,0 $\mu\text{g L}^{-1}$	Água superficial	Pernambuco (Brasil)	Veras et al. (2019)
	1844,37 – 2058,5 ng L^{-1}	Efluentes	Rio de Janeiro (Brasil)	Ferreira (2014)
	0,9 –79,8 ng L^{-1}	Água superficial (Costeira)	Guarujá/SP (Brasil)	Roveri et al. (2020)
Naproxeno	0,070 - 21,285 $\mu\text{g L}^{-1}$	Água superficial	Mato Grosso do Sul (Brasil)	Américo-Pinheiro et al. (2017)
	9,97- 22,86 $\mu\text{g L}^{-1}$	Esgoto Bruto (ETE)	São Paulo (Brasil)	Ragassi et al. (2019)
	4,603 $\mu\text{g mL}^{-1}$	Esgoto Bruto	MS (Brasil)	Américo et al. (2012)
	4,13 - 390,2 ng L^{-1}	Água superficial (Rios)	São Paulo (Brasil)	Campanha et al. (2015)
	2,94 - 36,17 $\mu\text{g L}^{-1}$	Efluente (ETAR)	Norte da Tunísia (África)	Khazri et al. (2019)
	79,33 ng L^{-1}	Água potável	República Checa	Molnarova et al. (2023)

	0,5 µg L ⁻¹	Água residual	Rio Grande, RS (Brasil)	Silveira et al. (2013)
	70 a 730 ng L ⁻¹	Água residual	Rio Grande do Sul (Brasil)	Caldas et al. (2018)
	101,7 a 385,0 µg L ⁻¹	Água residual	Reservatório do Lago de Itaipu (Brasil)	Miranda et al. (2017)
Nimesulida	180 ng L ⁻¹	Água potável	Rio Grande do Sul (Brasil)	Caldas et al. (2018)
	3581 ng L ⁻¹	Afluentes	(Grécia)	Papageorgiou et al. (2016)
	9731 ng L ⁻¹	Efluentes	(Grécia)	Papageorgiou et al. (2016)
	0,09 – 2,54 µg L ⁻¹	Água superficial	Paraná (Brasil)	Ide (2014)
	17 – 620 ng L ⁻¹	Água superficial (Rios)	Paraná (Brasil)	Ide et al. (2017)
	0,025 µg L ⁻¹	Água superficial	(Polônia)	Migowska et al. (2012)
Cetoprofeno	n.d. – 2,6 ng L ⁻¹	Água superficial (Costeira)	(Espanha)	Biel-Maeso et al. (2018)
	0,16 – 152,98 ng L ⁻¹	Lençóis freáticos	Turim (Itália)	<u>Papagiannaki et al. (2020)</u>
	50 – 260000 ng L ⁻¹	Água residual (ETAR municipal)	Índia	<u>Praveenkumarreddy et al. (2021)</u>
	73 – 1020	Água superficial e potável (ETA)	Minas Gerais (Brazil)	Reis et al. (2019)

3.5.1.1 Diclofenaco

De acordo com a Tabela 2, estudos realizados em diferentes regiões do Brasil têm demonstrado a presença de diclofenaco em matrizes aquosas, como por exemplo, entre a faixa de 0,9 – 79,8 ng L⁻¹ em canais de drenagem urbana que deságuam nas águas balneares e na orla costeira próxima do município de Guarujá, Estado de São Paulo (Rivori et al., 2020) a faixa mais elevadas de 7,1 - 548,2 µg L⁻¹ em amostras de águas superficiais no rio Ipojuca, no trecho do município de Caruaru em Pernambuco (Santos et al., 2023).

Como as Estações de tratamento de águas residuais têm uma eficiência de remoção limitada, diclofenaco tem sido comumente detectado na faixa de µg L⁻¹ em efluentes de ETAR da Europa e América do Norte e do Sul (Gómez et al., 2007). O diclofenaco foi detectado em amostras de águas superficiais, subterrâneas e/ou torneiras/água potável de 50 países, em concentrações entre 1,52-18,74 µg L⁻¹ (Aus Der Beek et al., 2016).

Américo-Pinheiro et al. (2017) verificaram que o lançamento de esgoto bruto e efluente de ETE aumentaram as concentrações de fármacos em águas superficiais. Em seu estudo, a maior concentração de diclofenaco (8,25 µg L⁻¹) foi detectada em amostra de água superficial coletada a jusante da estação de Três Lagoas (MS). Resultados similares foram encontrados por Kramer et al. (2015) na Bacia do Alto Iguaçu, Paraná, no qual os autores detectaram maiores concentrações de diclofenaco no ponto localizado a jusante da ETE, com valores de 285 ng L⁻¹. A principal carga poluidora está relacionada aos esgotos domésticos. O serviço de coleta de esgoto não atende a todas as sub-bacias e quando atende possui algumas falhas na rede ou na eficiência do tratamento. Mesmo algumas regiões, tendo a rede de coleta de esgoto, muitas casas são ligadas erroneamente na rede de águas pluviais ou são lançados diretamente nos rios na forma in natura. O diclofenaco foi detectado em amostras de águas superficiais no Rio Mojinho, em São Paulo, apresentaram baixas concentrações, até 385,7 ng L⁻¹, houve uma tendência de aumento nas concentrações ao longo do curso do rio, devido ao lançamento de efluentes da ETE e esgoto bruto (Campanha et al., 2014).

3.5.1.2 Naproxeno

De acordo com a Tabela 2, estudos realizados em diferentes matrizes aquosas no mundo têm demonstrado uma faixa de concentração do naproxeno, a partir de concentrações mais baixas, quantificadas em amostras de água potável (água encanada e subterrânea), coletadas na República Checa (79,33 ng L⁻¹) (Molnarova et al., 2023), até concentrações mais elevadas, quantificadas em amostras de esgoto bruto coletadas em ETE em Dracena-SP (9,97 - 22,86 µg L⁻¹) (Ragassi et al., 2019).

No Brasil, no Córrego da Onça, Mato Grosso do Sul, a maior concentração encontrada de naproxeno foi 21,285 µg L⁻¹, região localizada em área com densa vegetação no seu entorno, que sombreia toda a superfície da água dificultando a incidência de luz solar e conseqüentemente não favorecendo a fotodegradação do anti-inflamatório (Américo-Pinheiro et al., 2017).

Devido à decomposição incompleta, o naproxeno ocorre em águas subterrâneas, superficiais e também na água potável (Benotti et al., 2009).

3.5.1.3 Nimesulida

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil têm demonstrado a presença da nimesulida em diferentes matrizes aquosas, como por exemplo, no trabalho de com Caldas et al. (2018), foi detectado a concentração de 180 ng L⁻¹ de nimesulida na amostra de água potável da ETA no Rio grande do Sul, até concentrações mais elevadas quantificadas em amostras em águas residuais no reservatório do Lago de Itaipú, no Paraná, a concentração de nimesulida variou na faixa de 101,7 a 385,0 µg L⁻¹ (Miranda et al., 2017)

Os autores atribuem essas altas concentrações ao fato da nimesulida está disponível sem receita, contribuindo para o alto consumo desses medicamentos, resultando na entrada de grandes quantidades dessa substancia para o meio ambiente (Papageorgiou et al., 2016; Pawłowska et al., 2023).

3.5.1.4 Cetoprofeno

O cetoprofeno foi detectado em águas superficiais (rios, lagos, mares, oceanos), águas residuais (municipais, hospitalares, industriais), águas subterrâneas e fontes de água potável (Tabela 2). As concentrações de cetoprofeno são medidas na faixa de 0,16 ng L⁻¹ (Itália, Turim, águas subterrâneas) (Papagiannaki et al., 2020) a 260 µg L⁻¹ (Índia, águas residuais efluentes), com a concentração mais alta observada na Índia, onde o cetoprofeno está disponível sem receita médica. A Índia, um importante centro de produção de medicamentos, também contribui para a descarga de resíduos farmacêuticos em ecossistemas aquáticos, com apenas 31% das águas residuais submetidas a pré-tratamento (Praveenkumarreddy et al., 2021).

O cetoprofeno tende a se acumular nas águas residuais, especialmente nas águas residuais hospitalares, devido à sua excreção de humanos e animais na forma de metabólitos, sendo que apenas 1% do cetoprofeno é excretado inalterado. Além disso, faltam métodos suficientes para a remoção, armazenamento e descarte adequados de cetoprofeno vencidos ou não utilizados (Tyumina et al., 2023).

3.5.2 Antibióticos

Antibióticos são parcialmente degradados no meio ambiente e, como resultado, resíduos destas substâncias podem se acumular nos corpos de água. A persistência de antibióticos a longo prazo, mesmo em níveis baixos, pode promover a proliferação de bactérias resistentes a antibióticos e até certo ponto pode aumentar a resistência dos microrganismos (Watkinson et al., 2009; Kumar et al., 2019).

Tetraciclina, oxitetraciclina, sulfametazina, tilosina, penicilina G e lincomicina são amplamente difundidas para tratar as infecções bacterianas (García-Fernández et al., 2018). Muitos antibióticos são liberados no meio ambiente mesmo sem serem metabolizados. Entre os antibióticos, o sulfametoxazol, é uma das espécies mais frequentemente detectadas em efluentes da ETE (Huang et al., 2011). A tetraciclina (TET) exibe alta

persistência em afluentes e efluentes, indicando baixa eficiência de remoção em ETE (Leung et al., 2012).

Bartelt-Hunt et al., (2011) investigaram a ocorrência de produtos farmacêuticos veterinários em lagoas e lençóis freáticos adjacentes a áreas de exploração de suínos e bovinos de corte, sendo que sulfonamidas (sulfamerazina, sulfametazina, sulfametazol e sulfatiazol), juntamente com macrolídeos (eritromicina, lincomicina, monensina e tiamulina), foram detectados em amostras de águas subterrâneas, com concentrações variando de 29 ng L⁻¹ a mais de 2.000 ng L⁻¹.

Tabela 3 - Concentrações médias de antibióticos presentes em matrizes aquosas

Fármaco	Faixa de concentração	Amostra	Local	Referencia
Oxitetraciclina	<LD – 44,1 ng L ⁻¹	Água superficial	Rio Pedras, Lidice de Rio Claro, RJ (Brasil)	Monteiro et al. (2016)
	120,0 ng L ⁻¹	Água superficial	Bacia do rio Coruja, Braço do Norte, SC (Brasil)	Gotardo et al. (2014)
	11,5 - 7342,7 ng L ⁻¹	Água superficial	Reservatório de Ilha Solteira, Ilha Solteira, Brasil	Monteiro (2014)
	48,0 - 229,6 ng L ⁻¹	Água superficial	Lagoas de água doce em Flandres, Bélgica	Goessens et al. (2020)
	19,5 mg L ⁻¹	Água Residual	ETAR (China)	Li et al. (2008)
	25,1 ng L ⁻¹	Água costeira	Golfo de Cádiz (Espanha)	Biel-maeso et al. (2018)
Tetraciclina	11 ng L ⁻¹	Água superficial	Bacia hidrográfica do Atibaia, SP (Brasil)	Locatelli et al. (2011)
	0,188 µg L ⁻¹	Água superficial	Maringá, Paraná (Brasil)	Da Silva; Oliveira (2018)
	0,357 µg L ⁻¹	Água superficial	Rio Hai (China)	Chen et al. (2018)
	57,3-248,2 ng L ⁻¹	Água superficial	Lagoas de água doce em Flandres, Bélgica	Goessens et al. (2020)
	<MQL–138 ng L ⁻¹	Água superficial	Lagos e Canais, Hanói (Vietnã)	Tran et al. (2019)
	<MQL– 635 ng L ⁻¹			

	63,3 ng L ⁻¹	Água superficial (costeiras)	Golfo de Cádiz (Espanha)	Biel-maeso et al. (2018)
Cefalexina	29 - 2422 ng L ⁻¹	Água superficial	Bacia hidrográfica do Atibaia, SP (Brasil)	Locatelli et al. (2011)
	575,5 ng L ⁻¹	Água superficial	Rio Macacos, Rio de Janeiro (Brasil)	Monteiro et al. (2017)
	72 ng L ⁻¹	Água superficial	Rio Dilúvio, Porto Alegre, RS (Brasil)	Arsand et al. (2020)
	0,003 - 0,29 µg L ⁻¹	Água superficial	Rio Súquia, Córdoba (Argentina, LA)	Eugenia et al. (2020)
	523,3 - 977,7 ng L ⁻¹	Água residual	ETAR, Teerã (Irã)	Mirzaei et al. (2018)
Sulfametoxazol	106 ng L ⁻¹	Água superficial	Bacia hidrográfica do Atibaia, SP (Brasil)	Locatelli et al. (2011)
	60 ng L ⁻¹	Água superficial	Rio Dilúvio, Porto Alegre, RS (Brasil)	Arsand et al. (2020)
	1,28 µg L ⁻¹	Água superficial	Rio Barigui, Curitiba, Paraná (Brasil)	Böger et al. (2021)
	<LD – 467, ng L ⁻¹	Água superficial	Rio Pedras, Lidice de Rio Claro, RJ (Brasil)	Monteiro et al. (2016)
	1,374 µg L ⁻¹	Água residual (Efluentes)	ETE, Porto Alegre, RS (Brasil)	Bisognin et al. (2019)
	126,70 ng L ⁻¹	Água residual (Efluentes)	ETAR (Tunísia)	Harrabi et al. (2018)
	65,4 ng L ⁻¹	Água superficial (Afluentes)	Rio Songhua (China)	Wang et al. (2017)
	34 a 147 ng L ⁻¹	Água residual (Afluentes)	ETARs, Itália (Roma)	Spataro et al. (2019)
31 a 110 ng L ⁻¹	Água residual (Efluentes)			

	14 ng L ⁻¹	Água superficial	ETAs (Nordeste do Brasil)	Santos et al. (2020)
	0,20 µg L ⁻¹	Água superficial	São Luís (Brasil)	Dias et al. (2021)
	0,12 µg L ⁻¹	Água do mar		
	122 ng L ⁻¹	Água do mar (Costeira)	Golfo de Cádiz (Espanha)	Biel-Maeso et al. (2018)
Enrofloxacin	780 a 900 µg L ⁻¹	Água residual (Efluentes)	ETAR, Patancheru (Índia)	Larsson et al. (2007)
	1,22 µg L ⁻¹	Água do mar	Baía de Laizhou, Weifang (China)	Gao et al. (2018)
	400, 2 ng L ⁻¹	Água residual (Efluentes)	ETAR (Tunísia)	Harrabi et al. (2018)
	226 ng L ⁻¹	Água superficial	Hanói (Vietnã)	Tran et al. (2019)

3.5.2.1 Enrofloxacin

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil têm demonstrado a presença da enrofloxacin em diferentes matrizes aquosas, como por exemplo, no trabalho de Santos et al. (2020) realizaram um estudo para quantificar a enrofloxacin em amostras de água coletadas em estações tratamento de água potável (ETAs) e amostras de água superficial em rios no Nordeste do Brasil. A enrofloxacin foi detectada em amostra de águas superficiais foi 14 ng L^{-1} e não foi registrada em água tratada. O rio que alimenta a barragem da ETA cobre principalmente áreas rurais com agricultura de subsistência e monocultura, principalmente de mandioca, e recebe esgoto tratado e não tratado descartado. A barragem é usada para vários fins, como geração de energia, pesca natural, piscicultura, vela e recreação.

A enrofloxacin foi detectada em amostras de água de dois canais urbanos, To Lich e Kim Nguu em Hanói, Vietnã, apresentando concentração média de 226 ng L^{-1} . A presença da enrofloxacin pode ser atribuída a certas práticas veterinárias, uma vez que esse fármaco é amplamente utilizado para tratar infecções bacterianas em animais (por exemplo, gatos e cães) (Tran et al. 2019). Concentração ainda maior de enrofloxacin foi detectada no efluente de uma ETAR atendendo a cerca de 90 fabricantes de medicamentos a granel em Patancheru, perto de Hyderabad, Índia - um importante local de produção de medicamentos genéricos para o mercado mundial, a concentração registrada de enrofloxacin foi $780 \text{ a } 900 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ (Larsson et al., 2007).

3.5.2.2 Oxitetraciclina

As concentrações de oxitetraciclina, apresentadas na Tabela 3, estão medidas na faixa de $25,1 \text{ ng L}^{-1}$ (Golfo de Cádiz, sudoeste da Espanha, águas superficiais oceânicas) (Biel-Maeso et al., 2018) a $19,5 \text{ mg L}^{-1}$ (ETAR na China, águas residuais), no escoamento tratado de produção da oxitetraciclina, de acordo com o estudo, a concentração diminuiu ligeiramente ao longo do rio, de

641 $\mu\text{g L}^{-1}$ no local R2 (ponto de descarga), para 377 $\mu\text{g L}^{-1}$ no local R4 (aproximadamente 20 km do local R2) (Li et al., 2008).

A concentração das tetraciclinas no meio ambiente está relacionada às propriedades físicas e químicas dos (adsorção e transformação), distância da fonte, temperatura ambiente da água, pH, concentração de sal e biodisponibilidade (Xu et al., 2021). A degradação das tetraciclinas é altamente influenciada pela temperatura, e uma temperatura mais baixa da água pode tornar a taxa de degradação lenta, o que estimula a persistência de antibióticos no ambiente aquático (Chang et al., 2023).

Concentrações mais elevadas de oxitetraciclina (Tabela 3), foram detectadas em amostras de água coletadas em pisciculturas da represa da usina hidroelétrica de Ilha Solteira, formada pelos rios Paraná e Rio Grande, na região de Santa Fé do Sul no estado de São Paulo, Brasil, a faixa de concentração ficou na faixa de 11,5 - 7342,7 ng L^{-1} (Monteiro, 2014). As altas concentrações de tetraciclinas nas águas superficiais estão significativamente associados positivamente à aquicultura (produção de peixes de água doce, camarão, caranguejo ou marisco), aos cuidados médicos humanos e aos fatores de produção agrícola (Tong et al., 2014).

3.5.2.3 Tetraciclina

Concentrações de tetraciclina (Tabela 3), estão medidas na faixa de 11 ng L^{-1} (bacia hidrográfica do Atibaia, Estado de São Paulo, Brasi), em águas superficiais (Locatelli et al., 2011) a 0,357 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Rio Hai na China, águas superficiais) (Chen et al. 2018).

A TC é tipicamente detectada em poucas ou nenhuma amostra de água, devido à sua característica de forte sorção em partículas orgânicas e, ou, minerais do solo/sedimento. Bisognin et al. (2019), investigou a presença de TC em amostras de efluentes e lodo coletadas na maior estação de esgoto sanitário do Sul do Brasil, mas a TC foi detectada apenas na amostra de lodo. As detecções de TC em amostras de lodo, podem ser facilmente explicadas pela capacidade das substâncias pertencentes ao grupo das TCs de se ligar a cátions

divalentes na fase sólida, como Ca^{2+} , Mg^{2+} e Cu^{2+} . Esses cátions permitem a adsorção de partículas e a formação de complexos ternários mais estáveis (Pulicharla et al., 2017). Hu et al. (2018) e Yan et al. (2014) deram outra explicação para a sorção desses compostos e destacaram que as partículas coloidais são carregadas negativamente; assim, compostos de nitrogênio carregados positivamente tendem a se ligar na fase sólida e em organismos aquáticos em corpos d'água.

3.5.2.4 Cefalexina

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil têm demonstrado a presença da cefalexina em diferentes matrizes aquosas, como por exemplo, no trabalho de Locatelli et al. (2011), a cefalexina foi detectada como o antibiótico de maior concentração em rios urbanos e de esgoto impactado em São Paulo, Brasil, as concentrações das amostras variaram de 29 a 2422 ng L^{-1} . Enquanto no estudo de Arsand et al. (2020), foi detectada uma das concentrações mais baixas (72 ng L^{-1}) em amostras de águas superficiais coletadas no Rio Dilúvio, Porto Alegre, região de grande urbanização e alto lançamento de efluente doméstico in natura.

3.5.2.5 Sulfametoxazol

Estudos realizados em diferentes regiões do mundo têm demonstrado a presença do sulfametoxazol em diferentes matrizes aquosas, como por exemplo, no trabalho de Arsand et al. (2020), foi detectada a concentração de 60 ng L^{-1} em amostras de águas superficiais coletadas no Rio Dilúvio, Porto Alegre, região de grande urbanização e alto lançamento de efluente doméstico in natura. Resultados superiores foram encontrados no estudo de Tran et al. (2019), o sulfametoxazol foi detectado em amostras de água de lagos e canais urbanos em Hanói, Vietnã, apresentando concentração média de 255 ng L^{-1} e 7631 ng L^{-1} .

3.5.3 Cafeína

A CETESB passou a monitorar níveis de cafeína em alguns mananciais destinados ao abastecimento público, dentre eles os rios Cotia e Sorocaba bem como o Reservatório do Guarapiranga, no estado de São Paulo. Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil e do mundo têm demonstrado a presença da cafeína em diferentes matrizes aquosas (Tabela 4). No Relatório da Qualidade das Águas Interiores (2016) são apresentadas as concentrações detectadas nesses mananciais. Os maiores níveis de cafeína foram detectados no Rio Cotia (17970 ng L^{-1}), as concentrações do Rio Sorocaba variaram de 60 a 690 ng L^{-1} enquanto as menores concentrações foram identificadas no Reservatório do Guarapiranga foram (19 a 240 ng L^{-1}) (CETESB, 2016).

Tabela 4 - Concentrações médias de cafeína presentes em matrizes aquosas

Fármaco	Faixa de concentração	Amostra	Local	Referencia
CAF	17970 ng L ⁻¹		Rio Cotia	
	60 a 690 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Sorocaba	CETESB, 2016
	19 a 240 ng L ⁻¹		Reservatório Guarapiranga (SP – Brasil)	
	43 a 477 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Reservatório Guarapiranga (SP – Brasil)	López-Doval et al. (2017)
	690 a 29000 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Cotia	Montagner et al. (2014)
	600 a 5300 ng L ⁻¹		Rio Sorocaba (SP – Brasil)	
	174 a 127092 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Atibaia, SP (Brasil)	Montagner; Jardim (2011)
	2400 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Atibaia, SP (Brasil)	Sodré et al. (2010)
	0,04 e 129,6 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Monjolinho, SP (Brasil)	Campanha et al. (2014)
	993,9 a 19329,7 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Rio Jundiá, São Paulo (Brasil)	Sousa et al. (2014)
	2,769 µg L ⁻¹	Água potável	Porto Alegre, RS (Brasil)	Machado et al. (2016)
	35,29 µg L ⁻¹	Afluentes	Estação de tratamento de efluentes, Porto Alegre/ RS (Brasil)	Bisognin et al. (2019)
	8,20 µg L ⁻¹	Águas residuais	ETARs, Curitiba/PR (Brasil)	Froehner et al. (2011)

26 – 3,167 ng L ⁻¹	Águas superficiais	Bacia do Rio Doce em Minas Gerais (Brasil)	Rodrigues et al. (2014)
84,4 a 648,9 ng L ⁻¹	Água de Estuário	Baia de Santos, São Paulo (Brasil)	Pereira et al., (2017)
42,3 a 141,0 ng L ⁻¹	Água do mar	Guarujá/SP (Brasil)	Roveri et al. (2020)
25,3 a 321	Água superficiais	Rio Lis, Leiria	
112 a 1927	Águas efluentes	ETAR	Paiga et al. (2019)
9478 a 83901	Águas afluentes	ETAR (Portugal)	
40,8 – 72,3	Águas afluentes	Estação de tratamento de água potável	Borrull et al. (2020)
<LQ – 7,8	Águas efluentes		

A CAF também foi monitorada em outras regiões do país. Machado et al. (2016) detectaram CAF em águas superficiais coletadas nas 22 capitais avaliadas no Brasil, bem como em 93% das amostras de água potável avaliadas. A maior taxa de concentração de CAF foi observada em amostras de água potável coletadas no município de Porto Alegre ($2,769 \mu\text{g L}^{-1}$), onde foi realizado o estudo. Os elevados teores de CAF estão associados à sua presença em analgésicos, energéticos, consumo de café e chimarrão, uma bebida tradicional sul-americana rica em cafeína preparada com folhas secas de erva-mate em água quente servida com canudo metálico de cabaça oca (Machado et al., 2016).

3.6 Legislação

No Brasil, a Portaria de Consolidação nº 05/2017 do Ministério da Saúde, em seu Anexo XX, dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, ao estabelecer o Programa Nacional de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Vigiagua). Essa portaria estabelece conjuntos de padrões de qualidade para a água para consumo humano. Dentre eles, padrões microbiológicos, de turbidez, odor, pH e padrões de potabilidade para substâncias químicas que apresentam riscos para a saúde (BRASIL, 2017).

As diretrizes para qualidade da água, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são utilizadas para elaborar legislações ambientais em diversos países. As normas brasileiras para água potável, geralmente, são baseadas ou copiadas a partir dessas normas estrangeiras, ou tomadas sem a devida adaptação das diretrizes estabelecidas pela OMS. Na Portaria nº 05/2017 houve uma evolução dos procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade (Ministério da Saúde, 2021).

Esses compostos ainda não são considerados pela atual legislação como sendo poluentes, e não existe legislação no Brasil que trate sobre os fármacos. Além disso, seus possíveis efeitos sobre a saúde humana ainda não foram avaliados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Crestana et al., 2011). As

iniciativas de monitoramento partem de acadêmicos e de alguns órgãos ambientais, como a Companhia do Meio Ambiente do Estado de São Paulo (CETESB). O Brasil ainda carece de uma lista oficial de priorização de fármacos a serem avaliados e monitorados em água (Aragão et al., 2020).

Nas diretrizes para qualidade da água da OMS, foi solicitado aos governos que intensifiquem o controle da qualidade da água, com planos de segurança, os quais, caso sejam realmente implementados, podem acarretar melhorias expressivas à saúde pública. Segundo o texto, poucos contaminantes têm mostrado efeitos adversos à saúde humana, em consequência da exposição prolongada através da água para consumo humano. No entanto, há uma advertência que esta é uma parcela pequena de produtos químicos que podem atingir as várias fontes de água potável (OMS, 2011).

Logo, é importante estabelecer metas nos planos de segurança da água, com base em critérios de saúde, embora os valores de referência possam necessitar de ajustes para levar em consideração questões culturais, econômicas, socioambientais locais e geológicas. O Guia frisa também que informações de algumas fontes, tais como “*WHO Environmental Health Criteria monographs e Concise International Chemical Assessment Documents*”, assim como relatórios de avaliação de risco químico de JMPR (Reunião Conjunta (FAO/OMS) sobre Resíduos de Pesticida), JECFA (Comitê Misto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares) e IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer), e ainda documentos da “*United States Environmental Protection Agency (USEPA)*” trazem informações adicionais sobre produtos químicos que não estão incluídas nestas diretrizes (OMS, 2011).

O Ministério da Saúde publicou, em 2006, um Manual de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde, o qual mostrou a necessidade da adoção de um Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, no entanto esse manual não aponta soluções para a destinação final de medicamentos (ANVISA, 2020).

Apesar da ausência de regulamentações específicas sobre antibióticos em corpos hídricos brasileiros, é imperativo reconhecer que alguns decretos recentes podem ter um impacto indireto na ocorrência de produtos farmacêuticos em matrizes hídricas.

A primeira, a Resolução nº 44, de 26 de outubro de 2010, criou e implementou uma lei restritiva às vendas de balcão de antimicrobianos, em novembro de 2010 (ANVISA, 2010). Após essa lei, houve uma queda nas vendas, maior nas regiões com melhores condições socioeconômicas. No entanto, esta queda foi seguida por um aumento nas vendas, mesmo a uma taxa inferior, menos de um ano após a implementação da lei. Para CIP e CFX, por exemplo, entre 2008 e 2010, antes da lei, as vendas destes antibióticos tiveram um aumento substancial de aproximadamente 41,1 e 45,2%, respectivamente (Moura et al., 2015).

A segunda, o Decreto nº 10.388, de 5 de junho de 2020,92 estabeleceu o sistema de logística reversa para produtos farmacêuticos domiciliares de uso humano vencidos ou não utilizados, industrializados ou manipulados, e suas embalagens após descarte pelos consumidores. Com esta lei, algumas drogarias e farmácias passam a constituir pontos de recolha fixos e ficam obrigadas, às suas expensas, a adquirir, disponibilizar e manter, nos seus estabelecimentos, contentores dispensadores, garantindo pelo menos um ponto de recolha fixo onde a população possa descartar os medicamentos domiciliares vencidos ou fora de uso e suas embalagens.

Em 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamentou as práticas de gerenciamento de resíduos de sistemas de saúde (HSR) quando instituições de saúde (hospitais, ambulatórios, clínicas etc.), drogarias e distribuidoras de medicamentos descartam medicamentos (Resolução n. 222/2018). A resolução determina que medicamentos que não apresentem riscos radiológicos, químicos ou biológicos devem ser tratados por meio de logística reversa. Embora outras regulamentações nacionais tentem implementar logística reversa para produtos farmacêuticos, elas são ineficazes (Aragão et al., 2020).

As concentrações dos fármacos em água são geralmente menores que as doses recomendadas terapeuticamente. Sendo assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) conclui que a exposição de indivíduos pelo consumo dessa água contaminada por resíduos destas substâncias, provavelmente, não trará efeitos adversos à saúde humana, sem realizar uma avaliação sistemática dos efeitos do resíduo destas substâncias em água, e assim não estabelece

valores de referência formais. Adicionalmente, descreve o monitoramento dos fármacos em água, assim como o acréscimo de mais etapas de tratamento específicos para reduzir a sua concentração. As dificuldades práticas com a implementação de programas de monitoramento incluem os custos elevados e limitada disponibilidade de tecnologias para detectar a grande variedade de produtos farmacêuticos que podem estar presentes nesta matriz (OMS, 2011).

3.7 Métodos Analíticos para a determinação de resíduos de fármacos em água

Dentro de uma sequência analítica, o preparo da amostra constitui etapa importante na qual os analitos são levados a uma forma apropriada de quantificação de acordo com o método analítico escolhido (Soares Maciel et al., 2019). Além disso, esta etapa pode ser a mais demorada e dispendiosa de uma sequência analítica. Um método analítico ideal deve possuir mínima manipulação experimental, oferecer máxima segurança operacional e não permitir contaminação ou perda dos constituintes de interesse (Jalili et al., 2020). Todos estes aspectos estão diretamente associados à etapa de tratamento da amostra.

Métodos voltados à determinação de contaminantes emergentes em águas naturais estão, em sua maioria, condicionados a uma etapa de extração e pré-concentração devido às baixas concentrações destes analitos nesta matriz (Zhao et al., 2009). Inúmeras estratégias têm sido adotadas para este fim, sendo que grande parte dos trabalhos faz uso de métodos de extração em fase sólida (SPE, do inglês *Solid Phase Extraction*), com cartuchos disponíveis comercialmente (Peng et al., 2019, Krakkó et al., 2019). O uso de cartuchos para a extração de contaminantes emergentes, tais como resíduos de medicamentos, tem levado à obtenção de excelentes índices de recuperação em diferentes faixas de concentração (Arditsoglou; Voutsas, 2008; Van de Steene; Lambert, 2008).

Além disso, deve-se levar em consideração que caso os interferentes não sejam eliminados, o resultado poderá ser falso. Em se tratando de determinações realizadas por meio do emprego de técnicas analíticas de

separação, tais como a cromatografia a gás (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou eletroforese capilar (CE), o preparo de amostra, além de evitar que interferentes da matriz coeluem com os compostos de interesse, permite garantir a longevidade das colunas analíticas ou dos capilares e evita limpezas constantes no sistema de injeção (Lanças, 2004; Lakka; Kuppan, 2020).

Portanto, a escolha adequada de uma técnica de preparo de amostra é um fator chave na obtenção de resultados confiáveis e exatos. Tal escolha depende da natureza da matriz, das características do analito e da técnica analítica que será empregada na determinação, requerendo praticamente um desenvolvimento caso a caso (Hernández-Borges, 2007). Considerando a matriz, devem ser levados em consideração o seu estado físico (sólido, líquido ou gás), o tamanho da amostra, o conteúdo de matéria orgânica, a presença de gordura, de pigmentos ou proteínas e o pH. Quanto ao analito, devem-se considerar as suas propriedades físicas e químicas (massa molar, carga, polaridade, volatilidade, solubilidade, pKa), as propriedades que permitam a sua detecção (absorção UV-vis, fluorescência, eletroatividade) e sua concentração (Jardim, 2010; Lakka; Kuppan, 2020).

Idealmente, o método de preparo de amostra deve: (i) ser tão simples quanto possível, não somente para reduzir o tempo de análise, mas também porque um número grande de etapas aumenta a possibilidade de introdução de erros; (ii) ser seletivo para os analitos selecionados, proporcionando maior detectabilidade; (iii) ser rápido; (iv) empregar instrumentação de baixo custo; (v) permitir a automação; (vi) incluir, quando necessário, uma etapa de concentração do analito a fim de obter uma concentração adequada para atingir o nível de detecção do instrumento utilizado e consumir quantidades mínimas de reagentes e solventes, atendendo aos preceitos da Química Verde (Jardim, 2010; Sadutto; Picó, 2020).

Dentre as técnicas de preparo de amostras, destacam-se as diferentes técnicas de extração e suas diversas modificações surgidas nos últimos anos, sendo a maioria delas baseada na miniaturização e automação das diferentes etapas do procedimento (Płotka-Wasyłka et al., 2017). Isso tem resultado no desenvolvimento de novas técnicas, como extração dinâmica em fase sólida

(SPDE), microextração por sorvente empacotado (MEPS) (Nolvachai et al., 2015), dispersão da matriz de fase sólida (MSPD) (Pérez et al., 2020), extração sortiva em barra de agitação (SBSE), microextração em fase sólida (SPME) (Filho et al., 2010; de Araujo et al., 2015; Wang et al., 2020), microextração em fase sólida no modo headspace (HS-SPME) (Rodrigues et al., 2011; Soria et al., 2017), microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME) (Santana et al., 2018; Dias et al., 2021), extração em fase sólida dispersiva (d-SPE). No entanto, nos concentraremos apenas na SPE tradicional.

3.7.1 Extração em Fase Sólida (SPE)

A extração em fase sólida (SPE) é o procedimento mais utilizado para limpeza, extração, fracionamento de classes e pré-concentração de traços de substâncias contidas em amostras ambientais, clínicas, biológicas e alimentícias (Pedrouzo et al., 2007; Andrade-Eiroa et al., 2016). Outros usos de SPE incluem a derivatização de compostos (Zwir-Ferenc; Biziuk, 2006). Portanto, a extração em fase sólida é a técnica mais utilizada atualmente na extração e pré-concentração de resíduos de contaminantes emergentes em amostras ambientais (García; Galera; Bueno, 2024).

Além disso, várias metodologias da *Environmental Protection Agency* (EPA) incluem a SPE como o procedimento recomendado para o pré-tratamento de amostras contendo poluentes orgânicos. Assim, por exemplo, o método EPA 1694 recomenda a SPE com uso dos cartuchos Oasis HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*) para extração e limpeza de produtos farmacêuticos e produtos de higiene pessoal em amostras de água (US EPA, 2007).

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em técnicas de enriquecimento de traços que usam a extração em fase sólida (SPE) como uma alternativa à laboriosa e demorada extração líquido-líquido (LLE). Isso também é devido ao alto consumo de solventes orgânicos na LLE. Além disso, as recuperações de muitos analitos polares usando a LLE são baixas devido à sua solubilidade parcial relativamente alta em água (Stone, 2017; Kyle, 2017).

A SPE é uma técnica de separação líquido-sólido empregada com a finalidade de isolar os analitos de interesse contidos em uma matriz podendo,

posteriormente, serem analisados por um método instrumental, como a cromatografia. Devido à necessidade de quantificar os analitos presentes em baixas concentrações (geralmente em $\mu\text{g L}^{-1}$ ou ng L^{-1}), é necessário um passo de pré-concentração para amostras de água, preliminar à análise instrumental, a fim de isolar os analitos de interesse. O principal desafio é realizar uma extração simultânea de grupos de analitos com propriedades físico-químicas muito diversas (Petrovic et al., 2013; Faraji et al., 2019).

O desenvolvimento da SPE envolve a escolha das condições experimentais, como seleção da fase sólida, do solvente da amostra e do solvente de eluição (Lanças, 2004; Andrade-Eiroa et al., 2016). A técnica consiste basicamente no uso de um cartucho semelhante a uma seringa (Figura 10a), que é preenchido por um adsorvente. Com a evolução da técnica, diferentes formatos de cartuchos contendo o sorvente a ser utilizado foram disponibilizados comercialmente, conforme mostrado na Figura 10.

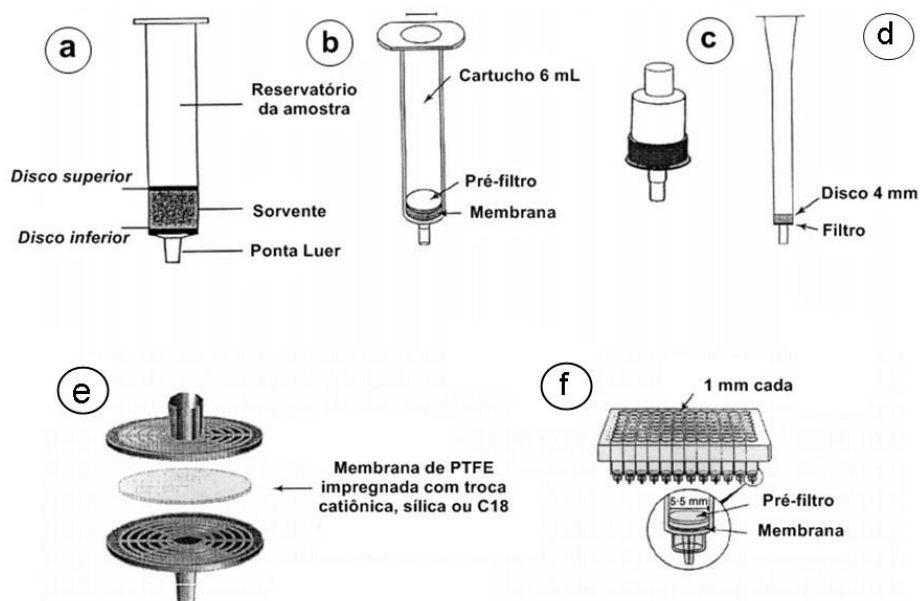


Figura 10 - Cartuchos para SPE: (a) seringa empacotada com sorvente; (b) seringa com disco de SPE; (c) cartucho; (d) ponta da seringa com disco de SPE; (e) membrana em disco de extração para conexão a uma seringa; (f) placa de SPE de 96 posições
Fonte: Adaptado de Walker; Mills (2002)

As primeiras aplicações experimentais da SPE começaram há 50 anos, embora este processo não tenha sido aplicado com objetivos analíticos até meados da década de 1970 (Liška, 2000, Faraji et al., 2019). Os cartuchos descartáveis para SPE foram introduzidos há mais de 30 anos, sendo que os

primeiros cartuchos datam de 1978. O desenvolvimento da SPE foi inicialmente lento e, até a década de 1980, a extração líquido-líquido (LLE) permaneceu como a técnica preferida para o pré-tratamento de amostras líquidas, particularmente na área ambiental. Desde então, houve muitos aprimoramentos nos formatos de cartuchos ou discos SPE (Figura 10) (Płotka-Wasyłka et al., 2016), sendo introduzidos novos sorventes, como imunossorventes (IMs) (Pichon et al., 2020) ou polímeros impressos molecularmente (MIPs) (Omran et al., 2019).

As vantagens apresentadas pela SPE em comparação com a extração líquido-líquido clássica são: menor consumo de solvente orgânico, não forma emulsões, facilidade de automação, altas porcentagens de recuperação do analito, volumes reduzidos de resíduos tóxicos, capacidade de aumentar seletivamente a concentração do analito e disponibilidade comercial de muitos equipamentos e sorventes para SPE (Hernández-Borges et al., 2007; Faraji et al., 2019). A SPE apresenta como desvantagens o tempo de análise, os altos custos dos cartuchos e dos dispositivos comerciais multivias (*manifolds*) e, eventualmente, a dificuldade em selecionar o sorvente adequado para a aplicação desejada. Além disso, os cartuchos são utilizados uma única vez e, geralmente, há baixa reprodutibilidade de lote para lote de cartucho (Nováková, 2009; Andrade-Eiroa et al., 2016).

3.7.1.1 Procedimento de Extração em Fase Sólida

O procedimento de extração em fase sólida apresenta sequencialmente quatro etapas: condicionamento do sorvente, percolação da amostra, lavagem ou *clean-up*, eluição dos analitos com solvente apropriado (Lanças, 2004; Stone, 2017). O procedimento básico de SPE consiste em carregar uma solução em uma fase sólida (geralmente um cartucho contendo o sorvente) capaz de reter os analitos-alvo, lavar os componentes indesejados e eluir os analitos desejados com outros solventes em um tubo de coleta (Camel, 2013; Núñez et al., 2017).

Comumente, para o procedimento de SPE é utilizado o esquema apresentado na Figura 11. Apesar de largamente utilizado, o sistema de extração para SPE utilizando o manifold apresenta diversas desvantagens podendo-se destacar o controle combinado da vazão e da intensidade do vácuo, a

contaminação cruzada nas tubulações plásticas e a utilização prolongada da bomba de vácuo (Sanson et al., 2014).

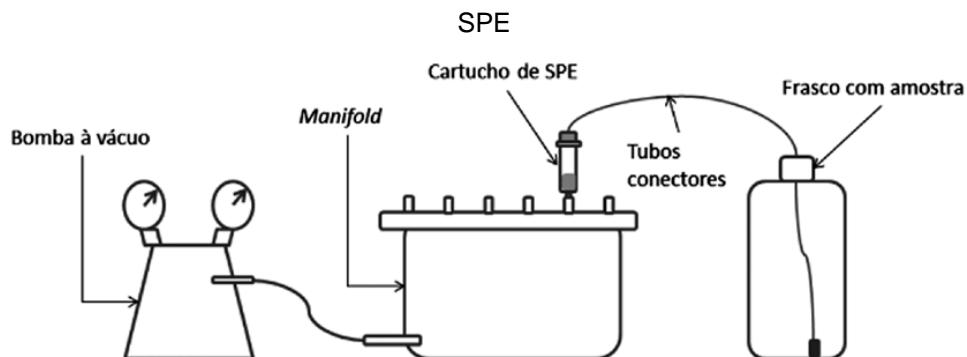


Figura 11 - Representação do esquema com *manifold* para execução de procedimento usando SPE

Fonte: Sanson et al. (2014)

3.7.1.2 Fases Sólidas ou Sorventes

A SPE, como método seletivo, oferece diversas opções de sorventes, desde os tradicionais de fase reversa (C18, C8), fase normal (sílica, alumina) e troca iônica, até aqueles de modo misto (troca iônica + fase reversa) e resinas funcionalizadas baseadas em polímeros de estireno-divinilbenzeno (SDVB). Entre eles, os grupos mais frequentemente utilizados são sílica e adsorventes à base de sílica, polímeros, carbono poroso e grafitizado, e novos sorventes de extração incluindo novos tipos de polímeros e imunoabsorventes molecularmente impressos (Hennion, 1999; Poole, 2003).

Os sorventes à base de polímeros têm diferentes vantagens, incluindo a ausência de modificadores de eluição ácida/básica, sem limitações de pH (estáveis de pH 1 a 14) e alta capacidade. A SPE baseada em polímeros envolve um meio polimérico macroporoso, oferecendo uma maior capacidade de carga comparada ao uso da sílica convencional. Um exemplo é o Strata TMX, que tem a vantagem de não ter grupos silanóis superficiais residuais, ao contrário dos substituintes adsorventes de sílica. Os sorventes poliméricos mais amplamente utilizados são os copolímeros de (poli)estireno-divinilbenzeno (PS-DVB). A

ausência de grupos silanol, resultando em menos interações secundárias, e a ampla gama de estabilidade de pH desses polímeros, aumentam a flexibilidade de desenvolvimento do método. Para superar as limitações da sua baixa superfície específica, alguns polímeros altamente reticulados foram desenvolvidos com maiores áreas de superfície ($800\text{--}1200\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$) do que os sorventes poliméricos convencionais ($350\text{--}500\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$) (Buszewski; Szultka, 2012).

Um novo copolímero hidrofílico-lipofílico (HLB) de N-vinilpirrolidona, divinilbenzeno é o Oasis[®] HLB (Waters). Este sorvente foi relatado por Fontanals et al. (2005) como possuindo uma boa retenção para compostos polares e não polares. A N-vinilpirrolidona hidrofílica aumenta a molhabilidade do polímero, e o divinilbenzeno lipofílico fornece a retenção de fase reversa necessária para reter os analitos. O sorvente preserva a retenção do analito mesmo se o leito secar, o que o torna adequado para aplicação em sistemas automatizados de SPE.

O copolímero estireno divinilbenzeno, como um sorvente hidrofóbico, possui retenção igual ou muito frequentemente maior que a sílica ligada a octadecil (ODS). De outro lado, existem vários sorventes hidrofílicos disponíveis comercialmente (XAD7, XAD-8, Absolut Nexus, Focus, HLB Oasis, Porapak RDX) (Fontanals et al., 2005).

De acordo com alguns estudos utilizando SPE, foi testada a eficiência de diferentes fases adsorventes (OASIS HLB, Strata-X, Chromabond HR-X, Bakerbond Speedisk) para determinação de fármacos, incluindo antibióticos, antiinflamatórios não esteroidais, β -bloqueadores, reguladores lipídicos e um medicamento psiquiátrico em água do mar. Sete fármacos, incluindo compostos cuja presença em ambientes marinhos não havia sido relatada anteriormente, foram detectados, sendo o ácido salicílico e a carbamazepina os mais abundantes, em concentrações até 855 ng L^{-1} (Wille et al., 2010). Dentre os adsorventes testados, o Chromabond HR-X foi escolhido, pois obteve recuperações maiores que 70%.

3.7.2 Técnicas de análise de resíduos de fármacos em amostras de água

A análise de produtos farmacêuticos em matizes ambientais é usualmente realizada por cromatografia, e a seleção da técnica de separação dos analitos de interesse é feita com base nas propriedades físico-químicas do composto, como volatilidade e polaridade (Giger, 2009; Silva; Collins, 2011).

Poluentes voláteis, semivoláteis e lipofílicos são frequentemente separados por cromatografia a gás (GC), enquanto compostos com maior polaridade e volatilidade mais baixa são mais facilmente separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Como a maioria dos fármacos apresenta polaridade intermediária e se enquadra dentro de uma zona de interface, a separação pode ser realizada pelas duas técnicas (Giger, 2009; Silva; Collins, 2011).

No entanto, métodos de separação por HPLC passaram a ser os mais empregados para investigação de fármacos (Thomas et al., 2014; Machado et al., 2016), haja vista a possibilidade de identificação e quantificação de substâncias em matrizes como águas superficiais, efluentes, solos, sedimentos, lodos, amostras biológicas, bem como em alimentos, com limites de detecção da ordem de ng L^{-1} , para substâncias com ampla faixa de massas moleculares e de pressão de vapor (volatilidade) (Costa Junior et al., 2014).

A Tabela 5 apresenta uma síntese de estudos realizados com relação à análise de resíduos de fármacos, considerando a matriz de avaliação e o procedimento analítico empregado.

Tabela 5 - Relação de fármacos e procedimentos analíticos para sua determinação

Tipo de adsorvente	Fármacos	Matriz analisada	Técnica de determinação	Referência
Oasis HLB	Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, diclofenaco de sódio, eritromicina, paracetamol, sulfametoxazol, trimetoprima	Águas Residuais	UPLC-Q-TOF-MS	Petrovic et al., 2006
Oasis HLB	Amoxicilina, oxitetraciclina, eritromicina, sulfametoxazol, ciprofloxacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, diclofenaco, nimesulida, acetaminofeno, ácido salicílico	Água para consumo	UPLC-ESI-MS/MS	Gaffney et al., 2014
Oasis HLB	Naproxeno, diclofenaco de sódio, ibuprofeno, paracetamol	Águas residuais, lamas, águas para consumo e sedimentos	LC-MS/MS	Huber et al., 2016
Oasis HLB	Diclofenaco de sódio, Cetoprofeno, Naproxeno, Nimesulida, paracetamol, Amoxicilina, Ciprofloxacina, Eritromicina, Trimetoprima, sulfametoxazol, cafeína	Águas Residuais	LC-MS/MS	Papageorgiou et al., 2016
Oasis HLB	Paracetamol, Diclofenaco de sódio, Ibuprofeno, Naproxeno, Trimetoprima	Águas residuais e Superficiais	LC-MS/MS	González-Alonso et al., 2017
Oasis HLB	Ácido acetilsalicílico, cafeína e paracetamol	Águas doces superficiais	HPLC/UV/DAD e FL	Sodré et al., (2007)
Oasis HLB	Amitriptilina, diclofenaco, carbamazepina, citalopram, metaprolol, propranolol e sertralina	Águas superficiais e afluentes urbanos	HPLC-MS	Thomas et al., 2014
Oasis HLB	Atenolol, cafeína, carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, propranolol e triclosan	Águas doces superficiais	HPLC-MS	Campanha et al., 2015

Oasis HLB	Cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e naproxeno	Águas doces superficiais	CGxCG - MS – TOF	Marsik et al., 2017
Oasis HLB, ENV, C18, Oasis MCX	Cetoprofeno, Naproxeno, Ibuprofeno, Diclofenaco de sódio, Paracetamol, Eritromicina, Sulfametoxazol, Trimetoprima	Águas residuais e superficiais	LC-MS/MS	Gros et al., 2006
Oasis MCX HLB	Paracetamol, Ibuprofeno, Diclofenaco de sódio, Cafeína, Amoxicilina, Ciproflaxina, Oxitetraciclina, Eritromicina	Águas residuais	UFLC-MS/MS	Moslah et al., 2018
C18	Diclofenaco	ETEs e águas superficiais	LC-MS/MS	Chen et al., 2008
Strata-X	Ácido clofíbrico, ácido mefenâmico, dextropropoxifeno, diclofenaco, eritromicina, ibuprofeno, lofepramina, paracetamol, propanonol, sulfametoxazol, tamoxifeno e trimetoprima	Águas doces superficiais, água potável e água do mar	HPLC – MS/MS	Nebot; Gibb; Boyd, 2007
Strata-X, C8 e C18	Cafeína	Águas superficiais e de efluentes	LC-MS/MS	Lacey et al., 2008
Oasis MCX	Trimetoprima, Sulfametoxazol, Paracetamol e Ibuprofeno	Águas residuais e superficiais	LC-MS/MS	Batt et al., 2008
Oasis MCX	Paracetamol, sal sódico de diclofenaco, Eritromicina, trimetoprima, ibuprofeno, sulfametoxazol, cefalexina	Águas Residuais	LC-MS/MS	Shraim et al., 2017
RP-C18 Lichrolut	Ácido acetilsalicílico, ácido clofíbrico, ácido fenofíbrico, bezafibrato, cetoprofeno, diclofenaco, genfibrozila e ibuprofeno	Esgoto bruto, águas residuais tratadas e águas fluviais	CG-MS	Stumpf et al., 1999

Em todos os trabalhos compilados na Tabela 5, verifica-se que os procedimentos analíticos empregados para determinação dos fármacos nas amostras líquidas envolveram SPE. Esses estudos utilizaram diferentes tipos de cartuchos, com sorventes para uma ampla faixa de polaridade dos analitos. Além disso, todos utilizaram a cromatografia para a separação, com destaque para a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector por espectrometria de massas em tandem (HPLC-MS/MS). Nota-se então que o diferencial neste trabalho realizado é a determinação de dois diferentes grupos de classes farmacêuticas ser quantificado em uma única corrida por meio da SPE-HPLC-DAD em amostras de águas residuais.

3.7.2.1 Cromatografia Líquida e detecção

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é uma forma avançada de cromatografia líquida usada na separação de misturas complexas de moléculas encontradas em sistemas químicos e biológicos, a fim de reconhecer melhor o papel das moléculas individuais. Foi no ano de 1980 que os métodos de HPLC apareceram pela primeira vez para o ensaio de materiais farmacêuticos a granel (United States Pharmacopoeia, 1980), tornando-se o método principal em USP XXVII (Aguilar et al., 2009), a Farmacopeia dos Estados Unidos e, em menor escala, um dos métodos mais amplamente utilizados também em Ph. Eur. 4 (European Pharmacopoeia, 2002), a Farmacopeia Europeia.

Na cromatografia, o conhecimento das propriedades físico-químicas dos analitos é de extrema importância para evitar problemas na separação e quantificação. No caso específico da cromatografia líquida, a solubilidade dos analitos na amostra ambiental e no solvente de eluição, assim como na fase móvel a ser utilizada, também merecem atenção. Por exemplo, alguns antibióticos formam complexos lipofílicos insolúveis em água quando na presença de cátions de metais alcalinos (Hernandez et al., 2007).

Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (diclofenaco, naproxeno, ácido acetilsalicílico) ou compostos com características básicas, como fármacos de uso psiquiátrico (fluoxetina, carbamazepina) ou analgésicos (morfina, codeína), necessitam do ajuste do pH da fase móvel, onde seu valor depende do pK_a dos compostos a serem analisados (Petrovic et al., 2005). A concentração de tampão recomendada fica na faixa entre 2-20 mmol L⁻¹ para evitar problemas de solubilidade na fase móvel, bem como facilitar o modo de ionização quando se utiliza o detector espectrométrico de massas (MS) (Petrovic et al., 2005).

As fases estacionárias mais utilizadas em HPLC para a separação de compostos orgânicos (tais como resíduos de fármacos) são do tipo fase reversa, com base na sílica funcionalizada com grupos C18. Além disso, fases estacionárias com grupos C8 podem ser utilizadas para β -bloqueadores e antibióticos (tetraciclina, penicilinas, sulfonamidas e macrolídeos) (Petrovic et al., 2005; Hernandez et al., 2007).

Quanto às fases móveis utilizadas na RP-HPLC, elas são misturas de solventes orgânicos (tais como metanol e acetonitrila) e água, com ajuste da força cromatográfica e seletividade da fase móvel até se obter resolução (R_s) suficiente para que ocorra a separação de todos os picos cromatográficos no mínimo tempo de análise. A adição de modificadores, como ácido fórmico, ácido acético, acetato de amônio, amônia, entre outros, pode ser realizada em certos casos com o objetivo de favorecer o processo de ionização dos analitos, mediante o ajuste de pH do meio, melhorando suas interações com a fase móvel e a fase estacionária. O controle do pH do meio também pode ser realizado através do uso de fases móveis tamponadas (Petrovic et al., 2005; Hernandez et al., 2007).

A maioria das análises atuais por HPLC são realizadas empregando detecção por espectrofotometria por UV, fluorescência e espectrometria de massas (MS).

O detector DAD, utilizado neste trabalho, faz parte do grupo de detectores de fótons e constitui a base dos instrumentos multicanais para absorção UV/visível. O DAD permite a aquisição simultânea dos espectros dos picos dentro de uma faixa de comprimentos de onda. Esse recurso permite a seleção do comprimento de onda mais adequado, resultando em maior sensibilidade

(Carvalho et al., 2023). Vários fármacos foram quantificados em amostras de fluidos biológicos (Nabil et al., 2023; Lovato et al., 2023) e amostras de água (Madureira et al., 2010; Babić et al., 2006; Tegege et al., 2021; Santos et al., 2005) empregando-se HPLC-DAD.

A HPLC acoplada à detecção de arranjo de diodos (HPLC-DAD) é uma técnica suficientemente sensível, especialmente para amostras que foram purificadas e concentradas antes da análise cromatográfica. HPLC-DAD oferece muitas vantagens em termos de especificidade, sensibilidade, velocidade e robustez (Ploger et al., 2020). Porém, as publicações recentes para quantificação de fármacos conforme mostrado na Tabela 5 têm empregado a detecção por MS, os valores dos limites de detecção alcançados com esses detectores são bem mais altos, na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1} , quando comparados ao detector MS que consegue atingir limites de detecção da ordem de ng L^{-1} a pg L^{-1} , quando utilizado em série (MS/MS) (Silva; Collins, 2011).

4.0 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Padrões analíticos

Todos os padrões de fármacos eram de qualidade analítica adequada à análise por cromatografia; cafeína $\geq 99\%$ ($C_8H_{10}N_4O_2$), cefalexina $\geq 99\%$ ($C_{16}H_{17}N_3O_4SH_2O$), oxitetraciclina $\geq 99\%$ ($C_{22}H_{24}N_2O_9$), tetraciclina, $\geq 99\%$ ($C_{22}H_{24}N_2O_8$), sulfametoxazol $\geq 99\%$ ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$), enrofloxacinina $\geq 99\%$ ($C_{19}H_{22}FN_3O_3$), cetoprofeno $\geq 99\%$ ($C_{16}H_{14}O_3$), naproxeno $\geq 99\%$ ($C_{14}H_{14}O_3$), nimesulida $\geq 99\%$ ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) e diclofenaco de sódio $\geq 99\%$ ($C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$), foram adquiridos da Sigma-Aldrich, São Paulo – Brasil, todos em forma de pó.

4.2 Reagentes, solventes e materiais

Metanol (grau HPLC) e cloreto de sódio (PA, ACS, 99.0%) foram adquiridos da (J. T. Baker®); acetonitrila (grau HPLC), ácido acético (grau HPLC) e ácido clorídrico (PA, ACS), foram adquiridos da Merck; acetato de amônio (PA, ACS, $\geq 98\%$) foi adquirido da Sigma-Aldrich. Nitrogênio (99,99% de pureza) foi adquirido na White Martins (Brasil), enquanto água ultrapura foi obtida a partir do sistema de purificação Direct-Q3 ® Millipore (resistividade 18,2 MΩcm); os cartuchos para SPE Oasis® HLB Plus Short (fase reversa, 225 mg de sorvente por cartucho, tamanho da partícula 60 μm, tamanho dos poros 80Å, faixa de pH 0 - 14) foram obtidos da Waters (SP, Brasil); as membranas filtrantes de nylon (0,45 μm de diâmetro de poro e 47 mm de diâmetro) foram adquiridas na Millipore (SP, Brasil) e foram utilizadas para filtração da fase móvel; membranas filtrantes de acetato de celulose (0,45 μm de diâmetro de poro), foram utilizadas na filtração das amostras de água, e foram obtidas da Sartorius (Biolab products, Goettingen, Alemanha). Foram também utilizados, frascos de vidro âmbar (capacidade de 10 e 50 mL), frascos de vidro (vial) (capacidade de 2,0 mL) e vidraria comum de rotina (balões volumétricos, pipetas volumétricas, béquer, etc).

4.3 Soluções-padrão

Inicialmente, foi preparada uma solução-estoque de cada fármaco a 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$, em metanol. Posteriormente, foi preparada uma solução contendo uma mistura de todos os fármacos a 1000 ng mL^{-1} (solução intermediária) por meio de diluições sucessivas da solução estoque, com metanol.

As soluções de trabalho foram preparadas com concentrações variando de 10 a 500 ng mL^{-1} , a partir da solução intermediária, por meio de diluições sucessivas, com uma mistura de água/metanol (25:75 v/v).

As soluções-padrão individuais, a solução-padrão intermediária e as soluções de trabalho foram preparadas diariamente.

4.4 Equipamentos

Cromatógrafo a líquido Shimadzu Prominence (*Kyoto*, Japão) com degaseificador (DGU-20A), dotado de bomba binária (LC-20AD), forno de colunas (CTO-20A), sistema de injeção automática (SIL-20A), com loop de 20 μL , detector de arranjo de diodos (SPD-M20A) e sistema de aquisição de dados LC solution (CBM-20A); balança analítica, modelo AUX220 Shimadzu (*Kyoto*, Japão); pHmetro, modelo FP20 Mettler Toledo (SP, Brasil); bomba a vácuo adquirida da TECNAL, (SP, Brasil); micropipetadores automáticos com capacidade variável (10 – 100 μL) e (100 – 1000 μL), adquiridos da BRAND® Transferpette (Alemanha); sistema de filtração em membrana Phenomenex (Alemanha).

4.5 Coleta e conservação das amostras de águas superficiais

Todas as amostras utilizadas neste trabalho foram obtidas no período entre março de 2023 e fevereiro de 2024, nas cidades de Porto Seguro-BA e Salvador-BA, conforme mostra a Tabela 6. As amostras foram recolhidas em frascos de polietileno de 1000 mL e, em seguida, foram encaminhadas ao laboratório. As amostras foram homogeneizadas, o pH foi ajustado para 3,0 com ácido clorídrico e em seguida foram filtradas com a membrana filtrante de acetato de celulose 0,45 μm e a membrana filtrante de nylon 0,45 μm e armazenadas em refrigerador, a $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

Tabela 6 - Dados das coletas das amostras de águas superficiais

Amostra	Tipo de água	Local de coleta	pH ¹	Data	Coordenada Sul	Coordenada Oeste
PS ²	Esgoto bruto (Amostra composta)	Estação elevatória de Esgoto - Porto Seguro-BA	6,00	15/03/23	*	*
P01	Água residual	Estação elevatória da Embasa na praia da Barra - Salvador-BA	7,86	25/11/23	13°00'37"S	38°31'27"W
P02	Água residual	Efluente/ urbano na Praia da Paciência – Salvador-BA	7,89	25/11/23	13°00'37"S	38°29'51"W
P03	Água residual	Efluente urbano no largo da Mariquita – Salvador-BA	7,48	25/11/23	13°00'58"S	38°29'00"W
P04	Água residual	Efluente urbano na orla da Pituba – Salvador-BA	7,19	25/11/23	12°59'54"S	38°26'45"W
P05	Água residual	Efluente urbano na orla da Boca do Rio – Salvador-BA	8,42	25/11/23	12°58'38"S	38°25'11"W
P06	Água residual	Efluente urbano na orla de Piatã - Salvador-BA	7,58	25/11/23	12°57'43"S	38°23'57"W
P07	Água residual	Efluente urbano na orla de Itapuã - Salvador-BA	6,97	25/11/23	12°57'20"S	38°21'09"W
P05-2	Água residual	Efluente urbano na orla da Boca do Rio - Salvador-BA	8,40	10/02/24	12°58'38"S	38°25'11"W
P06-2	Água residual	Efluente urbano na orla de Piatã - Salvador-BA	7,41	10/02/24	12°57'43"S	38°23'57"W
P07-2	Água residual	Efluente urbano na orla de Itapuã - Salvador-BA	6,90	10/02/24	12°57'20"S	38°21'09"W

¹ pH das amostras no momento das coletas; ² PS: *Pool* da amostra coletada em Porto Seguro – Bahia; P05-2: praia da Boca do Rio, P06-2: praia de Piatã, P07-2: praia de Itapuã (coletadas na segunda campanha em Salvador)

A amostra PS refere-se ao *pool* preparado pela combinação de cinco amostras coletadas em Estações Elevatórias de Esgoto em Porto Seguro na Bahia, que compreende as seguintes regiões da cidade:

- 1 – Centro e o Outeiro de São Francisco – 16°26'50,088S e 39°3'58,633”W
- 2 – Orla – 16°24'34,231”S e 39°3'3,132”W
- 3 – Complexo Baianão – 16°25'22,868”S e 39°5'19,999”W
- 4 – Vila Parracho – 16°24'9,397”S e 39°5'8,081”W
- 5 - Vila Valverde – 16°24'12,005”S e 39°5',17225”W

Na figura 12 estão representados os pontos das coletas realizadas em Salvador-Bahia.

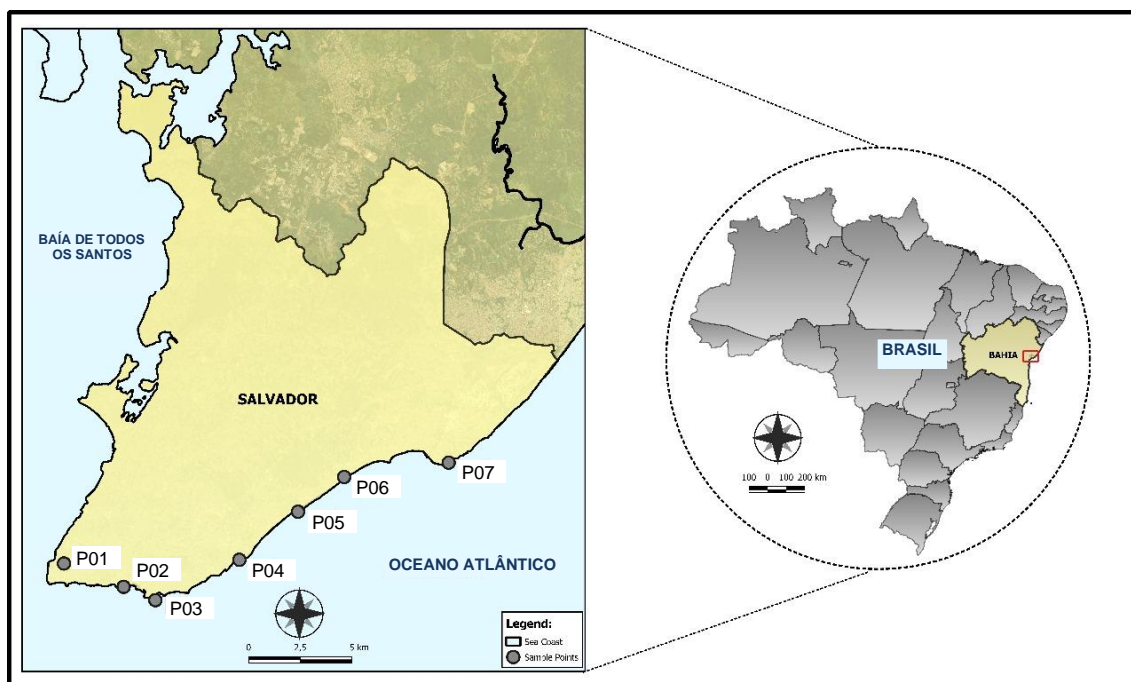


Figura 12 - Pontos de coleta em Salvador-BA, P01 – Praia da Barra, P02 – Praia da Paciência (Rio Vermelho), P03 – Largo da Mariquita (Rio Vermelho), P04 – Praia do Costa Azul, P05 – Praia da Boca do Rio, P06 – Praia de Piatã e P07 – Praia de Itapuã

Abaixo são descritas as principais Bacias hidrográficas de Salvador que estão relacionadas com os pontos de coleta selecionados para o estudo.

4.5.1 Bacia Hidrográfica do Rio dos Seixos (Barra/Centenário) – P01

As principais nascentes dessa bacia estão no Vale do Canela e na Fonte Nossa Senhora da Graça (INEMA, 2016). O Rio dos Seixos é um rio de pequeno porte, de baixa vazão, muito raso, ampliando seu fluxo em períodos chuvosos. Caminha em todo o seu curso por áreas urbanizadas, tendo no trecho inicial do percurso uma estreita canalização retificadora e delimitadora, de alvenaria de pedra, intervias de rolamento, que obedece ao desenvolvimento da geometria da Av. Reitor Miguel Calmon. As marcas da antropização são visíveis, como resíduos sólidos e assoreamento de grande parte do seu leito e crescimento de gramíneas na área em que está canalizado, no referido Vale. A partir do final desta Avenida, o rio é coberto, seguindo dessa maneira até a Av. Centenário, onde foi totalmente encapsulado com lajes de concreto armado, em obras de urbanização do governo municipal em 2008, seguindo dessa forma até a foz, nas cercanias do Morro do Cristo, na praia do Farol da Barra, local onde foi coletada a amostra P01 representada no mapa da Figura 13.



Figura 13 - Ponto de coleta 01 localizado na Praia do Farol da Barra ao lado do morro do Cristo
Fonte: Google Earth

Do ponto de vista geral, o Rio dos Seixos embora situado numa área com um número elevado de ligações domiciliares à rede pública coletora de esgotamento sanitário, tem como principal fonte poluidora, os esgotos

domésticos que ainda afluem para o seu leito principal, atualmente encapsulado. Assim, esse Rio recebe cargas pluviais e resíduos sólidos oriundos de residências, de postos de combustíveis, do Cemitério do Campo Santo, atividades comerciais, laboratoriais e hospitalares, dentre outros (Santos et al, 2010).

4.5.2 Bacia Hidrográfica do Rio Lucaia – Amostras P02 e P03

Localizada ao Sul da cidade do Salvador-BA, a Bacia do Rio Lucaia possui uma área de 14,74 km², o que corresponde 4,77% da superfície territorial de Salvador. Encontra-se limitada ao Norte pela Bacia do Camarajipe, a Leste pela Bacia de Drenagem Amaralina/Pituba, a Oeste pela Bacia de Drenagem Vitória/Contorno e, ao Sul, pela Bacia de Ondina (Santos et al, 2010).

O principal rio dessa bacia tem sua nascente na Av. Joana Angélica, passando pelo Dique do Tororó e seguindo por todo canteiro central da Av. Vasco da Gama, hoje encapsulado, sendo alimentada pelas redes de drenagem das localidades de Alto do Gantois, Vales da Muriçoca e do Ogunjá, assim como de parte dos bairros do Engenho Velho da Federação, Engenho Velho de Brotas, Acupe e Rio Vermelho, além do riacho que passa na Av. Anita Garibaldi, desaguando no Largo da Mariquita, no Rio Vermelho (INEMA, 2016).

A Bacia do Lucaia é responsável pela drenagem de parte dos esgotos domésticos da cidade de Salvador. Esse rio encontra-se em toda a sua extensão revestido e/ou fechado (encapsulado), totalmente antropizado, com suas águas sempre opacas e muito escuras. O rio apresenta também o leito bastante assoreado comprometendo o fluxo de água (Santos et al, 2010). As Figuras 14 e 15 representam, nos mapas, dois pontos de coleta selecionados no bairro do Rio Vermelho.



Figura 14 - Ponto de coleta 02 localizado na Praia da Paciência no Rio Vermelho

Fonte: Google Earth



Figura 15 - Ponto de coleta 03 localizado na Praia no Largo da Mariquita no Rio Vermelho
Fonte: Google Earth

4.5.3 Bacia hidrográfica do Rio Camarajipe – P04

O rio Camarajipe nasce na região de Pirajá, desembocando atualmente na praia do Costa Azul, na cidade de Salvador-BA. Seus principais afluentes são o Rio das Tripas e Rio Campinas (Bonocô). No seu trecho inicial, o seu curso é barrado pela represa de Mata Escura (desativada pela Embasa para abastecimento público desde 1987).

A bacia hidrográfica do Rio Camarajipe está totalmente inserida nos domínios da cidade; abrange 42 bairros, sendo a terceira maior do município com uma área de drenagem de 35,9 km², correspondendo a 11,6% do território (Santos et al., 2010). As suas nascentes estão localizadas nos bairros de Marechal Rondon, Boa Vista de São Caetano, Calabetão e Mata Escura, áreas abrangidas pelo vetor de expansão da pobreza (Pereira; Silva; Carvalho, 2017). A partir daí o Rio Camarajipe percorre cerca de 14 km até a sua foz atual no bairro do Costa Azul, que foi o ponto de amostragem 04, representado na Figura 16.

Em termos de qualidade, suas águas encontram-se bastante comprometidas pelo lançamento de esgotos e detritos diversos (Rossi et al., 2012). Mais especificamente no território soteropolitano, a bacia do Rio Camarajipe é um retrato dessa situação. É a mais populosa e uma das mais extensas e com acentuada segmentação social. Quanto às principais causas dos problemas ambientais observados nessa região, destaca-se o lançamento de esgotos sem tratamento nos corpos d'água, destinação inadequada dos resíduos sólidos e impermeabilização do solo (SANTOS et al., 2010). Nos últimos anos, danos sociais, ambientais e culturais vêm se intensificando por problemas relacionados à precariedade na prestação dos serviços públicos de saneamento básico, bem como pela falta de implementação das diretrizes de ordenamento do uso e ocupação do solo, que tem afetado a qualidade das águas do rio principal e de seus afluentes, utilizados até a metade do século XX como fontes de abastecimento de água.

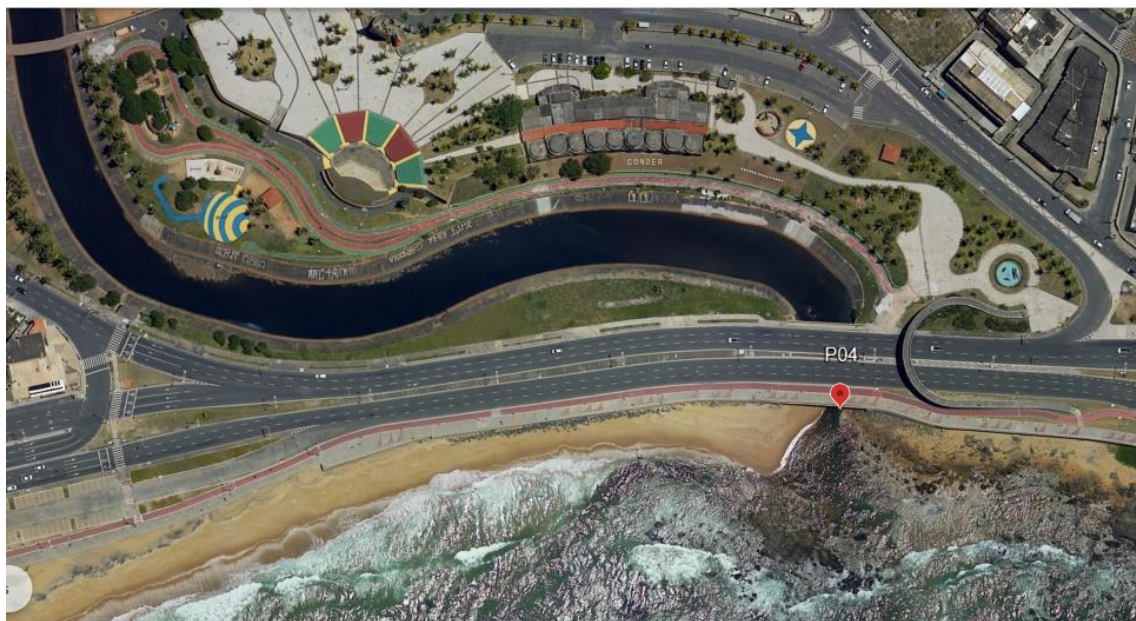


Figura 16 - Ponto de coleta 04 localizado na Praia no Costa Azul

Fonte: Google Earth

4.5.4 Bacia Hidrográfica do Rio das Pedras (e Pituaçu) – P05

A Bacia do Rio das Pedras inclui os Rios Pituaçu, Cachoeirinha, Saboeiro, Cascão e o Rio das Pedras. Esse último, formado a partir da confluência dos demais. O Rio Saboeiro nasce na região do Cabula VI e segue em direção ao Imbuí. O Rio Cascão nasce numa área de proteção ambiental pertencente ao 19º Batalhão de Caçadores – 19 BC –; portanto, seu trecho inicial se encontra fora das áreas de grande pressão demográfica. Entretanto, o Rio Cascão também segue em direção ao bairro do Imbuí onde se encontra com o Rio Saboeiro, formando o Rio das Pedras que, então, é encapsulado. O Rio Cachoeirinha nasce no bairro de Sussuarana e o Rio Pituaçu, maior e principal afluente da Bacia do Rio das Pedras, tem suas cabeceiras próximas à BR-324. Os Rios das Pedras e Pituaçu, por sua vez, se encontram nas proximidades da Av. Jorge Amado, seguindo juntos, com o nome de Rio das Pedras, até a foz, na praia da Boca do Rio. É bom salientar que o Rio Pituaçu é desviado para a rede do sistema de esgotamento na altura da comunidade de Vila Nova de Pituaçu, antes da Lagoa de Pituaçu (INEMA, 2016). Na Figura 17 está representado o ponto de coleta 05 localizado na Praia na Boca do Rio.



Figura 17 - Ponto de coleta 05 localizado na Praia na Boca do Rio

Fonte: Google Earth

4.5.5 Bacia do Rio Jaguaribe – P06

O Rio Jaguaribe nasce nos bairros de Águas Claras, Valéria e Castelo Branco, passando pelo Jardim Nova Esperança, Cajazeiras VIII, Nova Brasília, Trobogy, Mussurunga, Bairro da Paz e deságua em Piatã, percorrendo cerca de 15,2 km (INEMA, 2016). Apresenta vários afluentes de grande vazão, entre eles os Rios Trobogy, Cambunas, Mocambo, Águas Claras, Cabo Verde, Coroado, Leprosário, Córrego do Bispo, entre outros, que atravessam os bairros de Águas Claras, Cajazeiras II, IV, V, VI, VII e X, Castelo Branco, Sete de Abril, Canabrava, Novo Marotinho, Dom Avelar, São Marcos, Vale dos Lagos, Vila Canária e Alto do Coqueirinho (Santos et al., 2010).

A área de drenagem dessa bacia se caracteriza por ser densamente povoada e, geralmente, com infraestrutura urbana precária, o que compromete a qualidade dos rios. Além disso, o antigo “lixão”, atualmente aterro controlado de resíduos sólidos de Canabrava, também põe em risco esses mananciais (INEMA, 2016). As águas do Rio Jaguaribe influenciam diretamente a balneabilidade de algumas praias importantes de Salvador – Patamares, Jaguaribe e Piatã – muito frequentadas pela população local e por turistas, para lazer de contato primário. A Figura 18 representa o ponto de coleta 06 que fica na praia de Piatã.



Figura 18 - Ponto de coleta 06 localizado na Praia de Piatã

Fonte: Google Earth

4.5.6 Bacia de Stella Maris – P07

A Bacia de Drenagem Natural de Stella Maris está localizada no extremo nordeste do município de Salvador-BA e abrange os bairros de Itapuã e Stella Maris e a Lagoa do Abaeté, em área de 1410 ha. A vegetação característica é a restinga, de gramíneas e dunas, bem como coqueiros. A bacia está situada na Área de Proteção Ambiental (APA) das Lagoas e Dunas do Abaeté, instituída pelo Decreto Estadual n. 351/87, e no Parque Municipal das Lagoas e Dunas do Abaeté, instituído pela Lei Municipal n. 3.932/88. O predomínio do crescimento urbano é da construção de condomínios do tipo *village* em boa parte da área. Houve uma acelerada urbanização que provocou a impermeabilização de grandes extensões e mudança na paisagem natural. As lagoas existentes estão em avançado grau de eutrofização. Ao substituir a vegetação por estruturas de concreto, como a pavimentação de ruas, calçadas e edificações, altera-se o comportamento de escoamento superficial, e em decorrência disso, cria-se obstáculo para que as águas pluviais tenham seu movimento natural. Portanto, não houve um planejamento correto para o desenvolvimento de drenagem pluvial urbana (INEMA, 2016). A Figura 19 representa o ponto de coleta 07 que fica na Praia de Itapuã.



Figura 19 - Ponto de coleta 07 localizado na Praia de Itapuã

Fonte: Google Earth

4.6 Extração e análise dos fármacos

4.6.1 Extração em fase sólida – SPE

Para a extração dos resíduos de fármacos foi empregada a técnica de Extração em Fase Sólida (SPE), por meio de um sistema para extração semiautomatizado. Para a automatização do sistema, foi utilizada uma bomba peristáltica e tubo (Figura 20).

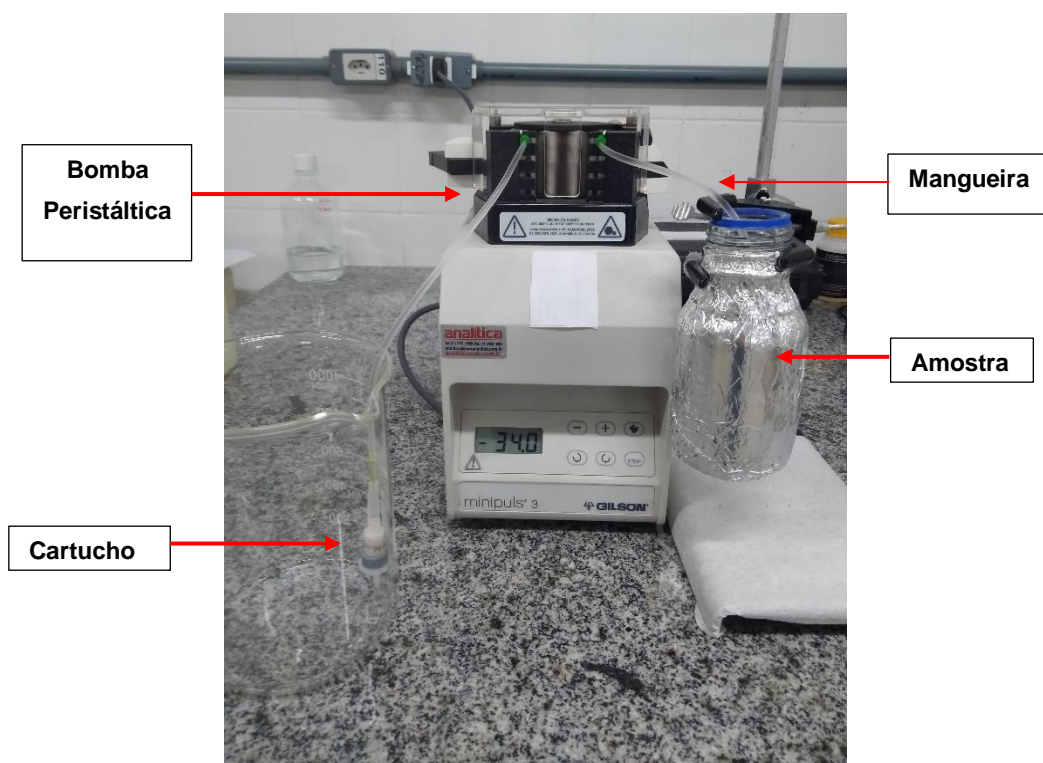


Figura 20 - Representação do esquema para execução de procedimento usando SPE

Para a extração dos analitos, foi utilizado o cartucho Oasis ®HLB Plus Short, 225 mg, sorvente polimérico de fase reversa, recomendado para o pré-tratamento de amostras contendo poluentes orgânicos, de acordo com o método EPA 1694 (US EPA, 2007).

O método de extração descrito está de acordo com o trabalho de Gros et al (2006). Os cartuchos de SPE foram condicionados com 5 mL de metanol, seguido por 5 mL de água ultrapura a pH neutro (ou pH 3,0 nos testes em que as amostras de água foram acidificadas), a um fluxo de 1 mL min⁻¹. Em seguida,

250 mL de amostra de água eram percolados através dos cartuchos a uma vazão de 10 mL min⁻¹. Após, o cartucho era lavado com 5 mL de água e, então, seco sob fluxo de gás nitrogênio durante 15 a 20 minutos. Em seguida, a eluição dos analitos era realizada passando duas vezes 4 mL de acetonitrila a 1 mL min⁻¹. O extrato era evaporado sob uma corrente suave de nitrogênio e reconstituído com 1 mL de metanol:água (25:75, v/v). Para as análises, o extrato foi injetado no sistema de cromatografia líquida com detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-DAD).

O teste de desejabilidade das condições para extração dos analitos, por SPE, foi estabelecida em uma única etapa, realizando ao total 32 experimentos. Um planejamento fatorial fracionário foi desenvolvido para avaliação dos seguintes fatores: volume e pH da amostra, natureza do solvente para condicionamento do cartucho, natureza e o volume do solvente para eluição e o efeito *salting-out*. Essas condições foram estabelecidas baseando-se em uma revisão realizada na literatura a partir de trabalhos já realizados utilizando a extração em fase sólida de fármacos com os cartuchos HLB, como pode ser observado na Tabela 7.

Tabela 7 - Fatores e níveis estabelecidos para o planejamento fatorial fracionário

Referência	Gaffney et al. (2013)	Petrovik et al. (2006)	Gross et al. (2006)
Solvente para condicionar – SAC	4 mL Metanol / 4 mL água ultrapura	5 mL Metanol / 5 mL água deionizada	5 mL Metanol / 5 mL água deionizada
Volume da amostra – VAM	500 mL	500 mL (subterrânea) 200 mL (efluente - ETE) 100 mL (afluente - ETE)	500 mL (subterrânea) 200 mL (efluente - ETE) 100 mL (afluente - ETE)
pH	Sem acidificação	Sem acidificação	Sem acidificação Com acidificação (pH = 2)
Volume do Solvente para eluir – VE	8 mL	4 x 2 mL	4 x 2 mL
Solvente para eluir – SE	Metanol	Metanol	Metanol
Efeito <i>Salting Out</i> – ESO	0 %	0 %	0 %

Os fatores e níveis experimentais estabelecidos para o planejamento fatorial fracionário estão apresentados na Tabela 8:

Tabela 8 - Fatores e níveis estabelecidos para o planejamento fatorial fracionário

Fatores	(-1)	(+1)
Solvente para condicionar – SAC	Metanol/Água	Acetonitrila/Água
Volume da amostra – VAM	50 mL	250 mL
pH	Sem acidificação	3,0
Volume do Solvente para eluir – VE	2,0 mL	8,0 mL
Solvente para eluir – SE	Metanol	Acetonitrila
Efeito <i>Salting Out</i> – ESO	0%	4%

O número de experimentos foi definido pela expressão $n = 2^{k-x}$, onde (n) é o número de experimentos, (k) o número de fatores investigados e (x) refere-se à redução de experimentos. Para o teste de desejabilidade das condições para extração dos analitos, por SPE, foi estabelecido o valor de $x = 1$, obtendo-se um número de experimentos equivalente à metade do planejamento fatorial completo. A triagem foi feita a partir do planejamento 2^{6-1} , com seis fatores e número de ensaios equivalentes a 32, como mostra a Tabela 9. Para evitar resultados tendenciosos, os 32 experimentos foram realizados de forma aleatória.

Tabela 9 - Matriz Planejamento Fatorial Fracionário 26-1*

Ensaio	SAC	VAM (mL)	pH	VE (mL)	SE	ESO (g)
19	-1(MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	-1 (0%)
16	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
23	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	1 (4%)
8	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	-1 (2,0 mL)	-1(MeOH)	1 (4%)
29	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	1(ACN)	1 (4%)
31	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	1(ACN)	-1 (0%)
1	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
11	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
7	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	-1 (2,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
17	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	1 (4%)
12	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	1 (4%)
15	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	1 (4%)
26	1 (ACN/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	1 (8,0 mL)	1(ACN)	1 (4%)
9	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	1 (4%)
21	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	1 (2,0)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	-1 (0%)
3	-1 (MeOH/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	-1(MeOH)	1 (4%)
13	-1 (MeOH/H ₂ O)	-1 (50 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
18	1 (ACN/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	-1 (0%)
20	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	1(ACN)	1 (4%)
6	1 (ACN/H ₂ O)	-1 (50 mL)	1 (2,0)	-1 (2,0 mL)	-1(MeOH)	-1 (0%)
28	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	-1 (SA)	1 (8,0 mL)	1 (ACN)	-1 (0%)
32	1 (ACN/H ₂ O)	1 (250 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	1 (ACN)	1 (4%)
2	1 (ACN/H ₂ O)	-1 (50 mL)	-1 (SA)	-1 (2,0 mL)	-1 (MeOH)	1 (4%)
14	1 (ACN/H ₂ O)	-1 (50 mL)	1 (2,0)	1 (8,0 mL)	-1 (MeOH)	1 (4%)

* Valor codificado (valor experimental); SAC: Solvente para acondicionar; VAM: Volume da amostra; VE: Volume do Solvente para eluir; SE: Solvente para eluir; ESO: Efeito *Salting Out*

Os dados foram tratados no programa *Statistica 7.0* e os resultados obtidos foram avaliados utilizando a resposta global.

4.6.1.1 Cálculo do fator de enriquecimento e da recuperação no procedimento de SPE

O Fator de Enriquecimento (FE) e a Recuperação da Extração (RE) foram calculados para cada composto estudado, conforme as Equações 1 e 2. O fator de enriquecimento é o critério mais utilizado dos sistemas de pré-concentração de analitos. Matematicamente, o termo é a razão entre a concentração do analito de interesse na solução obtida após concentração (C_c), e a concentração original (C_o) (Nascimento et al., 2023).

$$FE = \frac{C_c}{C_o} \text{ Equação 1}$$

$$RE = \frac{CA}{CTA} = FE \times \frac{V_c}{V_o} \text{ Equação 2}$$

Na Equação 2, RE corresponde à taxa de recuperação percentual, CA é a concentração experimental do analito e CTA é a concentração teórica do analito adicionado (ANVISA, 2017).

4.6.2 Determinação das condições cromatográficas

Durante o desenvolvimento da metodologia analítica para determinação dos resíduos de fármacos em amostras de águas residuais, foram testadas diferentes condições cromatográficas de separação para análise por cromatografia líquida de alta eficiência.

As análises por cromatografia líquida foram realizadas em um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-DAD), da marca Shimadzu. A coluna Poroshell 120 EC-C₁₈[®] (Agilent Technologies) (100 mm x 2,1 mm, di; 2,7 mm), foi empregada para a separação dos compostos. As condições cromatográficas iniciais foram

baseadas em estudos referenciados na literatura (Gros et al, 2006; Gaffney et al, 2014; Petrovic; Gros; Barcelo, 2006). A partir dessas condições, diferentes testes foram realizados, alterando-se a composição da fase móvel de acordo com a Tabela 10.

Tabela 10 - Métodos analíticos de separação utilizados como parâmetros iniciais na separação dos resíduos de fármacos

Métodos	Fase móvel aquosa (A)	Fase móvel orgânica (B)	Referência
Único	Acetato de Amônio 5 mM/ácido acético (pH 4,8)	Acetonitrila-metanol (2:1, v/v)	(Petrovic; Gros; Barcelo, 2006)
A	Água com 0,01 mm de acetato de amônio e 0,5% ácido fórmico (v/v)	Metanol com 0,01 mm de acetato de amônio (v/v)	Gaffney et al (2014)
B	Água com 0,05% de hidróxido de amônio (v/v)	Metanol	
A	Água	Metanol	Gros et al (2006),
B	Acetato de amônio 5 mM/Ácido acético em pH 4,7	Acetonitrila-metanol (2:1, v/v)	

E ainda de acordo com as referências citadas acima, foram testadas as seguintes condições para a análise cromatográfica:

- Modo de eluição: isocrático e gradiente
 - Temperatura do forno da coluna: 30 a 40°C;
 - Vazão: 0,1 a 0,3 mL min⁻¹;
- Detecção: 190 a 800 nm.

Após os testes, a melhor condição para separar os resíduos de fármacos, foi a seguinte: fase móvel acetonitrila/metanol (2:1, v/v) (eluente B) e tampão acetato de amônio 5 mM/ácido acético pH 4,30 (eluente A), com uma vazão

constante de 0,20 mL min⁻¹; modo de eluição gradiente, com variação na composição da fase móvel partindo de 0 a 45% B (20 min); 45 a 90% B (4 min); 90 a 0 % (3 min); 0% B (15 min), com tempo total de corrida cromatográfica de 42 minutos. A temperatura do forno da coluna foi de 40°C e o volume de injeção de 10 µL.

Para a identificação dos tempos de retenção de cada analito, foram realizadas injeções individuais dos padrões na concentração de 10 mg L⁻¹, além de realizar a otimização dos comprimentos de onda de detecção de cada fármaco, a fim de se obter as melhores condições de sensibilidade para a determinação de cada um deles. Na Tabela 11, constam as informações dos comprimentos de onda estabelecidos para cada fármaco analisado e os respectivos tempos de retenção.

Tabela 11 - Comprimento de onda selecionados para identificação e quantificação dos resíduos de fármacos e os respectivos tempos de retenção

Analito	Comprimento de onda (nm)	Tempo de retenção (min)
Cefalexina	261	19,68
Cafeína	273	20,64
Oxitetraciclina	276	23,17
Tetraciclina	358	23,68
Sulfametoxazol	267	24,10
Enrofloxacina	276	25,40
Cetoprofeno	257	33,40
Naproxeno	226	34,10
Nimesulida	300	35,50
Diclofenaco de potássio	280	36,10

A partir de então, a identificação dos fármacos nas amostras de água superficial foi feita por comparação com os tempos de retenção dos respectivos padrões analíticos.

4.6.3 Efeito da matriz

O efeito da matriz corresponde à interferência dos componentes da matriz no resultado analítico, seja este positivo (enriquecimento de sinal) ou negativo (supressão de sinal) (Niessen et al., 2006).

O efeito da matriz pode ser determinado por meio da comparação entre os coeficientes angulares das curvas analíticas construídas com o padrão do analito adicionado em solvente puro, e na matriz. As curvas devem ser estabelecidas da mesma forma que na determinação da linearidade, para os mesmos níveis de concentração, utilizando, pelo menos, 5 (cinco) concentrações diferentes em, no mínimo, triplicata (ANVISA, 2017).

Considerando que a análise de resíduos em matrizes complexas, como o caso da água residual, gera considerável efeito matriz em análises cromatográficas, fez-se necessário a utilização da curva feita no extrato da matriz. O cálculo do efeito matriz foi baseado na equação 3 (Economou et al., 2009).

$$C\% = 100 \times \left(1 - \frac{S_m}{S_s}\right) \quad \text{Equação 3}$$

Onde: C% = Efeito da matriz; S_m = coeficiente angular da curva obtida pela superposição na matriz; S_s = coeficiente angular da curva obtida pela injeção da solução analítica dos analitos preparados em solvente (MeOH/Água ultrapura).

Segundo Economou et al. (2009) valores de efeito da matriz menores que $\pm 20\%$ são considerados baixos, valores entre $\pm 20\%$ e $\pm 50\%$ são considerados médios, e valores maiores que $\pm 50\%$ são considerados altos.

4.7 Validação do método

Após a otimização da separação cromatográfica e das condições para extração por SPE dos resíduos de fármacos, obtidas a partir do teste de desejabilidade, o método foi validado seguindo parâmetros preconizados pelos guias da INMETRO, (2017) e SANCO, (Document nº SANCO/12571, 2013), e também segundo parâmetros recomendados pela ANVISA, (2017) e FDA, (2013), os quais são ligados à regulamentação de fármacos. Os parâmetros avaliados neste estudo foram: linearidade, limite de detecção e limite de quantificação; precisão (repetitividade e precisão intermediária) e exatidão (através de ensaio de recuperação).

4.7.1 Linearidade e faixa de trabalho

A fim de avaliar a linearidade das respostas instrumentais para os compostos em estudo, foram construídas curvas analíticas com as concentrações de 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400 e 500 ng mL⁻¹, para cada um dos fármacos estudados, todas as quais foram preparadas no extrato da matriz. Esses valores correspondiam a concentrações iniciais nas amostras de 0,040; 0,100; 0,200; 0,300; 0,400; 0,800; 1,20; 1,60 e 2,00 ng mL⁻¹, respectivamente, uma vez que todas elas foram concentradas por um fator de 250 vezes, segundo o procedimento descrito na seção 4.6.1. As soluções, em triplicata, foram injetadas diretamente no HPLC-DAD.

A partir dos sinais analíticos obtidos (área) para as respectivas concentrações dos fármacos, a linearidade do método foi determinada empiricamente com a construção das curvas analíticas.

4.7.2 Precisão

Para a avaliação da precisão do método, amostras de água isenta dos analitos foram fortificadas em três níveis de concentração (25, 100 e 300 ng mL⁻¹), em triplicata. Estas, foram submetidas ao procedimento de extração no

mesmo dia (precisão intradia) e durante três dias consecutivos (precisão interdia). Os coeficientes de variação (CV) foram estimados para cada nível de concentração utilizando-se a Equação 4, levando-se em consideração as áreas dos respectivos picos cromatográficos:

$$CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100 \quad \text{Equação 4}$$

onde, S = estimativa do desvio padrão; \bar{x} = média do sinal analítico (área).

4.7.3 Exatidão

Para análises onde extração, digestão e derivatização são etapas normalmente requeridas, um dos principais desafios é quantificar o analito presente originalmente na amostra com pequenas perdas (Brasil, 2004).

A exatidão de um método deve ser avaliada depois de estabelecer a linearidade, o intervalo linear e a especificidade. Para isso, deve ser verificada a partir de nove determinações (no mínimo), que contemplem o intervalo linear do procedimento, sendo assim, em três concentrações: próxima do limite de quantificação, próxima à concentração máxima permissível e próxima à concentração média da faixa de uso do método, com três réplicas cada. A exatidão é representada pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente (ANVISA, 2017).

A exatidão do método foi avaliada por meio de ensaios das recuperações dos analitos. Para avaliar a exatidão do método através da recuperação absoluta, 250 mL de amostras de água isenta dos analitos, em triplicata, foram submetidas ao procedimento de extração por SPE, conforme descrito no item 4.6.1. Após a etapa de secagem dos extratos, foi feita a adição dos padrões dos fármacos nas concentrações estabelecidas de 25, 100 e 300 ng mL⁻¹. Além disso, foram realizadas extrações por SPE de 250 mL de amostra de água, em triplicata, nas quais foram adicionados, inicialmente, padrões de fármacos nas concentrações estabelecidas de 25, 100 e 300 ng mL⁻¹. Após a adição dos padrões, seguiu-se o procedimento de extração conforme descrito no item 4.6.1

Para a obtenção dos valores de recuperação absoluta, foram comparados os resultados obtidos em cada uma das análises.

4.7.4 Fatores de enriquecimento (FE) e as recuperações de extração (RE)

A eficiência do procedimento de extração proposto foi também avaliada, calculando-se os fatores de enriquecimento (FE) e as recuperações de extração (RE). Um conjunto de amostras de águas residuais com concentrações de 25 ng mL⁻¹, 100 ng mL⁻¹ e 300 ng mL⁻¹ foram preparadas para esse fim. Após a extração, os FE e os RE foram calculados, tomando-se a média obtida para os três níveis de concentração avaliados, de acordo com as Equações 5 e 6, respectivamente:

$$FE = \left(\frac{[A]_{orgânico}}{[A]_{aquoso}} \right) \text{ Equação 5}$$

$$RE = \left(\frac{n_{orgânico}}{n_{aquoso}} \right) \times 100\% \quad \text{Equação 6}$$

$$= \left(\frac{V_{orgânico}}{V_{aquoso}} \right) \times \left(\frac{[A]_{orgânico}}{[A]_{aquoso}} \right) \times 100\%$$

onde $n_{orgânico}$ é a quantidade do analito alvo na fase orgânica após a extração e n_{aquoso} é a quantidade do analito alvo que estava inicialmente presente na solução da amostra. Além disso, $V_{orgânico}$ e V_{aquoso} são o volume final do solvente extrator e o volume da solução de amostra, respectivamente; e $[A]_{orgânico}$ e $[A]_{aquoso}$ são, respectivamente, a concentração final do analito alvo no solvente extrator e sua concentração inicial na solução da amostra (Nascimento et al., 2023).

4.7.5 Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ)

O limite de detecção representa a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectada, porém, não necessariamente quantificada, sob as condições experimentais estabelecidas. A determinação do limite de detecção pode ser realizada por meio de método visual, da razão sinal-ruído, baseado na determinação do branco, ou pode ser estimada por meio dos parâmetros da curva analítica, considerando-se as particularidades do método analítico utilizado. Por outro lado, o limite de quantificação é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas.

Os valores dos limites de detecção e quantificação instrumentais foram calculados com base nos parâmetros das curvas analíticas de cada um dos analitos, conforme indicado nas Equações 7 e 8.

$$LD = \frac{3 \times SB}{a} \quad \text{Equação 7}$$

$$LQ = \frac{10 \times SB}{a} \quad \text{Equação 8}$$

Onde “SB” é o desvio padrão do coeficiente linear e “a” é a inclinação das curvas analíticas.

Por outro lado, os valores de LD e LQ para o método foram calculados levando-se em consideração o fator de enriquecimento para cada fármaco. O fator de enriquecimento (FE) é frequentemente usado em técnicas de pré-concentração de amostras, como a extração em fase sólida (SPE), e representa o aumento na concentração do analito na amostra em relação à concentração inicial.

Para calcular os LD e LQ considerando-se os fatores de enriquecimento, foram realizados os seguintes ajustes nas fórmulas padrão:

$$LDe = \frac{LD}{FE}$$

$$LQe = \frac{LQ}{FE}$$

Onde LDe e LQe correspondem, respectivamente, aos LD e LQ do método, calculados aplicando-se os fatores de enriquecimento; LD e LQ correspondem, respectivamente, aos LD e LQ calculados conforme as equações 7 e 8 acima e FE é o fator de enriquecimento para cada fármaco.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Otimização das condições cromatográficas

Para separação, identificação e quantificação dos fármacos no estudo proposto, a técnica analítica utilizada foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-DAD).

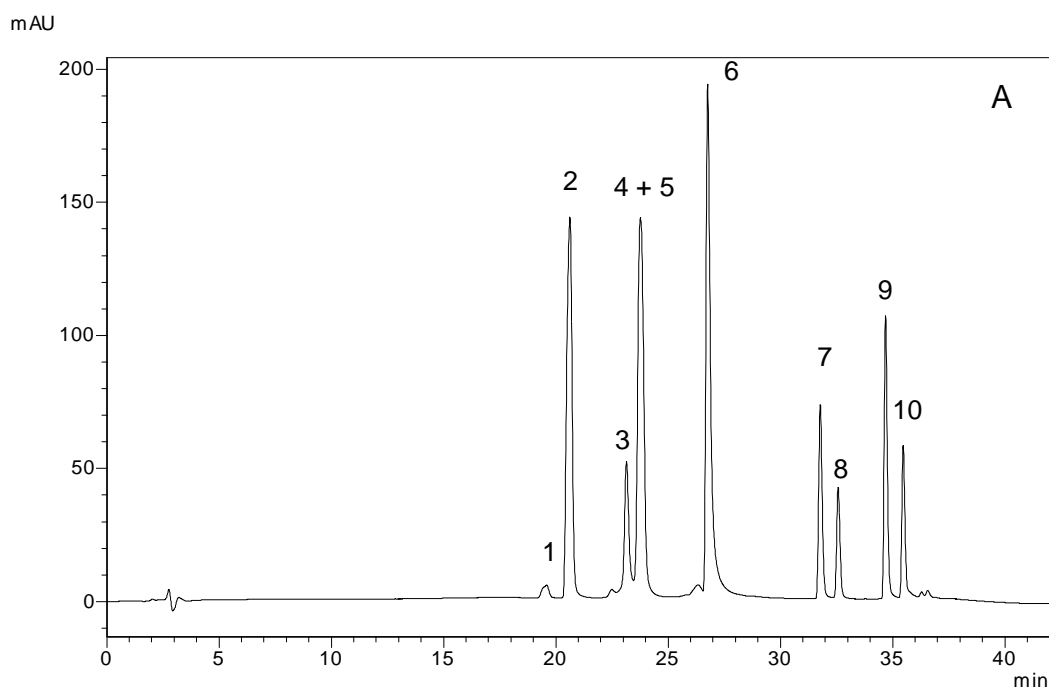
No levantamento da literatura, existem métodos relatados para a determinação simultânea de alguns, mas não todos, os fármacos selecionados neste trabalho, ou então empregando técnicas de determinação mais sofisticadas, quando comparadas à técnica de HPLC-DAD. Em trabalho de Sodré et al. 2007, foram analisadas águas doces superficiais por HPLC-DAD-FLU, porém apenas três fármacos foram determinados; em outro trabalho, Campanha et al. 2015 analisaram águas doces superficiais e determinaram nove fármacos, sendo alguns deles comuns a este trabalho, utilizando porém a técnica de HPLC-MS. A revisão bibliográfica também permitiu verificar que a maior parte dos estudos publicados na etapa de separação dos analitos na coluna cromatográfica usaram como fase móvel, para a análise de fármacos em matrizes aquosas, diferentes proporções ou gradientes de acetonitrila, água e metanol, acidificado com um modificador ácido com o ácido acético (Gros et al., 2006).

Assim, numa primeira etapa, realizou-se o estudo do efeito da composição da fase móvel na separação cromatográfica e no tempo de retenção dos fármacos. Para este estudo inicial, utilizou-se uma coluna analítica Poroshell 120 EC-C18[®] (Agilent Technologies), compatível com uma faixa de pH entre 2 e 8.

Após selecionar a composição da fase móvel acetonitrila/metanol (2:1, v/v) (eluente B) e tampão acetato de amônio 5 mM/ácido acético em pH 4,60 (eluente A), foram estudadas diferentes proporções do gradiente de eluição. Nas condições iniciais, foi utilizada uma fase móvel com menor força de eluição, composta por 100% de tampão acetato de amônio 5 mM/ácido acético (pH 4,60). Em seguida, a quantidade de acetonitrila/metanol (2:1, v/v) foi aumentada gradativamente, até atingir 90% de seu conteúdo após 24 min, o que resultou em um aumento linear na força de eluição da fase móvel; posteriormente, a

composição retornou para 100% do tampão, com tempo total de corrida cromatográfica de 42 minutos.

Em seguida, foi testado tampão acetato de amônio 5 mM/ácido acético em diferentes valores de pH (4,80; 4,70; 4,60; 4,50; 4,40 e 4,30), e foi observado, de acordo com a Figura 20, que, ao usar a solução tampão com o pH variando entre 4,80 e 4,60 ocorria a coeluição entre os picos da tetraciclina e o sulfametoxazol (quarto pico). Entretanto, ao usar a solução tampão em valores de pH entre 4,50 e 4,30, ocorreu a separação entre as moléculas (Figura 21), e o pH 4,30 foi selecionado para o método de separação.



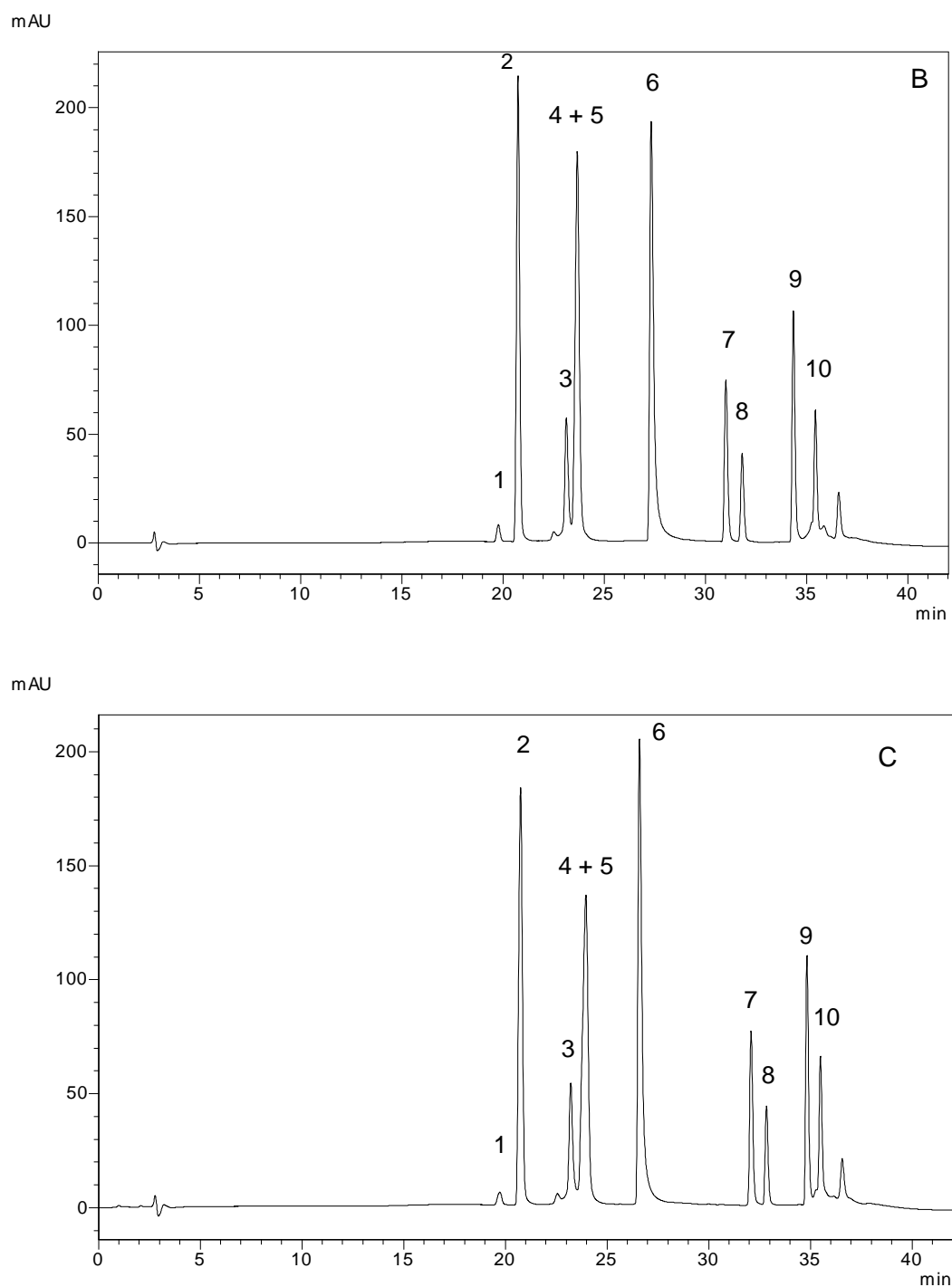


Figura 21 - Cromatogramas obtidos a partir da análise por HPLC-DAD, de uma solução mix na concentração de 10 mg L^{-1} , em 280 nm para o eluente tampão acetato de amônio da fase móvel em pH 4,80 (A); pH 4,70 (B) e pH 4,60 (C). Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4 + 5) tetraciclina e sulfametoxazol; (6) enrofloxacin; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.

Os trabalhos publicados na literatura geralmente dividem o método em dois grupos, um para a análise de compostos com valores de pK_a mais baixos (normalmente, para análise de resíduos de anti-inflamatórios) e outro método analítico para os fármacos que têm valores de pK_a mais elevados (ou seja, superiores a 5). Neste trabalho, optou-se por usar um tempo de corrida mais longo, para ocorrer o equilíbrio entre as fases e a separação das moléculas e, por isso, a primeira molécula começou a ser detectada próximo a 20 min. Foi realizado um estudo para reduzir o tempo da corrida, mas foi observada uma coeluição entre os analitos.

As proporções da quantidade de acetonitrila/metanol (v/v) também foram testadas e foi observado que ao aumentar a quantidade de acetonitrila não ocorria a separação total entre os picos do sulfametoxazol e enrofloxacina (quinto e sexto pico) e da nimesulida e o diclofenaco (nono e décimo pico). Logo, constatou-se que foi mais adequado manter a proporção inicial de acetonitrila/metanol (2:1, v/v).

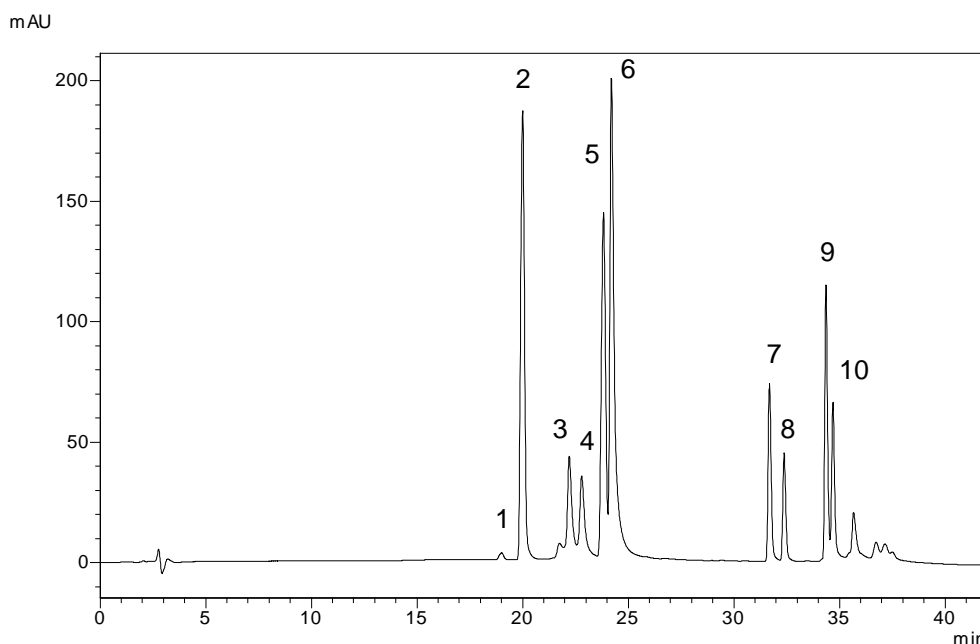


Figura 22 - Cromatogramas obtidos a partir da análise por HPLC-DAD, de uma solução mix na concentração de 10 mg L^{-1} , em 280 nm , para o eluente tampão acetato de amônio da fase móvel em $\text{pH } 4,30$ e proporção acetonitrila/metanol (3:1, v/v). Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.

A Figura 23 mostra a separação dos fármacos estudados, obtida no sistema HPLC-DAD após finalizar a otimização da separação cromatográfica.

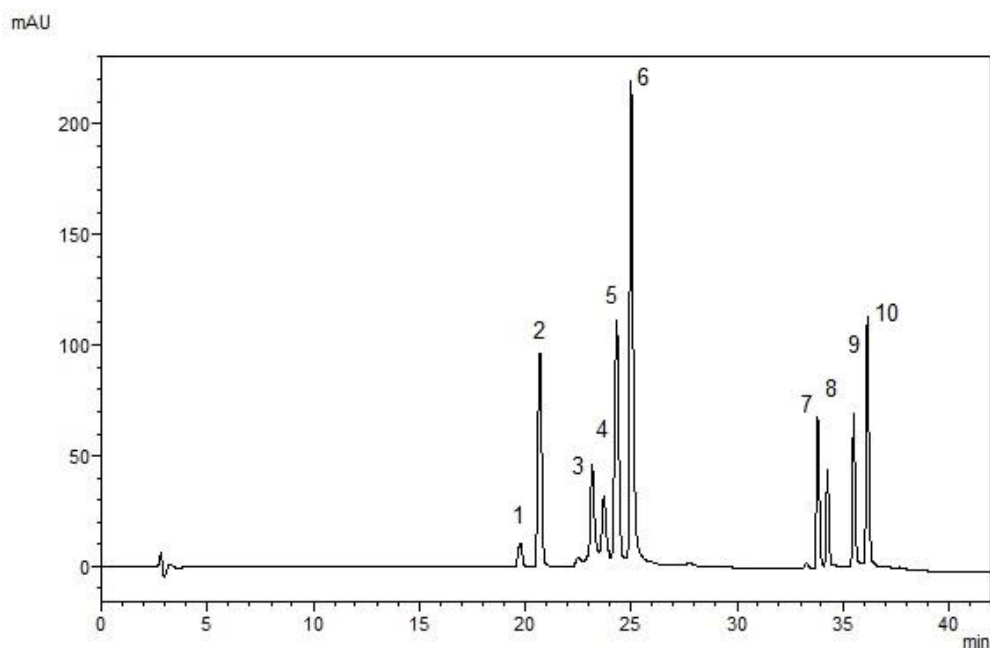


Figura 23 - Cromatograma obtido por HPLC-DAD, com as condições otimizadas de separação dos fármacos de diferentes classes terapêuticas, a partir da injeção de solução-padrão de 10 mg L⁻¹, com detecção a 280 nm. Picos: (1) cefalexina; (2) cafeína; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida e (10) diclofenaco de sódio.

A partir do cromatograma apresentado na Figura 23, é possível destacar que o método proposto apresentou uma importante evolução, comparado a outros métodos da literatura, uma vez que foi possível a completa separação cromatográfica dos fármacos de diferentes classes terapêuticas em uma única corrida cromatográfica.

Após otimização da separação cromatográfica dos analitos, foi realizada a otimização do comprimento de onda de detecção dos mesmos. Assim, na Figura 24 é mostrado, como exemplo, o espectro de absorção molecular para o padrão puro da enrofloxacina, cujo comprimento de onda de máxima absorção encontra-se em 278 nm. Nos Anexos 1 a 10 constam os espectros de absorção molecular para os demais compostos.

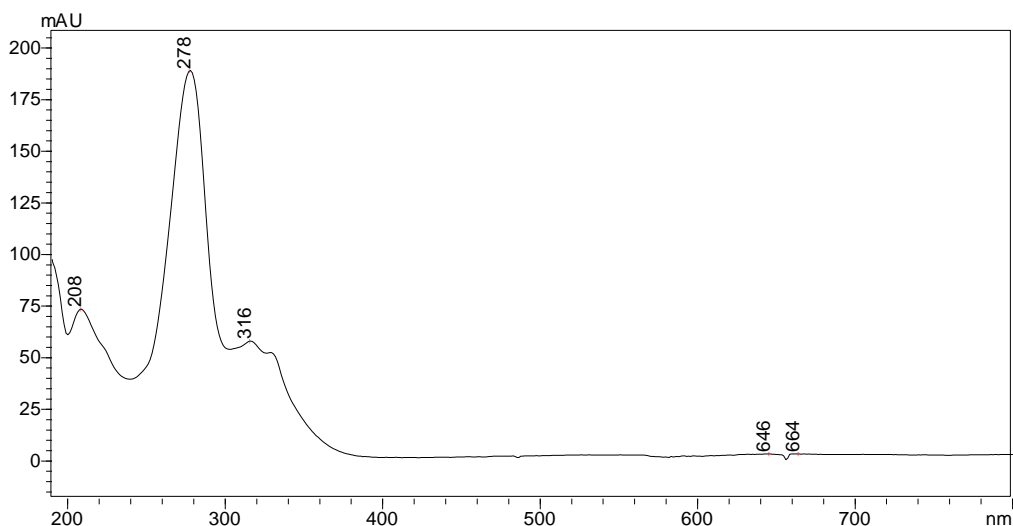


Figura 24 - Espectro UV-Vis obtido para o padrão da enrofloxacina (10 mg L^{-1})

5.2 Teste de desejabilidade das condições para extração dos fármacos por SPE

5.2.1 Planejamento fatorial fracionário

Na Figura 25, são mostrados os resultados obtidos para o planejamento fatorial fracionário, os efeitos dos fatores em respostas individuais (desejabilidade) e resposta global (desejabilidade global), para a avaliação preliminar dos parâmetros de extração dos resíduos de fármacos em água. Nessa mesma figura, é mostrada a relação de cada fator: solvente para condicionamento do cartucho (SPAC), volume de amostra (VAM), pH da amostra (pH), volume do solvente para eluição (VE), solvente para eluição (SE) e efeito *salting-out* (ESO), com as respostas individuais (áreas dos picos cromatográficos para cada analito) e a relação de cada fator (SPAC, VAM, pH, VE, SE, ESO) com a resposta global.

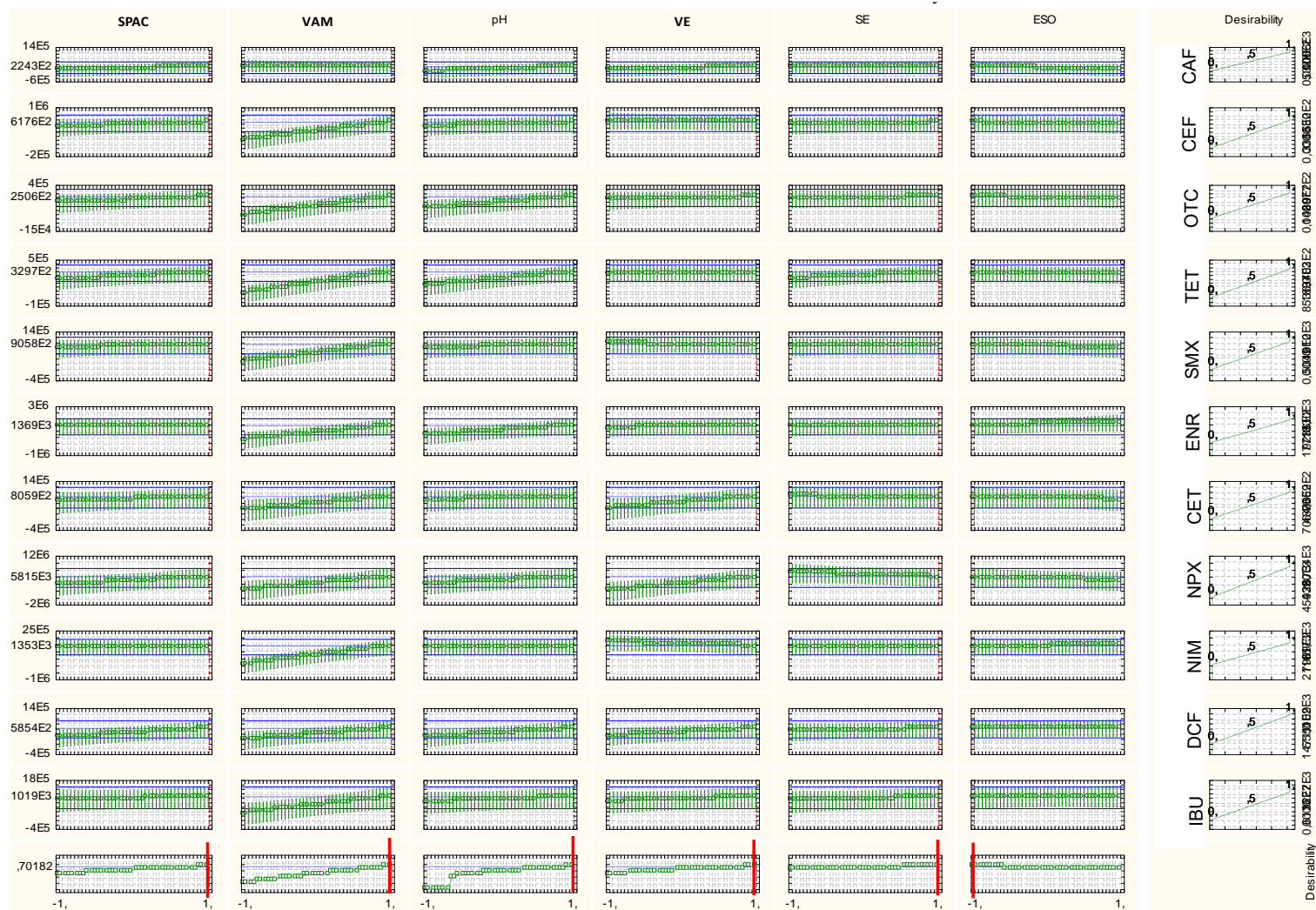


Figura 25 - Avaliação das respostas analíticas obtidas para aplicação da metodologia de Derringer e Suich, utilizando planejamento fatorial fracionário proposto para teste de desejabilidade das condições para extração dos resíduos de fármacos em água, usando SPE

* SPAC: solvente para condicionamento do cartucho; VAM: volume da amostra; pH: pH da amostra; VE: volume do solvente para eluição; SE: solvente para eluição; ESO: efeito *salting-out*.

A seleção dos fatores considerados significativos foi feita a partir da análise da resposta global (desejabilidade global). Esta é mostrada na última linha da Figura 25, onde as curvas indicam como as respostas variam com cada fator. Vale ressaltar que as linhas tracejadas verticais, na cor vermelha, sinalizam as condições de máxima desejabilidade para a resposta analítica (área dos picos cromatográficos).

Analisando o gráfico da primeira coluna e última linha verifica-se que a desejabilidade global em função de SPAC varia numa faixa razoável sem inclinações pronunciadas e observa-se a máxima desejabilidade para o nível (+1), ou seja, para utilização da mistura acetonitrila/água como solvente para acondicionamento do cartucho. Vale ressaltar que os mesmos solventes foram utilizados nos trabalhos de Gros et al. (2006) na determinação de resíduos de fármacos em amostras de águas residuais.

Um comportamento semelhante foi evidenciado para o gráfico da quarta coluna e última linha, cuja desejabilidade global em função de VE foi máxima para o nível (+1), ou seja, para utilização de 8 mL do solvente para eluição dos analitos do cartucho para SPE.

Por outro lado, o gráfico da desejabilidade global em função de SE praticamente não apresentou variações em sua curva entre os níveis mínimo (-1) e máximo (+1). Entretanto, a desejabilidade máxima foi indicada para próximo do nível máximo (+1), ou seja, para utilização de acetonitrila como o solvente para eluição dos analitos. O gráfico da desejabilidade global em função de ESO, também apresentou resultado semelhante e, praticamente, não apresentou variações em sua curva entre os níveis mínimo (-1) e máximo (+1). Entretanto, a desejabilidade máxima foi indicada para próximo do nível mínimo (-1), ou seja, para a não utilização do cloreto de sódio.

Observando os gráficos da última linha, 2ª e 3ª colunas, verifica-se que estes apresentaram curvas com inclinações mais pronunciadas. Essas inclinações fornecem uma ideia do aumento da desejabilidade global para o nível (+1), sendo máxima para um volume de amostra de 250 mL, e para a acidificação das amostras para pH 3,0.

Portanto, a partir da análise da Figura 25, foi possível identificar as condições que maximizam a desejabilidade global e, com base nas inclinações

das curvas delimitadas entre os níveis mínimo (-1) e máximo (+1), os fatores considerados significativos pelo planejamento fatorial fracionário foram:

- Solvente usado para acondicionar o cartucho;
- Volume da amostra;
- pH da amostra;
- Volume do solvente para eluição.

Segundo Barros et al. (2010), um fator é considerado significativo quando o mesmo apresenta curva com inclinação pronunciada. Pelo exposto na Figura 25, o solvente usado para acondicionar o cartucho, o volume e o pH da amostra e o volume do solvente para eluição foram considerados significativos, pois os mesmos apresentaram curvas acentuadas quando comparadas às curvas dos demais fatores.

Para Caldas et al., (2011), um menor volume do solvente extrator implica alto fator de enriquecimento. Por outro lado, um menor volume de solvente extrator pode acarretar também menores recuperações dos analitos, durante o processo de extração, o que justifica a desejabilidade em utilizar o maior volume de solvente extrator em nossos testes preliminares.

Adicionalmente, foram realizados testes para avaliar os solventes de eluição, bem como o seu volume. Para isso, amostras preparadas em água e acidificadas com ácido clorídrico, e dois solventes de eluição (metanol e acetonitrila; volumes de eluição de 2 mL e 8 mL), foram usados. Esses testes, baseados nos valores de recuperação, mostraram que os solventes polares são mais adequados que os menos polares para a extração de fármacos de diferentes classes terapêuticas em água e, entre o metanol e a acetonitrila, o metanol apresentou melhor seletividade. Contudo, as recuperações da nimesulida e do diclofenaco ficaram acima de 120% (o que poderia indicar um possível efeito de matriz), e assim, o solvente de eluição estabelecido foi a acetonitrila, com a recuperação de todos os compostos ficando entre 70 e 120%. Testes adicionais mostraram que um aumento no volume do solvente para eluição, também resultou em um aumento dos valores de recuperação. Logo, o volume estabelecido para a eluição dos resíduos de fármacos dos cartuchos para SPE foi de 8 mL.

O valor do pH pode alterar a forma dos fármacos na solução aquosa e, conseqüentemente, afetar a eficiência da extração dos mesmos (Madikizela; Lawrence Mzukisi; Chimuka, 2017). Diante disso, diferentes valores de pH foram testados, no sentido de avaliar a influência dessa variável na recuperação dos analitos durante o procedimento de extração. Para determinar o domínio experimental foram considerados os valores de pK_a dos fármacos, como mostrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores de pK_a para os fármacos estudados

Substância	Classe terapêutica	pK_a
Nimesulida	Anti-inflamatório	6,5
Cetoprofeno	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,50
Diclofenaco de sódio	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,10 – 4,50
Naproxeno	Analgésico (Anti-inflamatório)	4,10 – 4,20
Cafeína	Estimulante	8,30
Cloridrato de Tetraciclina	Antibiótico	3,32; 7,78 e 9,58
Cloridrato de oxitetraciclina	Antibiótico	3,57; 7,49 e 9,88
Cloridrato de Sulfametoxazol	Antibiótico	1,8; 5,6 – 6,0
Enrofloxacina	Antibiótico	6,0; 8,8

Bittencourt et al, 2016.

De acordo com os valores de pK_a dos fármacos, foi necessário o ajuste do pH da solução aquosa utilizada nos testes, contendo a mistura dos fármacos, para um valor que evitasse o equilíbrio entre as formas iônica e molecular dos analitos ($pH = pK_a$) e que mantivesse as moléculas na forma não ionizada, favorecendo a transferência destas para a fase orgânica. Portanto, observou-se que o cartucho Oasis HLB proporcionou melhores resultados para a maioria dos compostos, quando a amostra foi acidificada. Esse sorvente, com a combinação

do polímero hidrofílico-lipofílico, pode extrair analitos ácidos, neutros e básicos em uma ampla faixa de pH, incluindo pH neutro (Alatawi et al., 2023).

A Figura 25 mostra que a desejabilidade global em função de pH variou numa faixa que apresenta curvas com inclinações mais pronunciadas. Essas inclinações forneceram uma ideia do aumento da desejabilidade global para o nível (+1), sendo máxima para acidificação no pH 3,0. A indicação de menores valores de pH para extração dos fármacos está em conformidade com os valores de pK_a de cada analito (Tabela 12). Semreen, et al. (2019) obtiveram altos valores de recuperação de sulfametoxazol em amostras de água de esgoto, quando o pH da amostra foi ajustado para 3,0, assim como observado em trabalhos de Li et al., (2008).

A influência da força iônica na eficiência da extração foi estabelecida a partir da avaliação do efeito *salting-out*, com adição de cloreto de sódio. Foram realizadas extrações sem adição de NaCl e com adição de 4 % de NaCl. O gráfico da desejabilidade global em função de ESO praticamente não apresentou variações em sua curva entre os níveis mínimo (-1) e máximo (+1). Entretanto, a desejabilidade máxima foi indicada para próximo do nível mínimo (-1), ou seja, para a não utilização do cloreto de sódio.

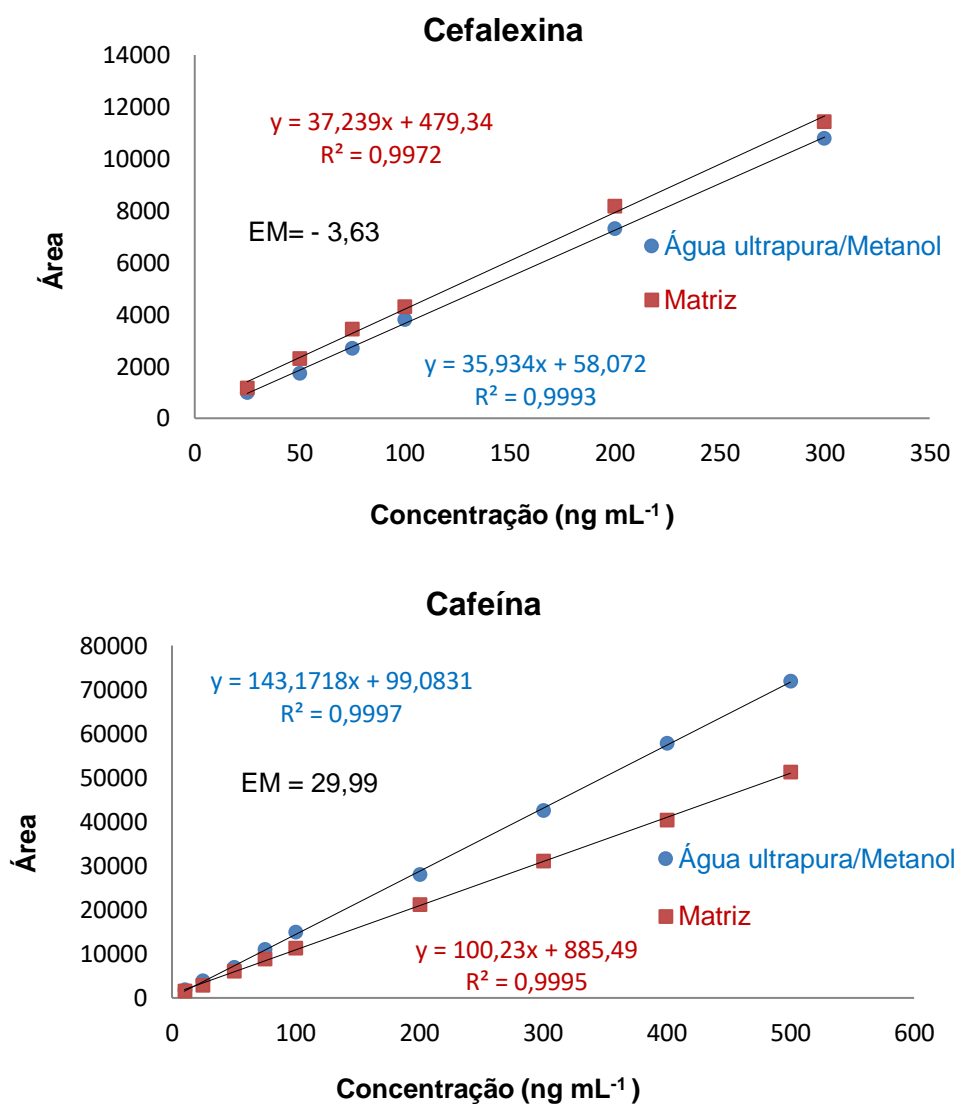
Diante disso, as condições estabelecidas para a extração dos fármacos são as apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13 - Fatores e níveis estabelecidos a partir do planejamento fatorial fracionário

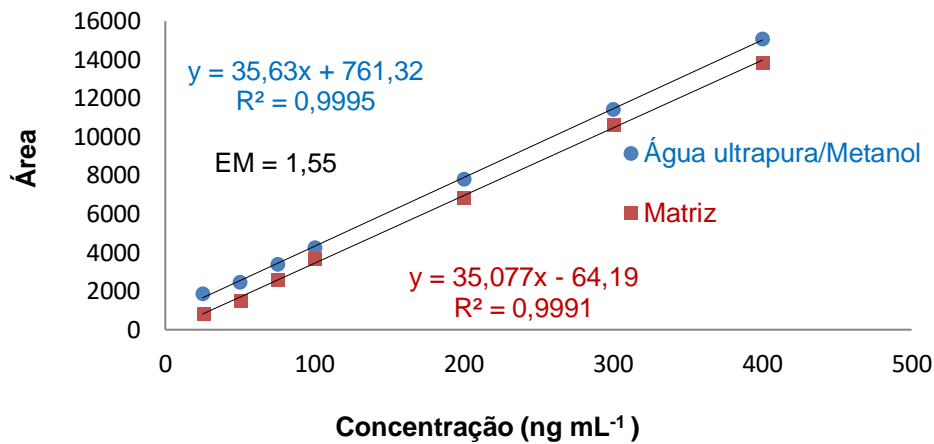
Fatores	Condições estabelecidas
Solvente para condicionar – SAC	Acetonitrila/Água (1:1 V, V)
Volume da amostra – VAM	250 mL
pH	3,0
Volume do Solvente para eluir – VE	8,0 mL
Solvente para eluir – SE	Acetonitrila
Efeito <i>Salting Out</i> – ESO	0%

5.3 Efeito de matriz

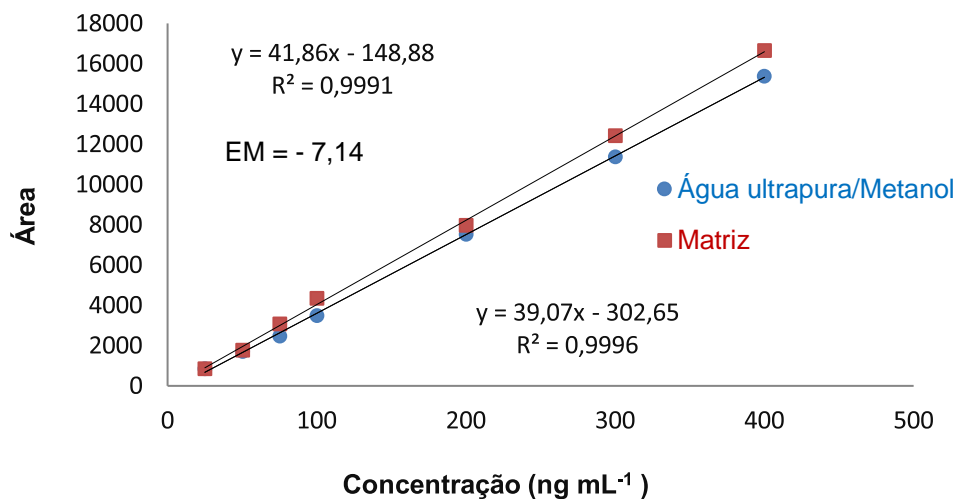
De acordo com a metodologia utilizada foram construídas curvas analíticas com os padrões diluídos em água ultrapura/metanol e em água residual (matriz). A Figura 26 mostra as curvas analíticas construídas no solvente e na matriz, com os seus respectivos coeficientes de determinação (R^2) e equações das retas na matriz, juntamente com os valores numéricos para o Efeito Matriz (EM).



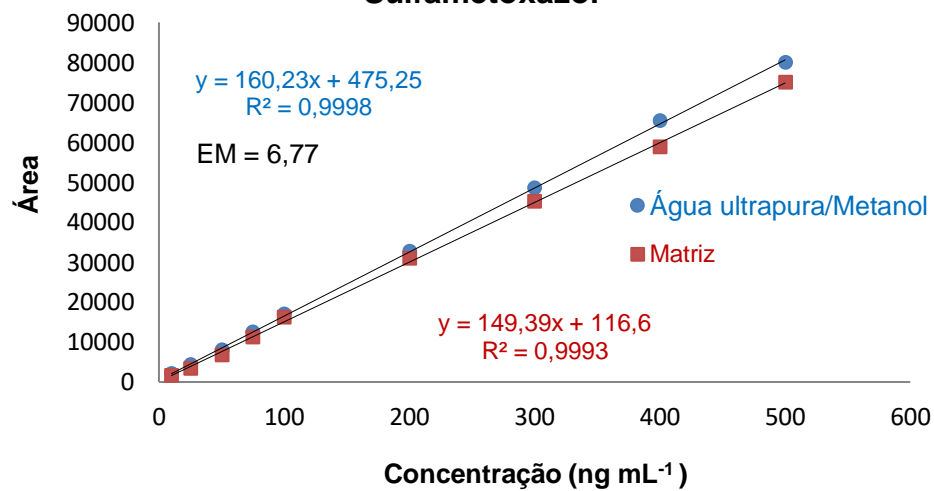
Oxitetraciclina

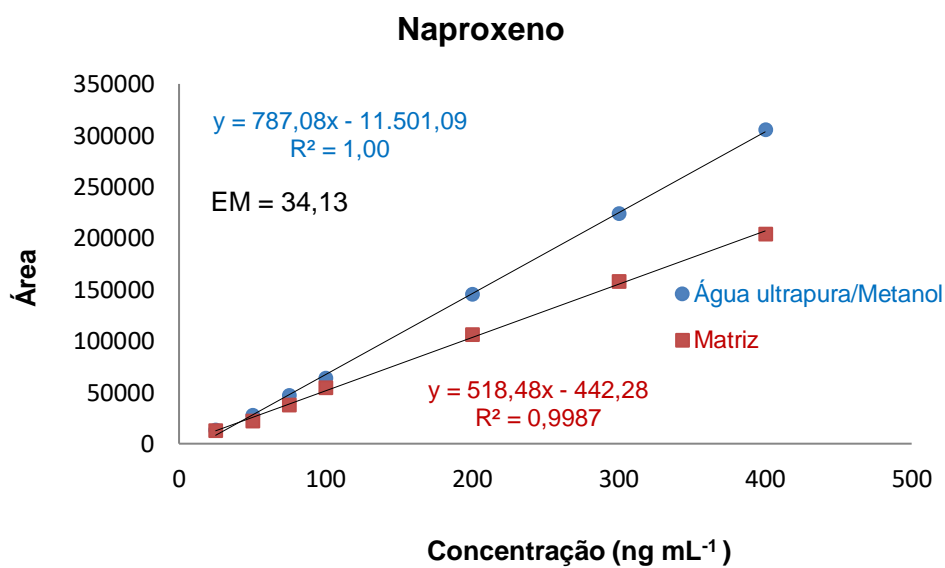
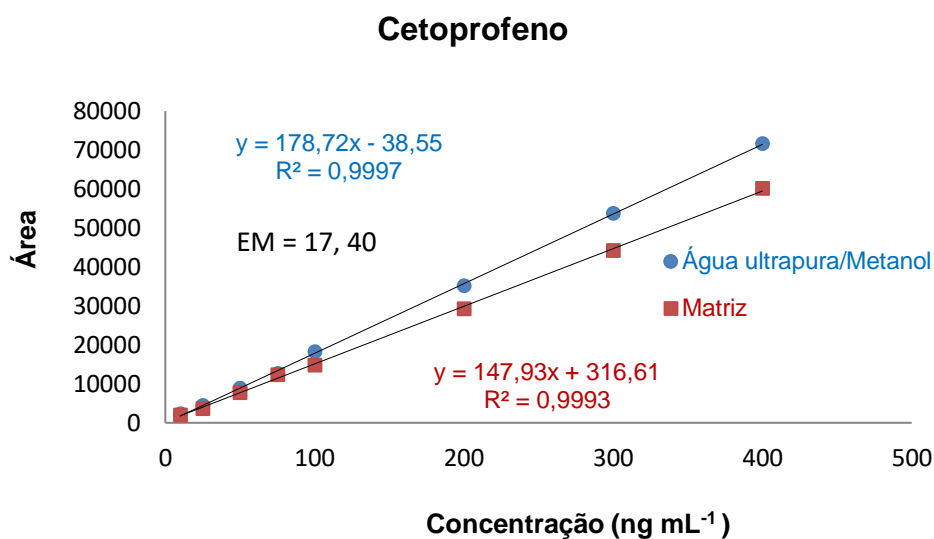
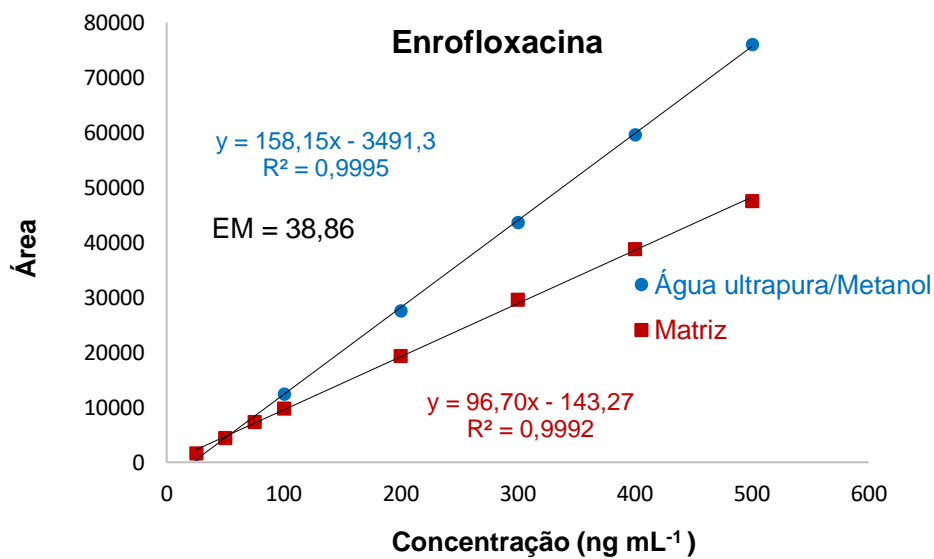


Tetraciclina



Sulfametoxazol





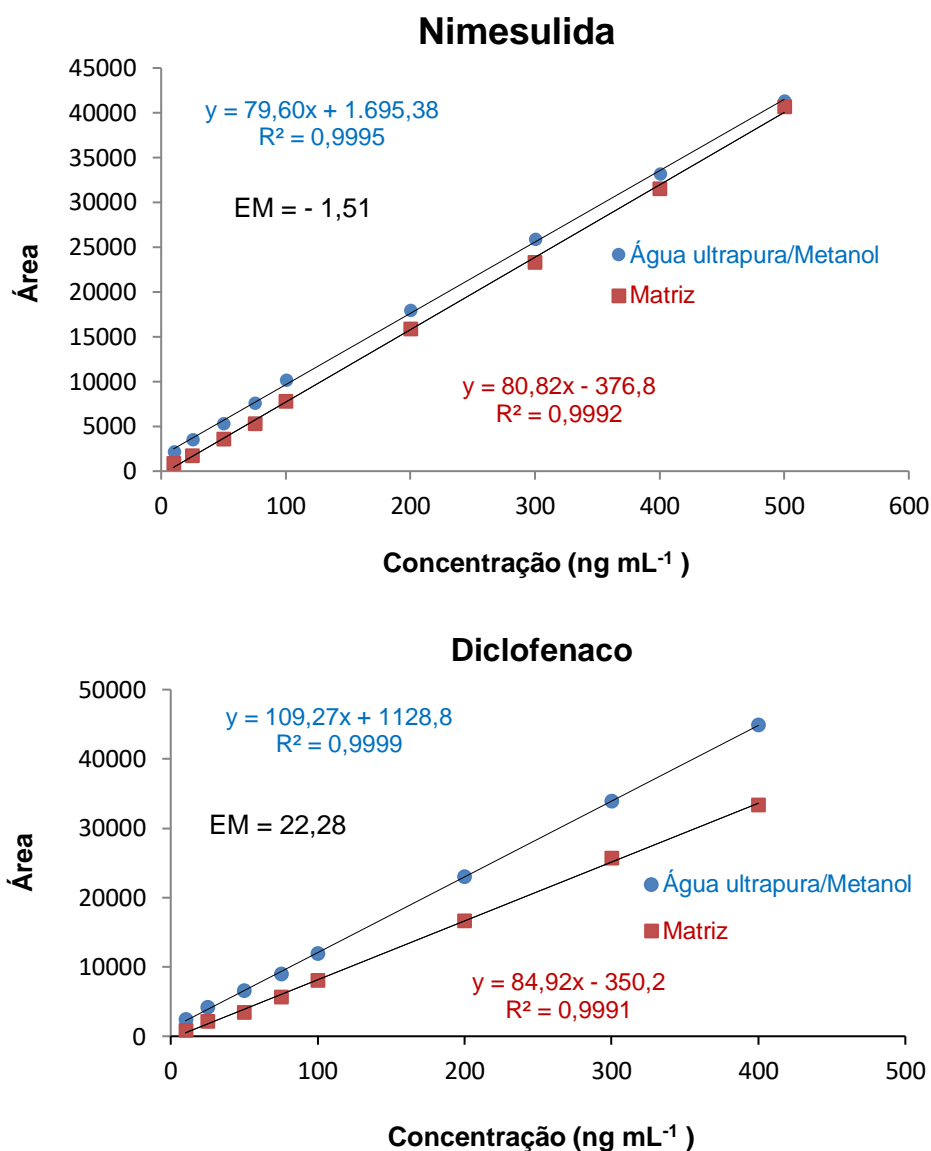


Figura 26 - Curvas analíticas em água ultrapura/metanol e na matriz, com os seus respectivos coeficientes de determinação, equações das retas e valores numéricos para o Efeito Matriz (EM)

O efeito matriz foi avaliado pela comparação entre as curvas analíticas construídas utilizando o solvente e a matriz para diluição dos analitos, ambas utilizando o método de padronização externa. De acordo com a Figura 26, observa-se que os valores dos coeficientes de determinação (R^2) obtidos em todas as curvas analíticas atenderam à RDC 166/17 em que o R^2 deve ser maior que 0,99, mostrando a boa linearidade dos dados (INMETRO, 2017).

Os compostos que apresentaram efeito matriz maior que $\pm 20\%$ foram diclofenaco (supressão de sinal em 22,28%), cafeína (supressão de sinal em

29,99%), naproxeno (supressão de sinal de 34,13%) e enrofloxacin (supressão de sinal de 38,86%). Logo, o efeito matriz foi considerado médio para os quatro fármacos citados. Os demais compostos apresentaram efeito matriz $<\pm 20\%$ como a tetraciclina (-7,14), cefalexina (-3,63), nimesulida (- 1,51), oxitetraciclina (1,55), sulfametoxazol (6,77) e cetoprofeno (17,40). De acordo com a literatura o efeito de matriz não é considerado significativo na faixa de -20% a 20% (Economou et al., 2009). Contudo, optou-se por levar em consideração o efeito de matriz para a quantificação de todos os analitos.

A matriz exerceu maior influência no sinal analítico no fármaco enrofloxacin e menor influência na oxitetraciclina. Porém, considerou-se necessário construir as curvas de calibração diretamente na matriz, na determinação desses compostos em amostras ambientais, visto a redução ou aumento da intensidade do sinal do analito quando os fármacos são diluídos com a matriz em estudo.

5.4 Validação do método

5.4.1 Seletividade

A seletividade de um método analítico é um importante parâmetro a ser avaliado, para garantir que a quantificação das espécies de interesse não seja afetada pela presença de interferentes (ANVISA, 2017).

A seletividade foi avaliada comparando-se um extrato da matriz, isenta das substâncias de interesse, com um extrato da matriz fortificada. A Figura 27 mostra o cromatograma do extrato da amostra de água sem fortificação, em 280 nm, enquanto a Figura 28 mostra o cromatograma do extrato da amostra de água fortificada ao nível de 300 ng mL^{-1} , nesse mesmo comprimento de onda. Nele, é possível observar todas as moléculas. Os demais cromatogramas, para esta mesma amostra, em seus respectivos comprimentos de ondas são mostrados nos Anexos 11 a 19.

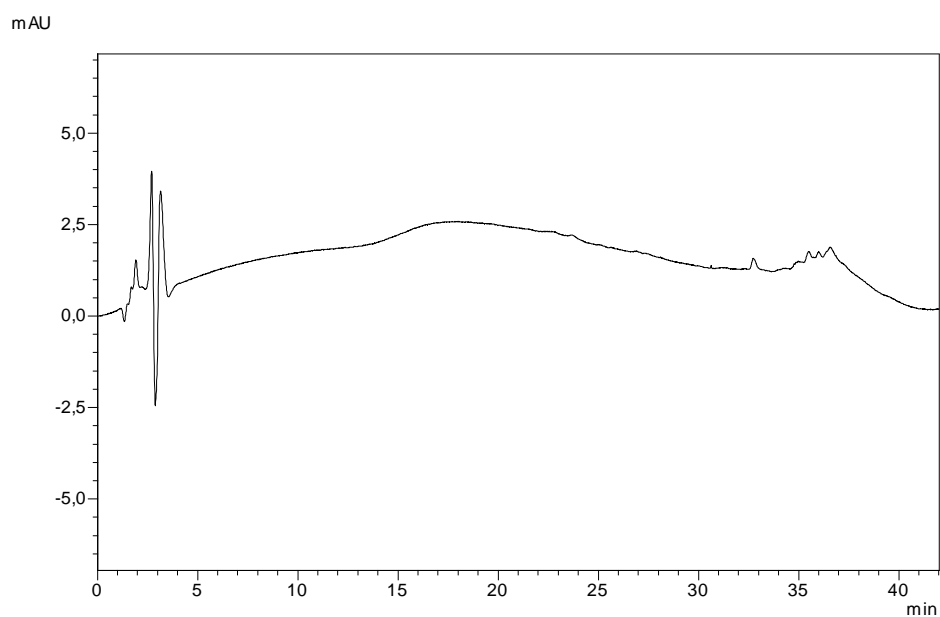


Figura 27 - Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE-HPLC-DAD, com detecção em 280 nm

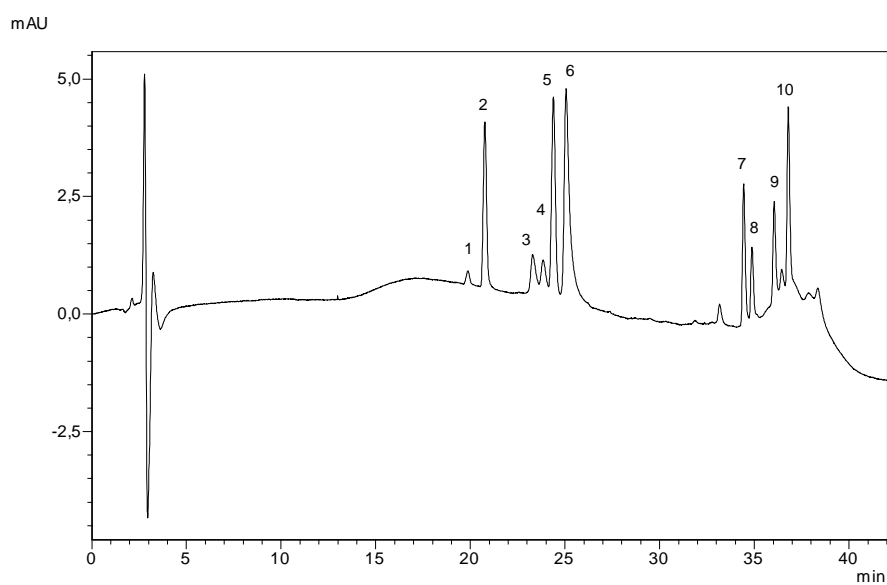
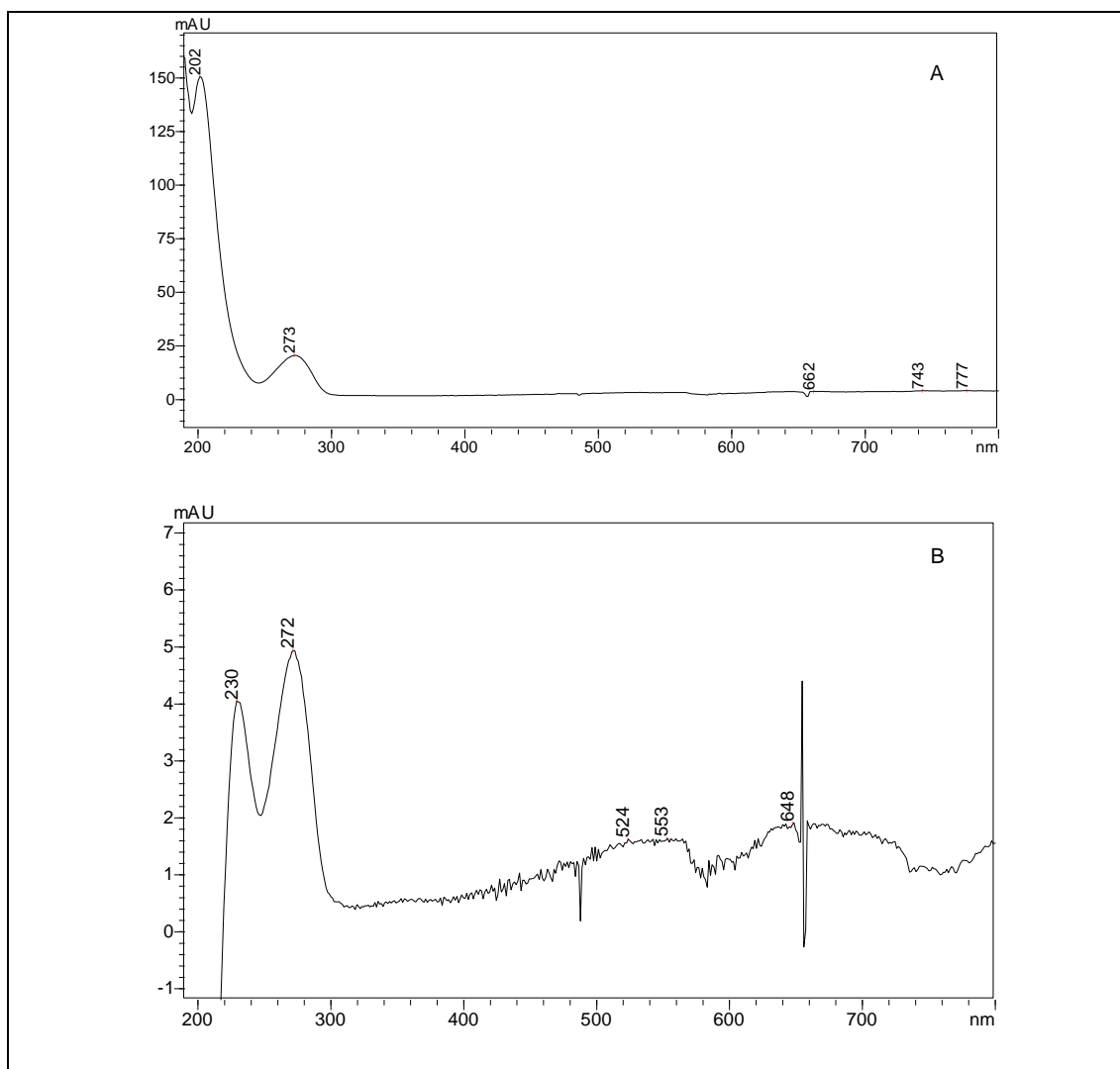


Figura 28 - Cromatograma obtido por SPE-HPLC-DAD de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL^{-1} , com detecção em 280 nm. Picos: (1) cafeína; (2) cefalexina; (3) oxitetraciclina; (4) tetraciclina; (5) sulfametoxazol; (6) enrofloxacina; (7) cetoprofeno; (8) naproxeno; (9) nimesulida; (10) diclofenaco de sódio

Espectros de absorção no UV-Visível foram obtidos para os padrões puros e comparados com os espectros obtidos da matriz fortificada com os padrões e com espectros para amostra.

Como exemplo, a Figura 29 apresenta os espectros de absorção molecular relativos aos picos cromatográficos, obtidos a partir do padrão puro da cafeína (A), da matriz fortificada com os padrões (B), e da matriz isenta do analito (C). Observa-se a similaridade entre os espectros das Figuras 29A e 29B, e a absorção máxima próxima de 273 nm para cafeína, o que indica que o pico cromatográfico referente à cafeína não sofre a interferência de outro componente da matriz.



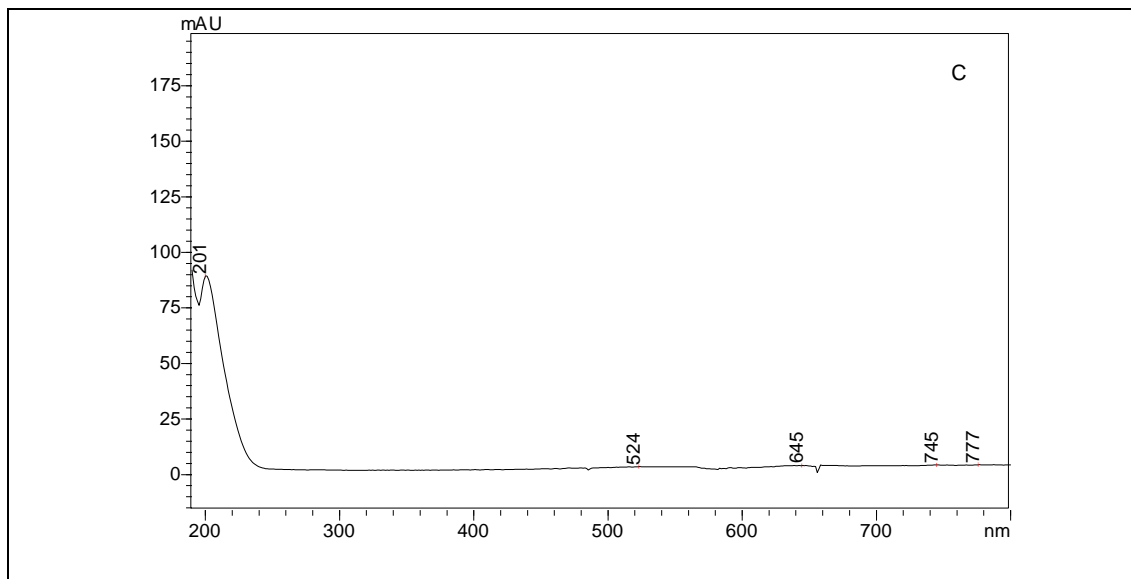
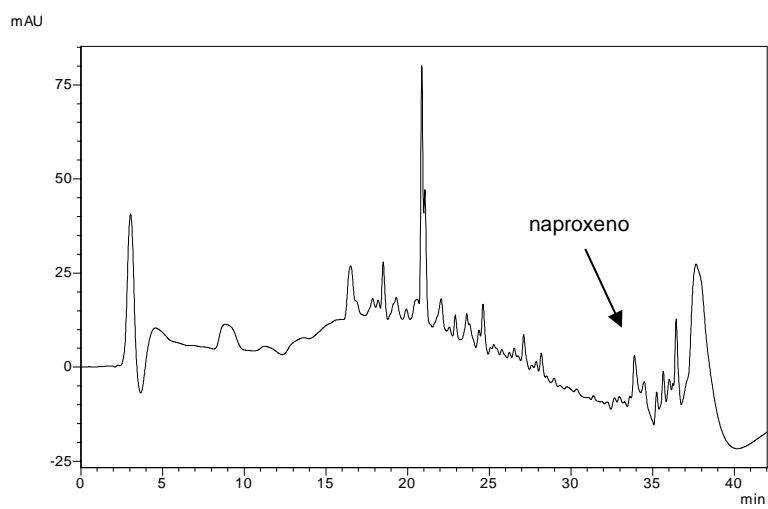
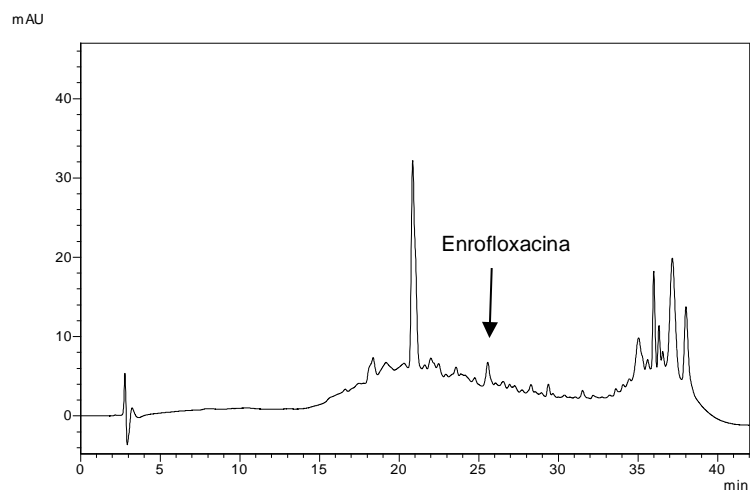
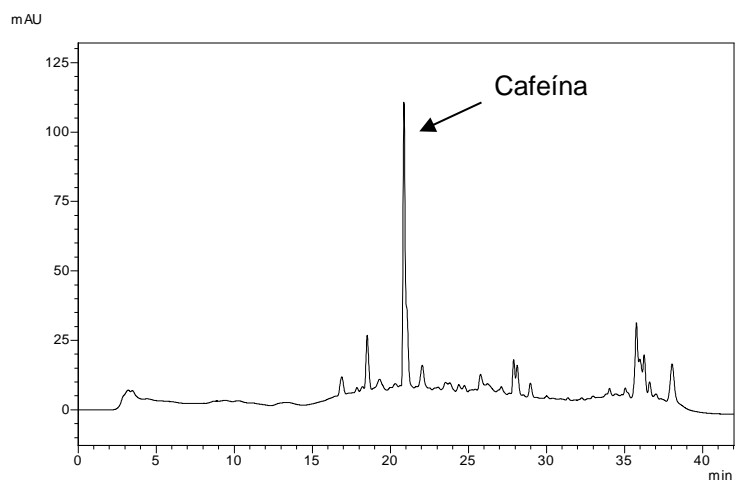


Figura 29 - Espectros no UV-vis, sendo: (A) espectro correspondente ao pico cromatográfico da cafeína em padrão puro; (B) espectro correspondente ao pico cromatográfico da cafeína em extrato de matriz fortificada com os padrões e (C) espectro correspondente à região do pico cromatográfico da cafeína em extrato da matriz isenta do analito

Resultados semelhantes foram obtidos para os demais analitos, cujos espectros estão apresentados no Anexo de 1 a 9.

Além disso, como exemplo, na Figura 30 abaixo são representados os picos cromatográficos dos fármacos presentes em uma das amostras coletadas, monitorados, respectivamente, nos comprimentos de onda selecionados para cada um deles.



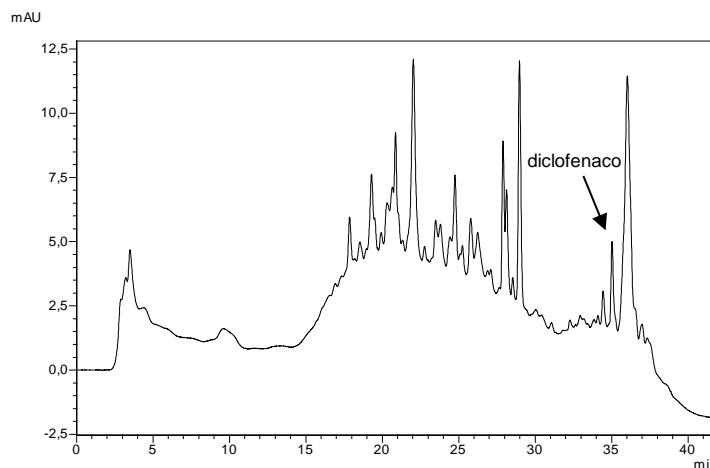


Figura 30 - Cromatograma de um extrato da amostra residual obtido por SPE-HPLC-DAD com detecção da cafeína (273 nm), enrofloxacina (276 nm), naproxeno (226 nm) e diclofenaco de sódio (280 nm)

5.4.2 Linearidade

A linearidade corresponde à capacidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame, dentro de uma determinada faixa de aplicação (Ribani *et al.*, 2004; Neto *et al.*, 2002).

Para calcular os coeficientes de regressão (a e b) e também o coeficiente de determinação (R^2) foi utilizado o método matemático de regressão linear. Os resultados obtidos para cada curva analítica estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Equações de regressão linear para as curvas analíticas construídas na matriz, coeficientes de determinação (R^2) e faixas de trabalho para cada fármaco, para o método de determinação empregado

Compostos	Equação de Regressão Linear	R^2	Faixa de trabalho (ng mL⁻¹)
Cefalexina	$y = 37,239x + 479,34$	0,9972	0,106 – 1,27
Cafeína	$y = 100,23x + 885,49$	0,9995	0,040 – 1,74
Oxitetraciclina	$y = 35,077x - 64,19$	0,9991	0,109 – 1,75
Tetraciclina	$y = 41,86x - 148,88$	0,9991	0,096 – 1,53
Sulfametoxazol	$y = 149,39x + 116,6$	0,9993	0,047 – 2,36
Enrofloxacina	$y = 96,70x - 143,27$	0,9992	0,056 – 1,12
Cetoprofeno	$y = 147,93x + 316,61$	0,9993	0,048 – 1,91
Naproxeno	$y = 518,48x - 442,28$	0,9987	0,103 – 1,65
Nimesulida	$y = 80,82x - 376,80$	0,9992	0,040 – 1,80
Diclofenaco de sódio	$y = 84,92x - 350,20$	0,9991	0,040 – 1,57

Todos os coeficientes de determinação obtidos foram superiores a 0,999, confirmando a boa linearidade do método proposto, de acordo com as normas de validação de métodos estabelecidas pela ANVISA e o INMETRO (ANVISA, 2017; INMETRO, 2017)

5.4.3 Precisão

A precisão representa a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões sob condições definidas (Ribani et al., 2004).

A ANVISA sugere que a repetitividade seja verificada a partir de um mínimo de nove determinações cobrindo o limite especificado do procedimento (ex.: três níveis, três repetições cada um), ou a partir de um mínimo de seis determinações a uma concentração similar ao valor esperado (ANVISA, 2017).

A precisão do método foi determinada sob as condições de repetitividade (precisão intradia: triplicatas em três níveis de concentração, injetadas em um mesmo dia) e sob condições de precisão intermediária (precisão interdia: triplicatas em três níveis de concentração, injetadas em 3 dias diferentes sendo, portanto, considerados um total de nove injeções para cada nível de concentração). Os resultados obtidos para o estudo da precisão intradia e interdia estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Estudo da precisão intradia e interdia para a extração dos resíduos de fármacos em água

Fármacos	Nível de concentração (ng mL ⁻¹)	Coeficientes de variação (%)	
		Precisão interdia	Precisão Intradia
Cefalexina	25	10,9	13,6
	100	1,91	3,07
	300	0,38	0,75
Cafeína	25	0,36	0,91
	100	2,62	0,48
	300	1,52	0,32
Oxitetraciclina	25	9,89	7,55
	100	3,76	2,72
	300	5,18	3,37
Tetraciclina	25	0,51	4,62
	100	3,58	3,70
	300	0,54	2,12
Sulfametoxazol	25	4,13	3,19
	100	0,35	0,36
	300	6,65	0,79
Enrofloxacina	25	1,28	1,55
	100	6,30	2,55
	300	0,38	0,71
Cetoprofeno	25	1,62	3,60
	100	3,15	0,75
	300	0,27	0,96
Naproxeno	25	2,46	8,18
	100	1,37	1,64
	300	4,31	0,53
Nimesulida	25	2,29	2,63
	100	0,52	1,62
	300	3,10	0,41
Diclofenaco de sódio	25	1,03	1,27
	100	0,69	0,72
	300	0,82	0,49

Analisando a Tabela 15 verifica-se que o método proposto apresentou resultados precisos uma vez que foram obtidos valores máximos de coeficientes de variação de 10,9% e 13,6% (ambos para a cefalexina), para a precisão interdía e para a intradía, respectivamente. De acordo com os resultados apresentados o método foi avaliado como preciso pois, para métodos de análises de compostos em quantidades traço e ultratraço, são aceitos CV de até 20% (Ribani *et al.*, 2004).

5.4.4 Limites de Detecção e Limites de Quantificação

A Tabela 16 apresenta os valores de LD e LQ estimados a partir dos parâmetros das curvas analíticas construídas no extrato da matriz e seus respectivos valores em relação ao fator de enriquecimento de cada analito.

Tabela 16 - Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ), instrumentais e do método

Fármacos	Instrumental (ng mL ⁻¹)		No método* (ng mL ⁻¹)	
	LD	LQ	LD _e	LQ _e
Cefalexina	12,4	41,5	0,05	0,18
Cafeína	6,53	21,8	0,02	0,08
Oxitetraciclina	8,63	28,7	0,04	0,13
Tetraciclina	8,68	28,9	0,03	0,11
Sulfametoxazol	7,57	25,2	0,04	0,12
Enrofloxacina	9,30	31,0	0,04	0,13
Cetoprofeno	6,48	21,6	0,03	0,10
Naproxeno	10,1	33,8	0,04	0,14
Nimesulida	8,04	26,8	0,03	0,10
Diclofenaco de sódio	7,37	24,6	0,03	0,10

* LD_{matriz} = LD_{extrato}/fator de enriquecimento

Os valores de LD e LQ instrumental variaram entre 6,48 e 12,4 ng mL⁻¹ e entre 21,6 e 41,5 ng mL⁻¹, para o cetoprofeno e a cefalexina, respectivamente. No estudo realizado por Madureira *et al.*, (2010), o sulfametoxazol foi extraído de amostras de águas superficiais de estuário por Extração em Fase Sólida - SPE obtendo limites de detecção e quantificação de 10,8 ng mL⁻¹ e 35,00 ng mL⁻¹, respectivamente. Pode-se constatar que foi possível atingir limites menores no presente estudo, para o mesmo analito (LD = 7,57 ng mL⁻¹; LQ = 25,2 ng mL⁻¹).

De acordo com Figueiredo (2014), os valores de LD e LQ para a cafeína foram 11,9 e 40,0 ng mL⁻¹, respectivamente, para análises em amostras de água para abastecimento público, sendo possível atingir limites inferiores no presente estudo (LD = 6,53 ng mL⁻¹; LQ = 21,8 ng mL⁻¹). Em outro trabalho, Patyra *et al.*, (2015) utilizaram também HPLC-DAD para determinação, em amostra de água potável, de oxitetraciclina, tetraciclina e enrofloxacina, onde obtiveram limites de detecção de 3,5; 4,3 e 6,2 ng mL⁻¹, respectivamente, enquanto os limites de quantificação foram 4,4; 6,3 e 7,8 ng mL⁻¹, respectivamente.

Tendo em vista o método empregado envolver uma etapa de pré-concentração das amostras, os valores de LD e LQ do método, ou seja, após considerar os fatores de enriquecimento, variaram entre 0,02 e 0,05 ng mL⁻¹ e entre 0,08 e 0,18 ng mL⁻¹, respectivamente. A obtenção destes parâmetros, na matriz, é de extrema importância para avaliar as concentrações de resíduos de contaminantes em amostras ambientais, uma vez que mostra as concentrações mínimas possíveis de serem utilizadas para identificar e quantificar os respectivos analitos *in situ* utilizando o método analítico proposto.

5.4.5 Exatidão

A exatidão do método desenvolvido foi avaliada por meio de ensaios de recuperação, em uma amostra de água, em três níveis de fortificação para os fármacos: 25, 100 e 300 ng mL⁻¹. A Tabela 17 mostra os resultados obtidos nos

ensaios de recuperação, bem como os valores dos fatores de enriquecimento dos analitos após o procedimento de extração e pré-concentração.

Tabela 17 - Resultados das recuperações obtidas e do fator de enriquecimento (FE)

Fármaco (faixa de trabalho)	Nível de concentração (ng mL ⁻¹)	Recuperação (%)	FE
Cefalexina (25 - 300 µg L ⁻¹)	25	114,5	236
	100	104,1	
	300	92,2	
Cafeína (10 – 500 µg L ⁻¹)	25	99,9	288
	100	98,1	
	300	107,9	
Oxitetraciclina (25 – 400 µg L ⁻¹)	25	84,9	229
	100	89,3	
	300	78,6	
Tetraciclina (25 – 400 µg L ⁻¹)	25	111,3	261
	100	87,9	
	300	98,5	
Sulfametoxazol (10 a 500 µg L ⁻¹)	25	106,0	212
	100	70,7	
	300	80,7	
Enrofloxacina (25 – 500 µg L ⁻¹)	25	109,8	246
	100	108,2	
	300	79,2	
Cetoprofeno (10 – 400 µg L ⁻¹)	25	103,3	209
	100	106,9	
	300	71,5	
Naproxeno (25 – 400 µg L ⁻¹)	25	95,9	243
	100	113,9	
	300	84,9	
Nimesulida (10 – 500 µg L ⁻¹)	25	97,0	277
	100	114,8	
	300	117,9	
Diclofenaco de sódio (10 – 400 µg L ⁻¹)	25	103,5	255
	100	84,4	
	300	107,5	

Os resultados experimentais demonstraram que a recuperação variou de 70,7% para sulfametoxazol (25 ng mL^{-1}) até 117,9% para a nimesulida (300 ng mL^{-1}) conforme mostra a Tabela 15, estando dentro dos limites recomendados pela literatura, os quais estabelece que a recuperação dos analitos pode variar de 70 a 120%, para a análise de amostras complexas (ANVISA, 2017).

5.5 Análise das amostras de águas residuais

Após a etapa de validação, o método foi aplicado na determinação de resíduos dos fármacos em amostras reais de águas residuais, coletadas nas cidades de Salvador e Porto Seguro (ambas no estado da Bahia).

De acordo com a Tabela 18, pode-se observar que o *pool* das amostras coletadas em Porto Seguro (PS) apresentou resíduos de todos os fármacos analisados, com concentrações que variaram de 0,39 a $451,7 \text{ ng mL}^{-1}$ (nimesulida e cafeína, respectivamente). Outra observação importante é em relação aos resíduos de cafeína, os quais foram encontrados em todas as amostras analisadas, em concentrações que variaram desde $0,65 \text{ ng mL}^{-1}$ (amostra coletada na praia da Paciência no Rio Vermelho (P02)), até cerca de $451,7 \text{ ng mL}^{-1}$ (*pool* das amostras coletadas em Porto Seguro (PS)). Os demais resíduos de fármacos estiveram presentes em diferentes amostras analisadas, conforme relatado a seguir.

De acordo com a Tabela 18, pode-se observar que os fármacos quantificados com maior frequência nas amostras analisadas foram o estimulante cafeína (onze amostras), o antibiótico enrofloxacina (oito amostras) e o anti-inflamatório diclofenaco (sete amostras).

Analisando ainda de uma forma geral todos os fármacos, as moléculas que apresentaram as maiores concentrações na totalidade foram cafeína (até $451,7 \text{ ng mL}^{-1}$), diclofenaco (até $6,82 \text{ ng mL}^{-1}$), enrofloxacina (até $50,4 \text{ ng mL}^{-1}$) e oxitetraciclina (até $24,8 \text{ ng mL}^{-1}$).

Globalmente, a cafeína (substância psicoativa mais consumida), é legalmente disponível para consumo e vendida principalmente entre alimentos e

bebidas. O Brasil é o maior produtor e exportador de café no mercado mundial, e o café é a principal fonte de consumo diário de cafeína (Vizentin et al., 2024).

A enrofloxacinina é um dos medicamentos amplamente utilizados na medicina veterinária, inclusive durante anestesia, seja em pacientes saudáveis ou em condições críticas (Gomide et al., 2020). As águas residuais domésticas têm sido alvo da presença de contaminantes emergentes, como anti-inflamatório, dos quais o diclofenaco é um dos mais frequentemente detectados (Santos et al., 2021).

Tabela 18 - Resultados das concentrações de resíduos de fármacos identificados em amostras de águas residuais

Fármacos ¹	Amostras ²										
	Concentração (ng mL ⁻¹)									P05-2 ³	P06-2 ³
	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	PS			
CEF	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	4,27	3,95	<0,05	<0,05
CAF	1,40	0,65	1,07	2,81	16,34	31,10	28,39	451,7	42,44	17,5	15,61
OTC	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	2,18	3,75	<0,04	24,8	5,20	9,88	1,04
TET	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	1,00	0,59	0,19	3,53	<0,03	<0,03	<0,03
SMX	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	0,28	<0,04	0,46	7,90	1,22	0,64	0,14
ENR	<0,04	0,36	0,13	2,34	2,28	0,75	0,21	50,4	<0,04	0,17	<0,04
CET	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	0,11	<0,03	1,50	3,62	<0,03	<0,03	<0,03
NPX	<0,14	0,33	<0,14	<0,14	0,36	<0,14	<0,14	8,28	1,23	0,62	<0,14
NIM	<0,03	<0,03	<0,03	7,38	<0,03	<0,03	<0,03	0,39	<0,03	<0,03	<0,03
DCF	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	5,06	1,37	0,69	41,7	6,82	6,65	3,56

¹ CEF = cefalexina; CAF = cafeína; OTC = oxitetraciclina; TET = tetraciclina; SMX = sulfametoxazol; ENR = enrofloxacina; CET = cetoprofeno; NPX = naproxeno; NIN = nimesulida; DCF = diclofenaco

² P01= praia da Barra; P02 = praia da Paciência; P03 = praia no Largo da Mariquita; P04 = praia do Costa Azul; P05 = praia da Boca do Rio; P06 = praia de Piatã; P07 = praia de Itapuã; PS = Pool de amostras coletadas em Porto Seguro-BA

³ P05-2 = praia da Boca do Rio; P06-2 = praia de Piatã; P07-2 = praia de Itapuã (amostras coletadas na segunda campanha)

Tomando-se as amostras de Salvador de uma forma geral, observa-se, na Figura 31, que as amostras que apresentaram as maiores concentrações totais de fármacos foram as P05 (27,61 ng mL⁻¹), P06 (37,56 ng mL⁻¹), P07 (31,44 ng mL⁻¹), P05-2 (60,86 ng mL⁻¹), P06-2 (35,46 ng mL⁻¹) e P07-2 (20,35 ng mL⁻¹), ou seja, as amostras coletadas na Boca do Rio, Piatã e Itapuã, respectivamente.

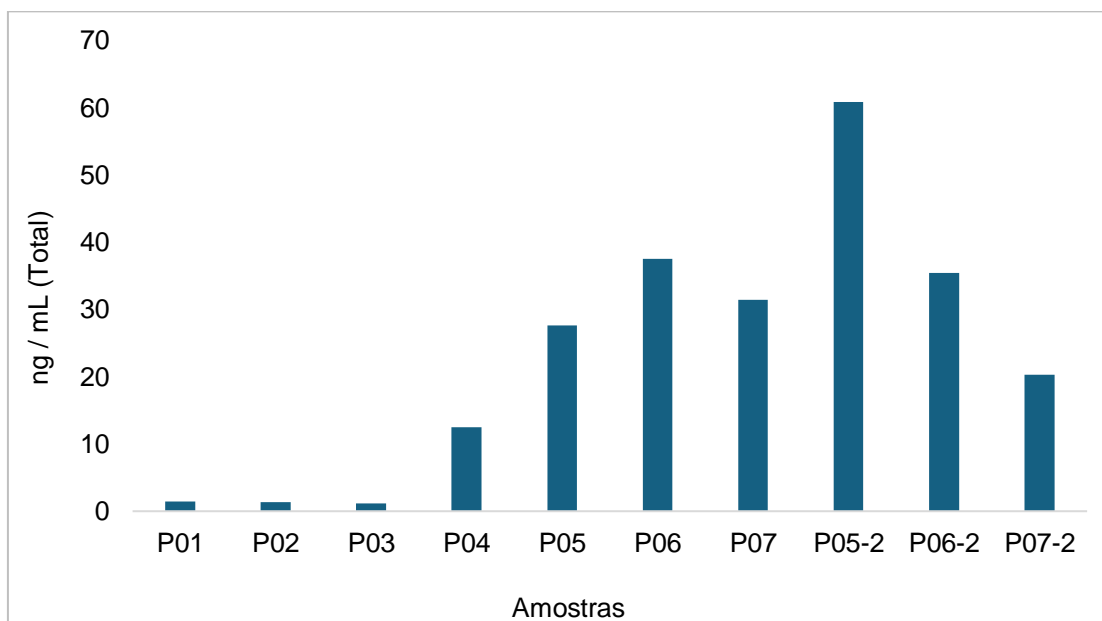
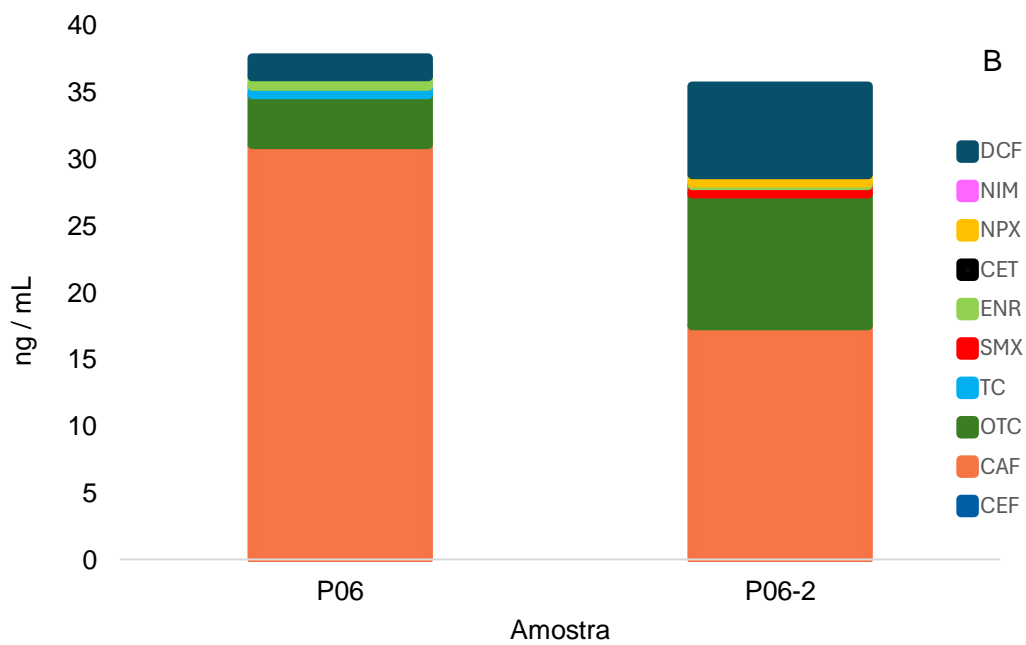
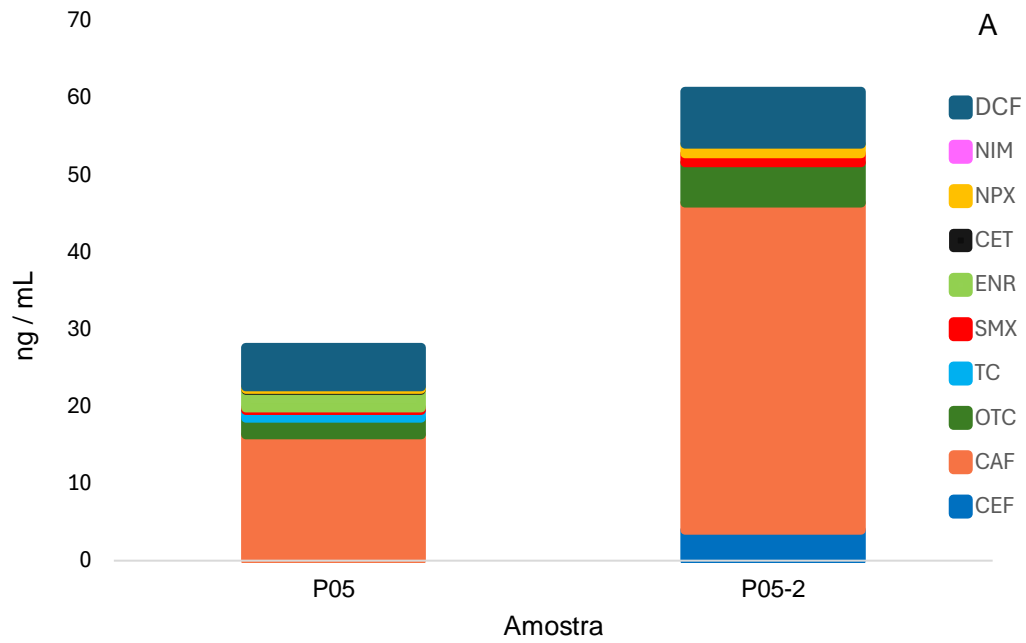


Figura 31 - Concentrações totais (ng mL⁻¹) de resíduos de fármacos quantificados nas amostras de Salvador – BA nas duas campanhas de amostragem

De acordo com a Figura 32, comparando-se amostra P05 (coletadas em novembro de 2023) com a amostra P05-2 (coletadas em fevereiro de 2024), pode-se observar que a concentração de alguns fármacos como oxitetraciclina, naproxeno, diclofenaco, cafeína e sulfametoxazol aumentaram significativamente de um período para o outro, devido possivelmente a maior quantidade de turistas na cidade de Salvador, nos meses de fevereiro. Comparando-se também a amostra P06 (coletadas em novembro de 2023) com a amostra P06-2 (coletadas em fevereiro de 2024), pode-se observar que a concentração de alguns fármacos como oxitetraciclina, diclofenaco, cafeína aumentaram. E comparando-se a amostra P07 (coletada em novembro de 2023) com a amostra P07-2

(coletadas em fevereiro de 2024), observa-se também um aumento da concentração de diclofenaco.



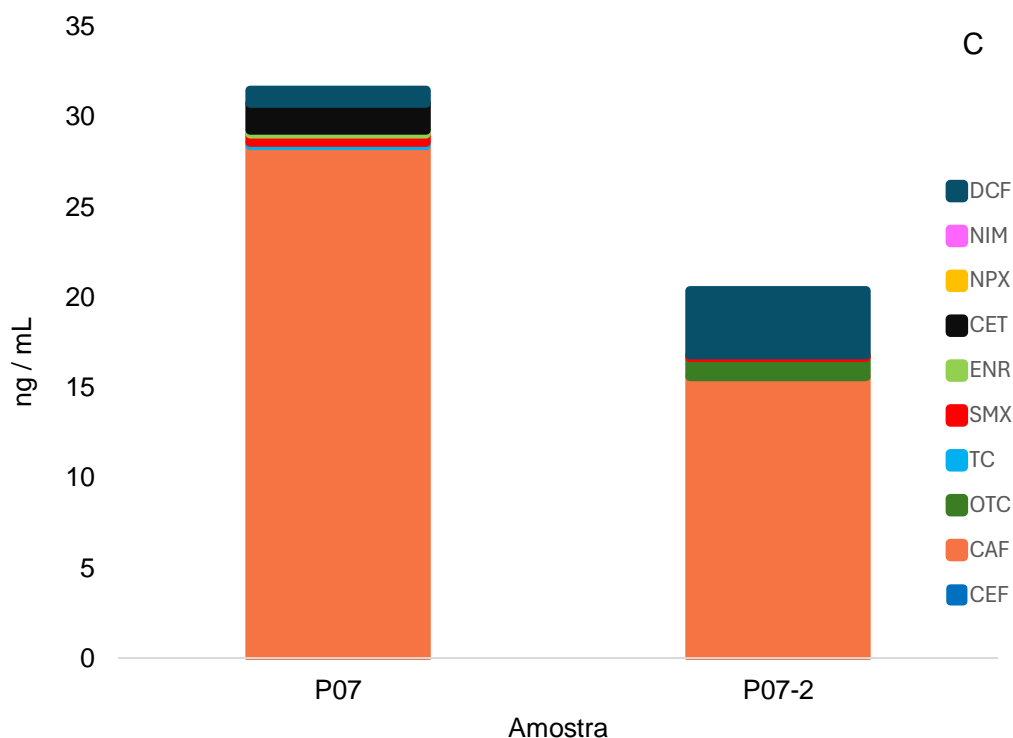


Figura 32 - Comparativo das concentrações (ng mL^{-1}) de resíduos de fármacos quantificados na primeira e segunda campanha de coletas nas amostras de Salvador – Bahia: P05 – Boca do Rio (A); P06 – Piatã (B) e P07 – Itapuã (C)

- Cafeína

De acordo com a Tabela 18, foram encontrados resíduos de cafeína em todas as amostras, em concentrações que variaram desde $0,65 \text{ ng mL}^{-1}$, em amostra coletada na praia da Paciência no Rio Vermelho, até cerca de $451,7 \text{ ng mL}^{-1}$, no pool das amostras coletadas em Porto Seguro.

Os presença de cafeína em todas as amostras analisadas era esperada, uma vez que este composto é utilizado como marcador de atividade humana (contaminação antrópica) em águas superficiais. Isto porque a principal via de entrada desse fármaco em águas superficiais é via excreção, já que é um componente de vários medicamentos, além de estar presente em alimentos e bebidas como café, chás, chocolate, cacau, refrigerantes, energéticos e outros (Paíga; Delerue-Matos, 2017).

Conforme mencionado anteriormente, apesar de ter sido encontrada em todas as amostras analisadas, destaca-se a concentração média de

cafeína encontrada na amostra composta de Porto Seguro (PS) ($451,7 \text{ ng mL}^{-1}$), bastante acima daquelas encontradas para as demais amostras, as quais variaram de $0,65$ a $42,44 \text{ ng mL}^{-1}$. Porto Seguro é um destino turístico da região Nordeste do Brasil, localizada no litoral Sul da Bahia. É um dos destinos turísticos da região Nordeste que mais recebe turistas de várias localidades do país e do exterior. O município possui muitos atrativos culturais, incluindo diversas barracas com bebidas e comidas típicas (Brito et al., 2018). Portanto, o alto consumo de bebidas e alimentos que contém cafeína (tais como chás, refrigerantes, cafés, energéticos, produtos de confeitaria, dentre outros), pelo grande número de turistas que visitam este município, pode ter contribuído para a alta concentração desta substância na amostra analisada, além do consumo de medicamentos que contém este princípio ativo em sua composição (Mattioli et al., 2019; Lima; Farah, 2019; Ye et al., 2023).

A cafeína foi determinada em amostras de águas residuais coletadas no rio Paquequer, localizado em Teresópolis no Rio de Janeiro, utilizando SPE-HPLC-DAD. As concentrações de CAF foram encontradas numa faixa de $0,16 - 47,5 \text{ ng mL}^{-1}$ (Gonçalves; Rodrigues; Silva-Filho, 2017), valores que, à exceção da amostra de Porto Seguro, encontram-se na mesma faixa das encontradas neste estudo. Na segunda campanha de coletas realizadas em Salvador nas praias da Boca do Rio, Piatã e Itapuã, a cafeína apresentou concentrações de, $42,44 \text{ ng mL}^{-1}$; $17,5 \text{ ng mL}^{-1}$; $15,61 \text{ ng mL}^{-1}$, respectivamente.

- Cefalexina

Esta substância foi detectada somente em uma das amostras coletadas em Salvador na segunda campanha, quando foi quantificada na amostra da Boca do Rio ($3,95 \text{ ng mL}^{-1}$), além da amostra do *pool* de Porto Seguro ($4,27 \text{ ng mL}^{-1}$) (Tabela 18).

As concentrações encontradas neste trabalho foram próximas àquelas encontradas por Watkinson et al. (2009) no continente da Oceania, onde avaliaram a presença de vários fármacos em efluentes hospitalares,

afluente e efluente de ETEs. Em relação ao efluente hospitalar, a cefalexina apresentou concentração média de $4,1 \text{ ng mL}^{-1}$, sendo detectada em todas as amostras ($n = 3$). A concentração dos fármacos em ETEs revelou concentrações para a cefalexina de 64 ng mL^{-1} no afluente e $0,250 \text{ ng mL}^{-1}$ no efluente.

O estudo mencionado de Locatelli et al. (2011) revela a presença significativa de cefalexina, um antibiótico comumente utilizado pela população, em matrizes aquosas como rios urbanos e esgoto impactado na cidade de São Paulo, Brasil. A cefalexina foi detectada como o antibiótico com maior concentração nas amostras analisadas. As concentrações encontradas variaram de $0,029 \text{ ng mL}^{-1}$ a $2,422 \text{ ng mL}^{-1}$. Essa ampla variação indica diferentes níveis de contaminação em diferentes pontos de coleta ao longo dos rios urbanos e esgoto estudados. A presença de cefalexina em concentrações detectáveis levanta preocupações ambientais sobre os impactos potenciais dessa substância nos ecossistemas aquáticos. Além disso, a exposição crônica a antibióticos em baixas doses através da água pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana, um problema global de saúde pública.

- Oxitetraciclina e tetraciclina

Com relação à oxitetraciclina, esta substância foi detectada em 2 (P05 e P06) das 7 amostras na primeira coleta realizada em Salvador, sendo na praia da Boca do Rio ($2,18 \text{ ng mL}^{-1}$) e na praia de Piatã ($3,75 \text{ ng mL}^{-1}$), além da amostra do pool de esgoto bruto coletada em Porto Seguro (PS) ($24,8 \text{ ng mL}^{-1}$). Na segunda coleta realizada em Salvador, a oxitetraciclina foi quantificada nas três amostras, apresentando concentrações de $5,20 \text{ ng mL}^{-1}$; $9,88 \text{ ng mL}^{-1}$ e $1,04 \text{ ng mL}^{-1}$, para P05*, P06* e P07*, respectivamente.

A tetraciclina foi detectada em 3 (P05, P06, P07) das 7 amostras coletadas na primeira coleta em Salvador, nas amostras da Boca do Rio, Piatã e Itapuã, em concentrações que variaram de $0,19$ a $1,00 \text{ ng mL}^{-1}$; e na

segunda coleta, realizada nos mesmos locais, as concentrações ficaram abaixo o limite de detecção.

No *pool* de Porto Seguro, devido à amostra ser de esgoto bruto, foi possível quantificar as duas moléculas, sendo que oxitetraciclina e tetraciclina apresentaram concentrações de $24,8 \text{ ng mL}^{-1}$ e $3,53 \text{ ng mL}^{-1}$, respectivamente.

A oxitetraciclina e a tetraciclina foram antibióticos não detectados em boa parte das amostras, provavelmente porque tetraciclina são mais facilmente adsorvidas nos sedimentos em compartimentos ambientais (Nikolaou et al., 2007). Estudos realizados por Bisognin et al. (2019), em amostras de água de efluentes na estação de esgotamento sanitário do Sul do Brasil quantificaram a oxitetraciclina em $1,154 \times 10^{-3} \text{ ng mL}^{-1}$, enquanto a tetraciclina não foi detectada.

- Sulfametoxazol

O antibiótico sulfametoxazol foi detectado em 2 amostras (P05, P07) das 7 analisadas na primeira coleta em Salvador, nas amostras da Boca do Rio ($0,28 \text{ ng mL}^{-1}$) e Itapuã ($0,46 \text{ ng mL}^{-1}$). Na segunda coleta, o composto foi quantificado nas amostras da Boca do Rio ($1,22 \text{ ng mL}^{-1}$), Piatã ($0,64 \text{ ng mL}^{-1}$) e Itapuã ($0,14 \text{ ng mL}^{-1}$). Adicionalmente, esta substância foi detectada em concentração de $7,90 \text{ ng mL}^{-1}$ no *pool da* amostra de esgoto bruto coletada em Porto Seguro.

Estudos realizados por Locatelli et al. (2011), em rios localizados em São Paulo, Brasil, mostraram a presença de sulfametoxazol ($0,106 \text{ ng mL}^{-1}$). Em estudo realizado no Rio de Janeiro, Brasil, foi encontrada a presença de sulfametoxazol, com concentrações de até $287,5 \text{ ng L}^{-1}$ (Monteiro et. al., 2017). Jank e colaboradores (2014) avaliaram quatro pontos de amostragem localizados no Arroio Diluvio em Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul, e o resultado mostrou que o sulfametoxazol apresentou uma faixa de concentração variando de 376 a 572 ng L^{-1} .

Portanto, os valores das faixas das concentrações identificadas neste trabalho foram próximos ou ficaram abaixo dos apresentados por outros autores na literatura.

Estudos mostram uma preocupação especial em relação ao antimicrobiano sulfametoxazol, presente em formulações de largo espectro, pois quando descartado no meio ambiente pode causar toxicidade biológica, indução da resistência antimicrobiana em bactérias patogênicas e genotoxicidade - que pode ser definida como a capacidade de algumas substâncias químicas produzirem alterações genéticas (Branco et al., 2021).

O sulfametoxazol é um composto amplamente descrito na literatura quanto ao seu consumo, ocorrência, persistência no ambiente e resistência ao tratamento (Madikizela; Lawrence Mzukisi; Chimuka; 2017). Além disso, esse fármaco é resistente à fotodegradação, favorecendo sua permanência no meio ambiente (Nikolaou et al., 2007).

- Enrofloxacin

Dos antibióticos estudados, a enrofloxacin foi o encontrado com maior frequência, em 6 das 7 amostras analisadas na primeira coleta em Salvador e no *pool* das amostras de ETE da cidade de Porto Seguro, com concentrações variando de 0,13 a 50,4 ng mL⁻¹, não sendo quantificada apenas nas amostras P01, P05* e P07*.

Devido ao excelente efeito antibacteriano de amplo espectro, a enrofloxacin é frequentemente usada como antibiótico terapêutico e promotor de crescimento na aquicultura, resultando na permanência de seus metabólitos no solo e no ambiente da aquicultura. De acordo com Dai et al. (2023) e Babić, Periša, Škorić (2013), as maiores concentrações de resíduos de enrofloxacin são encontradas em águas residuais domésticas, águas residuais municipais e em águas residuais hospitalares, podendo chegar a 100 ng mL⁻¹. Portanto, a toxicidade da enrofloxacin para o ambiente ecológico e seu impacto na comunidade microbiana e na estrutura do ambiente são de grande preocupação.

A enrofloxacin é um antibiótico de amplo espectro usado na medicina veterinária para tratar animais que sofrem de certas infecções bacterianas. O fármaco é altamente eficaz no tratamento de inflamações respiratórias, urinárias, gastrointestinais e cutâneas em cães e gatos (Grabowski et al., 2022). De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde brasileira, a população de cães e gatos em domicílios é de cerca de 52,2 e 22,1 milhões respectivamente no país. O aumento exponencial de animais de estimação é uma preocupação global e local com impacto direto na saúde pública, pois além de determinar o risco de transmissão de doenças infecciosas aos seres humanos, pode também aumentar a concentração de medicamentos veterinários no meio ambiente (Felipetto et al., 2022; Oliveira et al., 2023).

Vale ressaltar que analgésicos e anti-inflamatórios são as classes de substâncias farmacêuticas mais frequentemente detectadas no meio ambiente (Fekadu et al., 2019).

- Cetoprofeno

O cetoprofeno foi detectado em 2 (P05 e P07) das 7 amostras coletadas na primeira campanha em Salvador, cujas as concentrações foram verificadas nas águas da Boca do Rio ($0,11 \text{ ng mL}^{-1}$) e em Itapuã ($1,50 \text{ ng mL}^{-1}$). Na amostra do *pool* do esgoto bruto de Porto Seguro, esta substância foi identificada com a maior concentração ($3,62 \text{ ng mL}^{-1}$), enquanto na segunda campanha de coletas na cidade de Salvador as concentrações ficaram abaixo do limite de detecção. Essas concentrações ficaram abaixo daquelas encontradas por Chaves et al (2021) em amostras de águas do Rio Iguaçu e em Minas Gerais ($0,017 - 0,62 \text{ ng mL}^{-1}$ e $<0,073 - 1,02 \text{ ng mL}^{-1}$, respectivamente).

O estudo de Reis et al. (2019) fornece uma visão abrangente da presença de medicamentos prescritos, incluindo o cetoprofeno, em Estações de Tratamento de Água Potável no estado de Minas Gerais, Brasil. O estudo utilizou extração em fase sólida seguida da análise por HPLC-MS para analisar a presença de 28 medicamentos em amostras de água potável e águas superficiais. O estudo observou uma diminuição na concentração de

todos os fármacos detectados após o tratamento nas Estações. Isso indica que os processos convencionais de tratamento de água foram capazes de remover parcialmente esses compostos, embora não completamente. As concentrações mais elevadas de produtos farmacêuticos, incluindo o cetoprofeno, foram associadas ao inverno. Isso pode ser atribuído à menor temperatura, que podem afetar a eficiência dos processos de degradação natural. O cetoprofeno foi detectado em amostras de água superficial com concentrações variando de 0,073 a 1,020 ng mL⁻¹. Esses valores indicam a presença significativa deste fármaco no ambiente aquático após o tratamento nas ETEs.

Os valores das concentrações encontrados para o cetoprofeno nas amostras analisadas emitem preocupação, pois este fármaco é um medicamento comumente usado em medicina humana e veterinária, tendo sido recentemente citado como um problema ambiental, sendo um contaminante que levanta preocupações para o bem-estar ecológico. Representa uma crescente ameaça devido à sua mistura racêmica, enantiômeros e produtos de transformação, que têm efeitos ecotoxicológicos em vários organismos, incluindo invertebrados, vertebrados, plantas e microrganismos. Além disso, o cetoprofeno é bioacumulado e biomagnificado ao longo da cadeia alimentar, ameaçando a função do ecossistema (Tyumina et al., 2023).

- Naproxeno

No presente estudo, o naproxeno foi quantificado em 2 (P02 e P05) das 7 amostras coletadas na primeira campanha em Salvador, nas águas da Praia da Paciência, no Rio Vermelho (0,33 ng mL⁻¹) e na Boca do Rio (0,36 ng mL⁻¹). Além disso, a maior concentração foi registrada no *pool* das amostras de Porto Seguro (8,28 ng mL⁻¹). Na segunda campanha de coletas de amostras em Salvador, o naproxeno foi quantificado nas amostras da Boca do Rio (1,23 ng mL⁻¹) e em Piatã (0,62 ng mL⁻¹).

De acordo com Américo-Pinheiro et al. (2017), a temperatura da água influencia de forma inversamente proporcional a concentração dos anti-inflamatórios diclofenaco e naproxeno na água. Segundo os autores, a temperatura da água é um parâmetro que está intimamente relacionado com a incidência de luz solar, a qual desencadeia o processo de fotodegradação de muitos compostos. Em seu trabalho, a concentração do naproxeno ficou na faixa de 0,070 - 21,285 ng mL⁻¹ para o Córrego da Onça, Mato Grosso do Sul. A maior concentração de naproxeno foi detectada na amostra que se localiza em área com densa vegetação no seu entorno, que sombreia toda a superfície da água, dificultando a incidência de luz solar e, conseqüentemente, não favorecendo a fotodegradação deste anti-inflamatório.

No trabalho de Ragassi et al (2019), foi avaliada a presença, a concentração e a porcentagem de remoção de anti-inflamatórios em amostras de esgoto bruto e efluente tratado da ETE do município de Dracena (SP). Foram avaliados dois pontos de coletas na ETE, sendo esgoto bruto e efluente tratado. As amostras foram preparadas por microextração líquido-líquido dispersiva e analisadas por HPLC. A presença naproxeno foi detectada nos dois pontos analisados da ETE. A concentração no esgoto bruto variou de 9,97- 22,86 ng mL⁻¹ e o efluente tratado ficou na faixa de 9,67 a 16,36 ng mL⁻¹. O tratamento de esgoto doméstico por meio de lagoas de estabilização não remove totalmente esse anti-inflamatório, propiciando o aporte dessas substâncias nas águas superficiais, alterando sua qualidade.

- Diclofenaco

O diclofenaco foi o terceiro fármaco mais encontrado nas amostras estudadas e foi quantificado na primeira campanha em Salvador nas praias da Boca do Rio (5,06 ng mL⁻¹), Piatã (1,37 ng mL⁻¹) e Itapuã (0,69 ng mL⁻¹). Adicionalmente, a maior concentração foi identificada no *pool* das amostras de Porto Seguro (41,7 ng mL⁻¹). Na segunda campanha realizada em Salvador, foi identificada nas três amostras, com concentrações entre 3,56 e 6,82 ng mL⁻¹.

Américo-Pinheiro et al. (2017) verificaram que o lançamento de esgoto bruto e efluente de ETE aumentam as concentrações de fármacos em águas superficiais. Em seu estudo, a maior concentração de diclofenaco ($8,25 \text{ ng mL}^{-1}$) foi detectada em amostra de água superficial coletada a jusante da estação de Três Lagoas (MS), tendo-se observado também que a temperatura da água era um parâmetro intimamente relacionado com a incidência de luz solar nos corpos hídricos, o qual desencadeia o processo de fotodegradação de muitos compostos. Esse fato pode explicar porque a probabilidade de detecção do diclofenaco em água diminui conforme a temperatura do meio aumenta. A frequente presença do diclofenaco nas amostras estudadas neste trabalho pode ser justificada pelo fato dos pontos de amostragem situarem-se em locais que recebem mais poluição. Além disso, o diclofenaco é um fármaco amplamente utilizado pela população como analgésico e anti-inflamatório.

No trabalho de Ferreira (2014), as amostras de água foram coletadas ao longo da linha das ETEs da Penha e Ilha do Governador, no Rio de Janeiro e foram submetidas a um processo de limpeza por SPE. Posteriormente, foram analisadas utilizando HPLC com detecção por DAD. As concentrações de diclofenaco encontradas variaram entre $1,844 \text{ ng mL}^{-1}$ e $2,059 \text{ ng mL}^{-1}$ nas amostras analisadas. Esses valores indicam uma presença significativa do fármaco no efluente das ETEs estudadas.

A detecção de diclofenaco no efluente das ETEs é preocupante devido aos potenciais impactos ambientais e à possível exposição dos ecossistemas aquáticos a esse fármaco. O diclofenaco é um medicamento comumente utilizado pela população, mas também pode ter efeitos adversos em organismos aquáticos, mesmo em concentrações relativamente baixas. A gestão adequada dos efluentes das ETEs é crucial para mitigar a presença de contaminantes farmacêuticos como o diclofenaco. Isso pode envolver melhorias nos processos de tratamento de águas residuais para aumentar a eficiência na remoção de substâncias farmacêuticas antes da descarga no meio ambiente.

- Nimesulida

A nimesulida foi quantificada em 1 das 7 amostras coletadas em Salvador na primeira campanha, sendo encontrada apenas nas águas do Costa Azul (7,38 ng mL⁻¹). O fármaco também foi registrado no *pool* das amostras de Porto Seguro (0,39 ng mL⁻¹); na segunda campanha a nimesulida não foi quantificada nas amostras.

Caldas et al. (2018) verificaram que a concentração da nimesulida ficou na faixa de 0,070 e 0,730 ng mL⁻¹ em amostras de água superficiais coletadas do Sul do Brasil. A nimesulida é um medicamento não-esteróide, anti-inflamatório e relativamente novo com efeito analgésico e propriedades antipiréticas.

Na Grécia, foram analisadas amostras de águas residuais e nimesulida foi detectada em influentes até 3,581 ng mL⁻¹, e efluentes até 9,731 ng mL⁻¹. Os autores atribuem estas concentrações ao fato de que a maioria dos medicamentos contendo nimesulida pode ser comprada sem receita médica (Papageorgiou et al., 2016).

No trabalho de Silveira et al (2013), foi desenvolvido e validado um método analítico para a determinação de nimesulida e outros fármacos em amostras de água residual na cidade de Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil. Foi empregado um método que utiliza SPE e cromatografia líquida com fonte de ionização *electrospray* acoplada à espectrometria de massas em série. O método foi aplicado para a determinação da nimesulida em amostras de água superficial e potável ao longo de um período de 3 meses e a concentração da nimesulida na água residual foi de 0,5 ng mL⁻¹. A detecção de nimesulida em águas residuais destaca a persistência deste fármaco no meio ambiente aquático. A longo prazo, isso pode afetar ecossistemas aquáticos e potencialmente representar riscos para a saúde humana, caso a água contaminada seja usada como fonte de água potável.

Devido às preocupações sobre seu perfil de segurança, o uso deste fármaco foi proibido em vários países, como EUA, Canadá, Austrália, Espanha, Finlândia e Irlanda desde 2007, mas ainda é utilizado em formulações em gel a 3% (Lacey, et al., 2012). No Brasil, a nimesulida é um

medicamento analgésico e anti-inflamatório amplamente prescrito porque tem maior eficácia do que ibuprofeno, diclofenaco e piroxicam; está entre os primeiros dez medicamentos mais vendidos no país (Armelin; Dias, 2021).

6.0 CONCLUSÃO

O método analítico desenvolvido para determinação de resíduos de fármacos de diferentes classes terapêuticas em águas residuais, baseado na SPE e análise por HPLC-DAD, mostrou-se abrangente, eficiente e sensível.

A validação do método apresentou boa linearidade, indicando que há uma relação linear muito forte entre a concentração dos analitos e as respostas obtidas pelo método. O método se mostrou preciso para a determinação da concentração de cefalexina e dos outros compostos nas amostras analisadas. O método analítico possui um desempenho aceitável em termos de exatidão para as substâncias testadas.

O método analítico possui uma boa sensibilidade para detectar concentrações baixas dos analitos mostrando ser adequado para aplicações onde é necessária a determinação precisa de baixas concentrações de resíduos de fármacos em amostras aquosas.

A capacidade do método proposto em detectar e quantificar resíduos de fármacos de diferentes classes terapêuticas, especialmente aqueles com maior ocorrência e concentrações mais elevadas, forneceu uma visão clara da presença desses compostos nas amostras analisadas.

No meio ambiente, a enrofloxacinina pode sofrer degradação por diferentes processos, incluindo fotólise, biodegradação e oxidação por óxidos minerais, mas não é sensível à hidrólise. Apesar desses mecanismos de degradação, o tempo de meia-vida ambiental da enrofloxacinina é muito longo (tempo de meia-vida estimado entre 3,34 a 6,75 dias) na água, indicando uma importante persistência nas matrizes. Sua presença pode afetar ecossistemas aquáticos e potencialmente contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana.

A partir das análises realizadas, observou-se que as maiores concentrações de resíduos de fármacos foram identificadas nas amostras de águas residuais coletadas na Boca do Rio, Piatã e Itapuã.

As concentrações de resíduos de fármacos de diferentes classes terapêuticas apresentaram uma variação significativa entre as amostras

analisadas. Este fato pode ser atribuído a diferentes padrões de uso, descarte e degradação dos resíduos destas substâncias nos sistemas de esgoto.

A detecção de uma ampla gama de fármacos em esgoto bruto destaca a necessidade de melhorar as práticas de gestão de águas residuais e implementar tecnologias de tratamento mais avançadas. Isso é essencial para mitigar os riscos associados à presença de contaminantes farmacêuticos em ecossistemas aquáticos e na água destinada ao consumo humano.

7.0 REFERÊNCIAS

AGUIAR, J. L. N.; LEANDRO, K. C.; ABRANTES, S. M. P.; ALBERT, A. L. M. Desenvolvimento de um novo método analítico para determinação de ácidos acetilsalicílico e salicílico em comprimidos por cromatografia líquida de fase reversa. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 4, 2009, p. 723–727.

AL HAMED, F.; KANDHAN, K.; LIU, Y.; REN, M.; JALEEL, A.; ALYAFEI M. Wastewater Irrigation: A Promising Way for Future Sustainable Agriculture and Food Security in the United Arab Emirates. **Water**, v. 15, p. 1 – 18, 2023.

ALATAWI, H.; HOGAN, A.; ALBALAWI, I.; ALSEFRI, S.; MOORE, E. Efficient determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs by micellar electrokinetic chromatography in wastewater. **Analytical methods: advancing methods and applications**, v. 15, n. 11, p. 1402–1409, 2023.

AL-HASHIMI, N. N., AL-DEGS, Y. S., MOMANY, E. M. A. A., EL-SHEIKH, A. H., ALQUDAH, A. M. A., OQAL, M. K. A., ABDELGHANI, J. I. **Analytical methods: advancing methods and applications**, v. 15, n. 11, p. 1402–1409, 2023.

AMÉRICO, J., ISIQUE, W., MINILLO, A., CARVALHO, S., TORRES, N. Fármacos em uma Estação de tratamento de esgoto na Região Centro-Oeste do Brasil e os Riscos aos Recursos Hídricos. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 17, n. 3, p. 61-67, 2012.

AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P., ISIQUE, W. D., TORRES, N. H., MACHADO, A. A., CARVALHO, S. L. DE, VALÉRIO FILHO, W. V., FERREIRA, L. F. R. Ocorrência de diclofenaco e naproxeno em água superficial no município de Três Lagoas (MS) e a influência da temperatura da água na detecção desses anti-inflamatórios. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 22, n. 3, p. 429–435, maio 2017.

AMÉZQUETA, S., SUBIRATS, X., FUGUET, E., ROSÉS, M., RÀFOLS, C. **Octanol-Water Partition Constant**. Liquid-Phase Extraction, p. 183–208, 2020.

ANA, Agência Nacional de Águas. Atlas Irrigação. Disponível em :<<https://portal1.snirh.gov.br/ana/apps/storymaps/stories/a874e62f27544c6a986da1702a911c6b>> Acesso em: 28 jan. 2024.

ANACONA, J.; PINEDA, Y.; BRAVO, A.; CAMUS, J. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of a Tridentate Schiff Base Derived from Cephalexin and 1,6-Hexanediamine and its Transition Metal Complexes. **Medicinal chemistry**, v. 6, n. 7, p. 467 – 473, 2016.

ANDRADE-EIROA, A.; CANLE, M.; LEROY-CANCELLIERI, V.; CERDÀ, V. Solid phase extraction of organic compounds: a critical review. Part I. **Trends in Analytical Chemistry**, p. 1-42, 2015.

ANVISA. Gerência geral de medicamentos e produtos biológicos – GGMed. Insumos Farmacêuticos Ativos, 2017. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/segunda-diretoria/gerencia-geral-de-medicamentos-e-produtos-biologicos> >. Acesso em: abril 2023.

AQUINO, S. F.; EMANUEL M. F.; BRANDT, E. M. F.; CARLOS A. L.; CHERNICHARO, C. A. L. Destino e mecanismos de remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18, p. 5 - 9, 2013.

ARAGÃO, R. B. DE A. et al. Pharmaceutical market, environmental public policies and water quality: the case of the São Paulo Metropolitan Region, Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 36, n. 11, 2020.

ARANEDA, C.; VILLAR, P.; CUADROS, C.; VALLE, M. D.; NUNES, P.; SANTELICES, M. Single and Multiple Pharmacokinetics of Enrofloxacin and Ciprofloxacin in Pigs. **Journal of Bioequivalence & Bioavailability**, v. 45, n. 1, p. 41 – 46, 2013.

ARDITSOGLU, A.; VOUTSA, D. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 15, p. 228, 2008.

ARMELIN, D. A., DIAS, R. S. F. ESCOLHA EM ACESSO A MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DE FORMA ESPONTÂNEA NO MUNICÍPIO DE OSASCO-SP. **South American Development Society Journal**, v. 7, n. 20, p. 19, 2021.

ARNAUD, M.J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb. Exp. Pharmacology*, v. 200, p. 33 - 91, 2011.

ASHFAQ, M. et al. Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 136, p. 31–39, 2017.

ASHTON, D.; HILTON, M.; THOMAS, K. V. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. **Science of The Total Environment**, v. 333, p. 167-184, 2004.

AUDUMBAR, M.; SANTOSH, J.; GORAKHNATH, H.; ASHPAK, T. Estimation of Trimethoprim and Sulphamethoxazole in Pharmaceutical Dosage Forms by Q-Absorption Ratio Method. **Harm Analysis & Quality Assurance**, v. 2, p. 1 – 4, 2015.

AWTRY, E. H.; LOSCALZO, J. Aspirin. **Circulation**, v. 101, p. 1206 - 1218, 2000.

BABIĆ, S., HORVAT, A. J. M., MUTAVDŽIĆ PAVLOVIĆ, D., KAŠTELAN-MACAN, M. Determination of pKa values of active pharmaceutical ingredients. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 11, p. 1043 – 1061, 2007.

BABIĆ, S.; AŠPERGER, D.; MUTAVDŽIĆ, D.; HORVAT, A.; KAŠTELAN-MACAN, M. Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater. **Talanta**, v. 70, n. 4, p. 732 – 738, 2006.

BARIZON, R.; KUMMROW, F.; ALBUQUERQUE, A.; ASSALIN, M.; ROSA, M.; DUTRA, D.; PAZIANOTTO, R. Surface water contamination from pesticide mixtures and risks to aquatic life in a high-input agricultural region of Brazil. **Chemosphere**, v. 308, 2022.

BARROS NETO, B. DE; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E.; BARTELT-HUNT, S.; SNOW, D. D.; DAMON-POWELL, T., MIESBACH, D. Occurrence of steroid hormones and antibiotics in shallow groundwater impacted by livestock waste control facilities. **Journal of Contaminant Hydrology**, v. 123, p. 94 – 103, 2011.

BÁRTÍKOVÁ, H.; PODLIPNÁ, R.; SKÁLOVÁ, L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. **Chemosphere**, v. 144, p. 2290–2301, 2016.

BATT, A. L.; KOSTICH, M. S.; LAZORCHAK, J. M. Analysis of Ecologically Relevant Pharmaceuticals in Wastewater and Surface Water Using Selective Solid-Phase Extraction and UPLC-MS/MS. **Analytical Chemistry Journal**, v. 80, p. 5021 – 5030, 2008.

BAVUMIRAGIRA, J. P.; GE, J.; YIN, H. Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review. **Science of The Total Environment**, v. 823, p. 153635, 2022.

BECZE, A.; RESZ, M-A.; ILEA, A.; CADAR, O. A Validated HPLC Multichannel DAD Method for the Simultaneous Determination of Amoxicillin and Doxycycline in Pharmaceutical Formulations and Wastewater Samples. **Applied Sciences**, v. 12, n. 19, 2022.

BELAY, A. Some biochemical compounds in coffee beans and methods developed for their analysis. **International Journal of the Physical Sciences**, v. 6, n. 28, p. 6373 - 6378, 2011.

BENOTTI, M. J.; TRENHOLM, R. A.; VANDERFORD, B. J.; HOLADY, J. C.; STANFORD, B. D.; SNYDER, S. A. Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in U.S. Drinking Water. **Environmental Science & Technology**, v. 43, n. 3, 597-603, 2009.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology of caffeine. **Annual Review of Medicine**, v. 41, p. 277 – 288, 1990.

BERTRAND-KRAJEWSKI, J. L. Pharmaceuticals and detergents in hospital and urban wastewater: comparative monitoring, treatment, and assessment of impacts. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 10, p. 9195–9196, 2018.

BIEL-MAESO, M. et al. Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). **The Science of the total environment**, v. 612, p. 649–659, 2018.

BIJAY-SINGH, CRASWELL, E. Fertilizers and nitrate pollution of surface and ground water: an increasingly pervasive global problem. **SN Applied Sciences**, v. 3, n. 4, 2021.

BISOGNIN, R. P. et al. Occurrence and fate of pharmaceuticals in effluent and sludge from a wastewater treatment plant in Brazil. **Environmental technology**, v. 42, n. 15, p. 2292–2303, 2021.

BITTENCOURT, S.; AISSE, M. M.; SERRAT, B. M.; AZEVEDO, J. C. R. de. Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto. **Environmental Sanitary Engineering**, v. 21, n. 1, p. 43 – 53, 2016.

BÖGER, B.; VILHENA, R.; FACHI, M.; CONCENTINO, V.; JUNKERT, A.; SANTOS, J.; DOMINGOS, E.; ZAMORA, P.; PONTAROLO, R. Método HPLC-MS/MS para Quantificação de Produtos Farmacêuticos em Rios Subtropicais e Estações de Tratamento de Água no Brasil. **Jornal de Ciência Ambiental e Saúde Pública**, v. 4, p. 390 – 408, 2020.

BORRULL, J. et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant. **Journal of chromatography A**, v. 1621, n. 461090, p. 461090, 2020.

BRANCO, N. M. C.; PEREIRA, M. U.; FERREIRA, R. G.; SPISSO, B. F.; ALBERT, A. L. M.; ROMÃO, C. M. C. P. A. Occurrence of antimicrobials in surface and wastewater in the Municipality of Rio de Janeiro: an environmental and public health vulnerability issue. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. e415101019000, 2021.

BRASIL. Portaria nº 2914, de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os Procedimentos de Controle e de Vigilância da Qualidade da água para Consumo Humano e seu Padrão de Potabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 14 de dezembro de 2011.

BRITO, S. DE S., TORRES, H. C., ARAÚJO, W. A. DE, & VOLTOLINI, J. C. GESTÃO AMBIENTAL EM EMPREENDIMENTOS HOTELEIROS EM PORTO SEGURO, BAHIA, BRASIL. **Latin American Journal of Business Management**, v. 9, n. 1, 2018.

BUSZEWSKI, B.; SZULTKA, M. Past, present, and future of solid phase extraction: A review. **Critical reviews in analytical chemistry**, v. 42, n. 3, p. 198–213, 2012.

BUSZKA, P. M. et al. Waste-Indicator and Pharmaceutical Compounds in Landfill-Leachate-Affected Ground Water near Elkhart, Indiana, 2000–2002. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 82, n. 6, p. 653–659, 17 2009.

CALDAS, S. S.; GONÇALVES, F. F.; PRIMEL, E. G.; PRESTES, O. D. Occurrence of pesticides and PPCPs in surface and drinking water in southern Brazil: Data on 4-year monitoring. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2018.

CALIMAN, F. A.; GAVRILESCU, M. Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment - A Review. **CLEAN - Soil, Air, Water**, v. 37, n. 4-5, p. 277–303, 2009.

CAMEL, V. Extração em fase sólida de oligoelementos. **Spectrochim Parte Acta B At. Spectrosc**, v. 58, p. 1177 – 1233, 2003.

CAMPANHA, M. B., AWAN, A. T., DE SOUSA, D. N., GROSSELI, G. M., MOZETO, A. A., FADINI, P. S. A 3- year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 22, n. 10, p. 7936-47, 2015.

CAMPBELL, R.; YOUNG, S. Central nervous system stimulants: basic pharmacology and relevance to anaesthesia and critical care, **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v, 19, n. 1, p. 20 – 24. 2018.

CARBALLA, M.; FINK, G.; OMIL, F.; LEMA, J. M.; TERNES, T. Determination of the solid–water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals, estrogens and musk fragrances in digested sludge. **Water research**, v. 42, p. 287 – 295, 2008.

CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M.; LLOMPART, M.; GARCÍA-JARES, C.; RODRÍGUEZ, I.; GÓMEZ, H, TERNES, T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. **Water Research**, v. 38, p. 2918 – 2926, 2004.

Carvalho, D., Jesus, Â., Pinho, C., Oliveira, R. F., Moreira, F., Oliveira, A. I. Validation of an HPLC-DAD method for quercetin quantification in nanoparticles. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 12, p. 1736, 2023.

CENTER FOR DRUG EVALUATION, US FDA. **Guidance for industry: Waiver of In vivo bioavailability and bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, 2000**. Disponível em: < <https://www.fda.gov/oc/ohrt/bioequivalence-guidance-for-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-based-on-a-biopharmaceutics-classification-system>, 2000.

compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-guidance-for-industry-waiver-of-in-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-for-immediate-release-soloral-dosage-form > Acesso em: 28 mar. 2023.

CENTER FOR FOOD SAFETY AND APPLIED NUTRITION. **Food Code 2013**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/fda-food-code/food-code>> Acesso em: 28 mar. 2023.

CHACCA, E.; MALDONADO, I.; VILCA, F. Environmental and ecotoxicological effects of drugs used for the treatment of COVID 19. **Frontiers in Environmental Science**, v. 10, 2022.

CHANG D, MAO Y, QIU W, WU Y, CAI B. The Source and Distribution of Tetracycline Antibiotics in China: A Review. **Toxics**, v. 11, n. 3, p. 214. 2023.

CHAVES, M. D. J. S., BARBOSA, S. C., AND PRIMEL, E. G. Emerging contaminants in Brazilian aquatic environment: identifying targets of potential concern based on occurrence and ecological risk. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 67528–67543, 2021.

CHEN, H. et al. Characterization of antibiotics in a large-scale river system of China: Occurrence pattern, spatiotemporal distribution and environmental risks. **Science of The Total Environment**, v. 618, p. 409–418, 2018.

CHEN, Y.-H. et al. Movement disorder and neuromuscular change in zebrafish embryos after exposure to caffeine. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 30, n. 5, p. 440–447, 2008.

CLOUZOT, L.; MARROT, B.; DOUMENQ, P.; ROCHE, N. 17a-Ethinylestradiol: an endocrine disrupter of great concern. Analytical methods and removal processes applied to water purification. A review. **Environmental Progress**, v. 27, n. 3, p. 383 - 396, 2008.

CONKLE, J. L.; GAN, J.; ANDERSON, M. A. Degradation and sorption of commonly detected PPCPs in wetland sediments under aerobic and anaerobic conditions. **Journal of Soils and Sediments**, v. 12, n. 7, p. 1164–1173, 2012.

COSTA JUNIOR, I. L.; PLETSCH, A. L.; TORRES, Y. R. Ocorrência de fármacos antidepressivos no meio ambiente-revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 5, p. 1408-1431, 2014.

CRESTANA, G. B., SILVA, J. H. Fármacos Residuais: Panorama de um Cenário Negligenciado. **Revista Internacional de Direito e Cidadania**, n. 9. p. 55 – 65, 2011.

da SILVA, L. R.; FERREIRA, M. M. C. Estudo do coeficiente de partição octanol-água de bifenilas policloradas (PCBs) utilizando parâmetros topológicos. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 312 - 318, 2003.

DAI, C.; LI, S.; DUAN, Y.; LEONG, K.; TU, Y., ZHOU, L. Human health risk assessment of selected pharmaceuticals in the five major river basins, China. **Science of The Total Environment**, v. 801, 2021.

DALY, J. W. Caffeine analogs: biomedical impact. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 64, p. 2153 - 2169, 2007.

DAY, R.; GRAHAM, G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **BMJ Clinical research**, v. 346, 2013.

de ARAUJO, M. M. S.; FILHO, A. M.; NASCIMENTO, I. A.; PEREIRA, P. A. P. Lightsticks content toxicity: effects of the water fraction on the oyster embryonic development. **Chemosphere**, v. 139, p. 73 – 80, 2015.

DIAS, R. A. S. et al. Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction for determination of enrofloxacin in surface waters. **Microchemical journal, devoted to the application of microtechniques in all branches of science**, v. 160, n. 105633, p. 105633, 2021.

Diretiva Quadro da Água (2000/06/CE) do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de outubro de 2000. Estabelece um quadro comunitário no domínio da Política da Água. **Jornal Oficial da Comunidade Europeia**, L 327.

dos ANJOS, J. P.; da ROCHA, G. O.; de ANDRADE, J. B. Matriz energética e o binômio água vs. energia para o Brasil. **Ciência e cultura**, v. 66, n. 4, p. 1 – 3, 2014.

DOS SANTOS, N.S.; MARQUIZA, L.F.; CALHEIROS, C.S.C.; CAVALHERI, P.S.; MACHADO, B.S.; CAVAZZANA, G.H.; FILHO, F.J.C.M. Diclofenac Toxicity Abatement in Wastewater with Solar Disinfection: A Study in the Rural Area of Brazil's Central-West Region. **Water**, v. 13, p. 1043, 2021.

DOUGHERTY, J. A.; SWARZENSKI, P. W.; DINICOLA, R. S.; REINHARD, M. Occurrence of herbicides and pharmaceutical and personal care products in surface water and groundwater around Liberty Bay, Puget Sound, Washington. **Journal of Environmental Quality**, v. 39, p. 1173 – 80, 2010.

DUNCAN, M. J.; OXFORD, S. W. The effects of caffeine ingestion on mood state and bench press performance to failure. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 25, n. 1, p. 178 - 185, 2011.

EBELE, A. J.; ABDALLAH ABOU-ELWAFI, M.; HARRAD, S.; Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants**, v. 3, p. 1 - 6, 2017.

ECONOMOU, A.; BOTITSI, H.; ANTONIOU, S.; TSIPI, D. Determination of multi-class pesticides in wines by solid-phase extraction and liquid

chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 31, p. 5856-67, 2009.

EU SCIENCE HUB. Updated surface water Watch List adopted by the Commission (2018). Disponível em:<<https://ec.europa.eu/jrc/en/science-update/updated-surface-water-watch-list-adopted-commission>>. Acesso em: 10 dez 2020.

EUROPEAN UNION (EU); **Directive 2008/105/EC: Commission Implementing Decision 2020/1161 of 26 July 2022; Official Journal of the European Union**, 2022. Disponível em:< <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022D1307>>. Acesso em: 10 abril 2024.

FALQUETO, E.; KLIGERMAN, D. C. Diretrizes para um Programa de Recolhimento de Medicamentos Vencidos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 883–892, 1 mar. 2013.

FAO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. 2012. World Agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. ESA Working paper No. 12-03. Global perspective team: Alexandratos N. and Bruinsma J: World food and agriculture. Rome: FAO, 154 p.

FARAJI, M.; YAMINI, Y.; GHOLAMI, M. Recent advances and trends in applications of solid-phase extraction techniques in food and environmental analysis. **Chromatographia**, v. 82, n. 8, p. 1207–1249, 2019.

FARAONE, F.; ROSTAIN, A.; MASON, M.; ANTSHEL, K.; NEWCORN, J. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies, **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 59, n. 1, p. 100 – 112, 2020.

FEKADU, S., ALEMAYEHU, E., DEWIL, R., VAN DER BRUGGEN, B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. **Science of The Total Environment**, v. 654, p. 324-337, 2019.

FELIPETTO, L. G., FERNANDES, F. D., VOGEL, F. S. F., FLORES, E. F., BOTTON, S. A., SANGIONI, L. A. Demographics and health care profiles of dogs and cats associated with the socioeconomic profile of their tutors in areas assisted by Family Health Strategies in Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 74, n. 6, p. 1007-1016, 2022.

FERNANDES, J. P.; ALMEIDA, C. M. R.; SALGADO, M.A.; CARVALHO, M. F.; MUCHA, A. P. Pharmaceutical Compounds in Aquatic Environments- Occurrence, Fate and Bioremediation Prospective. **Toxics**, v. 9, n. 10, 2021.

FERREIRA, A. P. Trace analysis of pharmaceutical residues in wastewater treatment plants in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Chemical Health Risks**, v. 4, n. 1, p.1-12, 2014.

FERREIRA, S. L. C.; AZEVEDO, R. S. A.; DA SILVA JUNIOR, J. B.; TEIXEIRA, L. S.G.; DOS SANTOS, I. F.; DOS SANTOS, W. N. L.; QUEIROZ, A. F. S.; et al. "Emerging Contaminants – General Aspects: Sources, Substances Involved, and Quantification." **Applied Spectroscopy Reviews**, p. 1–20, 2023.

FILHO, A. M.; dos SANTOS, F. N.; PEREIRA, P. A. de P. Development, validation and application of a method based on DI-SPME and GC–MS for determination of pesticides of different chemical groups in surface and groundwater samples. **Microchemical Journal**, v. 96, p. 139 – 145, 2010.

FISCHER, K.; MAJEWSKY, M. Cometabolic degradation of organic wastewater micropollutants by activated sludge and sludge-inherent microorganisms. **Applied Microbiology Biotechnology**, v. 98, p. 6583 – 6597, 2014.

FLORES-MEDINA, P; CARRILLO-MORA, P. Opinion and prevalence of use of central nervous system stimulants in open population: results of an electronic survey. **Revista Mexicana de Neurociencia**, v. 23, n. 5, p. 171 - 176, 2022.

FOKUNANG, C.; FOKUNANG, E.; FREDERICK, K.; NGAMENI, B.; NGADJUI, B. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries. **MOJ Toxicology**, v. 4, n. 1, p. 5 – 13, 2018.

FONSECA, F. A. **Farmacocinética das estatinas. Arquivos Brasileiros De Cardiologia** - Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Suplemento V, outubro, 2005.

FONTANALS, N.; MARCE, R. M.; BORRULL, F. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, p. 394, 2005.

FRAM, M. S.; BELITZ, K. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. **Science of The Total Environment**, v. 409, p. 3409 – 3417, 2011.

FROEHNER, S. et al. Inputs of domestic and industrial sewage in upper Iguassu, Brazil identified by emerging compounds. **Water, air, and soil pollution**, v. 215, n. 1–4, p. 251–259, 2011.

GABALLAH, M.S.; LI, X.; ZHANG, Z.; AL-ANAZI, A.; SUN, H.; SOBHI, M.; PHILBERT, M.; GHORAB, M.A.; GUO, J.; DONG, R. Determination of Tetracycline, Oxytetracycline, Sulfadiazine, Norfloxacin, and Enrofloxacin in Swine Manure Using a Coupled Method of On-Line Solid-Phase Extraction with the UHPLC – DAD. **Antibiotics**, v. 10, n. 1397, 2021.

GAFFNEY, V. DE J.; CARDOSO, V. V.; RODRIGUES, A.; FERREIRA, E.; BENOLIEL, M. J.; ALMEIDA, C. M. M. Análise de fármacos em águas por SPE-UPLC-ESI-MS/MS. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p.138 - 149, 2014.

GAO, M. et al. An effervescence-assisted switchable fatty acid-based microextraction with solidification of floating organic droplet for determination of fluoroquinolones and tetracyclines in seawater, sediment, and seafood. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 410, n. 11, p. 2671–2687, 2018.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, A. et al. Human Campylobacteriosis in Italy: Emergence of Multi-Drug Resistance to Ciprofloxacin, Tetracycline, and Erythromycin. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 2018.

GARZA-CAMPOS, B., BRILLAS, E.; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, A.; EL-GHENYMY, A.; GUZMÁN-MAR, J. L.; RUIZ-RUIZ, E. J. Salicylic acid degradation by advanced oxidation processes. Coupling of solar photoelectro-Fenton and solar heterogeneous photocatalysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 319, p. 34 - 42, 2016.

GIGER, W. Hydrophilic and amphiphilic water pollutants using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 393, p. 37 - 44, 2009.

GOESSENS, T. et al. Highly sensitive multi-residue analysis of veterinary drugs including coccidiostats and anthelmintics in pond water using UHPLC-MS/MS: application to freshwater ponds in Flanders, Belgium. **Environmental Science: Processes & Impacts journals**, v. 22, n. 10, p. 2117–2131, 2020.

GÓMEZ, M. J.; MALATO, O.; FERRER, I.; AGÜERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 9, p. 718 – 729, 2007.

GOMIDE, P. R. S.; PRADA, T. C.; FILGUEIRA, F. G. F.; GERING, A. P.; ESCOBAR, A.; BRONDANI, J. T.; SANTAROSA, B. P.; MINTO, B. W. Intravenous Application of Metronidazole, Ceftriaxone and Enrofloxacin in Dogs Anesthetized with Isoflurane: impact of hemodynamic and cardiorespiratory parameters. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, n. 1753, p. 1-8, 2020.

GONÇALVES, E. S.; RODRIGUES, S. V.; SILVA-FILHO, E. V. The use of caffeine as a chemical marker of domestic wastewater contamination in surface waters: seasonal and spatial variations in Teresópolis, Brazil. **Revista Ambiente e Água**, v. 12, n. 2, 2017.

GOTARDO, R. et al. Hormônios e antibióticos em rio de uma bacia hidrográfica com intensa criação de suínos. **Revista de Gestão de Água da América Latina**, v. 11, n. 2, p. 67–78, 2014.

GRABOWSKI, Ł., GAFFKE, L., PIERZYNOWSKA, K., CYSKE, Z., CHOSZCZ, M., WEGRZYN, G., & WEGRZYN, A. Enrofloxacin—The Ruthless Killer of Eukaryotic Cells or the Last Hope in the Fight against Bacterial Infections? **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3648, 2022.

GRACIA-MARÍN, E.; RICO, A.; FABREGAT-SAFONT, D.; LÓPEZ, F.; HERNÁNDEZ, F.; PITARCH, E.; BIJLSMA, B. Comprehensive study on the potential environmental risk of temporal antibiotic usage through wastewater discharges, **Chemosphere**, v. 346, 2024.

GRAHAM, T. E. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. **Sports Medicine**, Auckland, v. 31, n. 11, p. 785 - 807, 2001.

GRENNI, P.; ANCONA, V.; BARRA CARACCIOLO, A.; Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. **Microchemical Journal**, v. 136, p. 25 - 39, 2018.

GROS, M., PETROVIC, M.; BARCELO, D. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. **Talanta**, v. 70, p. 678 – 690, 2006.

GUIMARÃES FIGUEIREDO, N. Avaliação Da Remoção de Interferentes Endócrinos, Ativos Farmacêuticos E Cafeína Em Água Para Abastecimento Público Do Estado de São Paulo. Tese (Doutorado), Faculdade de Farmácia Universidade de São Paulo, pp. 1–110.

GUO, X.; LV, M.; SONG, L.; DING, J.; MAN, M.; FU, L.; LU, S.; HOU, L.; CHEN, L. Profiling of the spatiotemporal distribution, risks, and prioritization of pharmaceuticals and personal care products in coastal waters of the northern Yellow Sea, China. **Journal of Hazardous Materials**, v. 459, 2023.

GURGENIDZE, D.; ROMANOVSKI, V. The Pharmaceutical Pollution of Water Resources Using the Example of the Kura River (Tbilisi, Georgia). **Water**, v. 15, n. 14, 2023.

GWOREK, B., KIJEŃSKA, M., WRZOSEK, J., GRANIEWSKA, M. Pharmaceuticals in the Soil and Plant Environment: a Review. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 232, n. 4, 2021.

HA, M.; PAEK, S. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. **Molecules**, v. 26, p. 4792, 2021.

HARRABI, M. et al. Analysis of multiclass antibiotic residues in urban wastewater in Tunisia. **Environmental Nanotechnology Monitoring & Management**, v. 10, p. 163–170, 2018.

HENNION, M. C. Solid-phase extraction: method development, sorbents, and coupling with liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 856, p. 3, 1999.

HERNANDEZ, F.; SANCHO, J. V.; GUERRERO, M. I. C.; **Trends Anal. Chem.**, v. 26, p. 466, 2007.

HERNÁNDEZ-BORGES, J.; BORGES–MIGUEL, T. M.; RODRIGUEZ-DELGADO, M. Á.; CIFUENTES, A. **Journal of Chromatography A** *Journal of Chromatography A*, v. 1153, p. 214, 2007.

HU, J. et al. Occurrence and fate of antibiotics in a wastewater treatment plant and their biological effects on receiving waters in Guizhou. **Process safety and environmental protection: transactions of the Institution of Chemical Engineers, Part B**, v. 113, p. 483–490, 2018.

HU, X.; ZHOU, Q.; LUO, Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. **Environmental Pollution**, n. 158, p. 2992-2998, 2010.

HUANG, C. H.; RENEW, J. E.; SMEBY, K. L.; PINKSTON, K.; SEDLAK, D. L. Avaliação de potenciais contaminantes antibióticos em água e análise de ocorrência preliminar. **Journal of Contemporary Water Research & Education**, v. 120, n. 1, p. 4, 2011.

HUBER, S.; REMBERGER, M.; KAJ, L.; SCHLABACH, M.; JÖRUNDSDÓTTIR, H. Ó.; VESTER, J.; ARNÓRSSON, M.; MORTENSEN, I.; SCHWARTSON, R.; DAM, M. A first screening and risk assessment of pharmaceuticals and additives in personal care products in waste water, sludge, recipient water and sediment from Faroe Islands, Iceland and Greenland. **Science of the Total Environment**, v. 562, p. 13 – 25, 2016.

HUSSAIN, S.; NAEEM, M.; CHAUDHRY, M. Estimation of Residual Antibiotics in Pharmaceutical Effluents and their Fate in Affected Areas. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 25, n. 2, p. 607–614, 2016.

IARC. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Por IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-preventive Agents, **International Agency for Research on Cancer**, volume 1, 1997.

IDE, A. H. et al. Occurrence of Pharmaceutical Products, Female Sex Hormones and Caffeine in a Subtropical Region in Brazil. **CLEAN - Soil, Air, Water**, v. 45, n. 9, p. 1700334, 2017.

IMS QUINTILES VERITAS (IQVIA); **The Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027**, 2023. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2023>>. Acesso em: 05 abril 2024.

INEA - INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE. Disponível em: <<http://www.inea.rj.gov.br/fma/qualidade-agua.asp>>. Acesso em: 10 Dez. 2018.

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Orientações sobre validação de métodos de ensaios**

químicos. **DOQ-CGCRE-008**, 2020. Disponível em:<
http://www.inmetro.gov.br/sidoq/arquivos/cgcre/doq/doq-cgcre-8_09.pdf>.
Acesso em: 30 jan. 2023.

Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Coordenação Geral de Acreditação. Documento orientativo DOQ-CGCRE-008-Revisão 7: Orientação sobre a validação de métodos de ensaios químicos. Rio de Janeiro/RJ: INMETRO, 2017.

JALILI, V.; BARKHORDARI, A.; GHIASVAND, A. New extraction media in microextraction techniques. A review of reviews. **Microchemical journal, devoted to the application of microtechniques in all branches of science**, v. 153, n. 104386, p. 104386, 2020.

JANK, L. et al. Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. Published online. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, p. 1013-1037, 2014.

JARDIM, I. C. S. F. Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas Estratégias para Preparação de Fases Sólidas. **Scientia Chromatographica**, v. 2, n. 1, 13-25, 2010.

JELIĆ, A.; GROS, M.; PETROVIĆ, M.; GINEBREDA, A.; BARCELÓ, D. Occurrence and elimination of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment. GUASCH, H.; GINEBREDA, A.; GEISZINGER, A. (Eds.), **Emerging and Priority Pollutants in Rivers: Bringing Science Into River Management Plans**, Springer, Berlin Heidelberg, 2012, p. 1 - 23.

JERMANN, D.; PRONK, W.; BOLLER, M.; SCHÄFER, A. I. THE role of NOM fouling for the retention of estradiol and ibuprofen during ultrafiltration. **J Membr Sci**, v. 329, p. 75 – 84. 2009.

JIANG, J.; ZHOU, Z.; SHARMA, V. K. Occurrence, transportation, monitoring and treatment of emerging micro-pollutants in waste water - A review from global views. **Microchemical Journal**, v. 110, p. 292 - 300, 2013.

JOSS, A.; ZABCZYNSKI, S.; GÖBEL, A.; HOFFMANN, B.; LÖFFLER, D.; McARDELL, C.S.; TERNES, T.A.; THOMSEN, A.; SIEGRIST, H. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. **Water Research**, v. 40, p. 1686 – 1696, 2006.

KESSLER, R. Pharmaceutical Factories as a Source of Drugs in Water. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 9, p. 383, 2010.

KHAN, G. A., BERGLUND, B., KHAN, K. M., LINDGREN, P. E., FICK, J. Occurrence and Abundance of Antibiotics and Resistance Genes in

Rivers, Canal and near Drug Formulation Facilities – A Study in Pakistan. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e62712, 2013.

KHAZRI, H., BEN HASSINE, S., GHORBEL-ABID, I., KALFAT, R., TRABELSI-AYADI, M. Presence of carbamazepine, naproxen, and ibuprofen in wastewater from northern Tunisia. **Environmental Forensics**, v. 20, n. 2, p. 121–128, 2019.

KLEYWEGT, C., PILEGGI, V., YANG, P., HAO, C., ZHAO, X., ROCKS, C., THACH, S., CHEUNG, P. E. Environmental loadings of Active Pharmaceutical Ingredients from manufacturing facilities in Canada. **Science of The Total Environment**, v. 646, p. 257–264, 2019.

KONÇE, İ., DEMIRALAY, E. Ç., ORTAK, H. Y. Chromatographic Determination of Thermodynamic Acid Dissociation Constants of Tetracycline Antibiotics and Their Epimers. **Journal of Chromatographic Science**, p. 1 – 6, 2019.

KOSMA, C. I.; LAMBROPOULOU D.A.; ALBANIS, T.A. Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment. **Science of The Total Environment**. v. 466 – 467, p. 421 - 438, 2014.

KOZLOWSKA, M.; RODZIEWICZ, P.; KACZMAREK-KEDZIERA, A. Structural stability of diclofenac vs. inhibition activity from ab initio molecular dynamics simulations. Comparative study with ibuprofen and ketoprofen. **Journal of Structural Chemistry**, v. 28, p. 999 – 1008, 2017.

KRAMER, R.D.; MIZUKAWA, A.; IDE, A.H.; MARCANTE, L.O.; SANTOS, M.M.; AZEVEDO, J.C.R. Determinação de anti-inflamatórios na água e sedimento e suas relações com a qualidade da água na bacia do Alto Iguaçu, Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, v. 20, n. 3, p. 657-667, 2015.

KUMARI, V.; TRIPATHI, A. K. Characterization of pharmaceuticals industrial effluent using GC-MS and FT-IR analyses and defining its toxicity. **Applied Water Science**, v. 9, n. 8, 2019.

KURISSERY, S., KANAVILLIL, N., VERENITCH, S., MAZUMDER, A. Caffeine as an anthropogenic marker of domestic waste: A study from Lake Simcoe watershed. **Ecological Indicators**, v. 23, p. 501–508, 2012.

KYLE, P. B. Toxicology: GCMS. Em: Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory. **Elsevier**, p. 131–163, 2017.

LAAK, T. L.; DURJAVA, M.; STRUIJS, J.; HERMENS, J. L. M. Solid phase dosing and sampling technique to determine partition coefficients of hydrophobic chemicals in complex matrixes. **Environmental Science & Technology**, v. 39, n. 10, p. 3736 – 3742, 2005.

LACEY, C.; BASHA, S.; MORRISSEY, A.; TOBIN, J. M. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process streams in Dublin, Ireland. **Environ Monit Assess**, v.10, p. 1007, 2008.

LAKKA, S. N.; KUPPAN, C. Principles of chromatography method development. Em: **Biochemical Analysis Tools - Methods for Bio-Molecules Studies**. [s.l.] IntechOpen, 2020.

LANÇAS, F. M. **Extração em Fase Sólida (SPE)**. Rima, São Carlos, 2004.

LARSSON, D. G. J.; DE PEDRO, C.; PAXEUS, N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. **Journal of hazardous materials**, v. 148, n. 3, p. 751–755, 2007.

LEUNG, H. W.; MINH, T. B.; MURPHY, M. B.; LAM, J. C.; SO, M. K.; MARTIN, M.; LAM, K. S. P.; RICHARDSON, B. J. Distribuição, destino e avaliação de risco de antibióticos em estações de tratamento de esgoto em Hong Kong, Sul da China. **Environment International**, v. 42, p. 1 – 9, 2012.

LI, DONG; YANG, MIN; HU, JIANYING; REN, LIREN; ZHANG, YU; LI, KUIZHAO. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 80, 2008.

LIMA, J. de P.; FARAH, A. Methylxanthines in stimulant foods and beverages commonly consumed in Brazil. **Journal Of Food Composition And Analysis**, v. 78, p. 75-85, 2019.

LIMA, K.; DE JESUS, J.; NOGUEIRA, R. Occurrence of Antibiotics in Aqueous Matrices: An Outlook about the Situation in Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 3, p. 1 - 14, 2024.

líquida com detecção por arranjo de diodos e por espectrometria de massas. **Química Nova**, v.l 34, n. 9, p. 1604-1617, 2011.

LIŠKA, I. Fifty years of solid-phase extraction in water analysis – historical development and overview. **Journal of Chromatography A**, v. 885, p. 3 – 16, 2002.

LOCATELLI, M. A.; SODRÉ, F. F.; JARDIM, W. F. Determinação de antibióticos em águas superficiais brasileiras utilizando cromatografia líquida-espectrometria de massas tandem por eletrospray. Meio Ambiente. Contam. **Toxicology**, v. 60, p. 385-393, 2011.

LOVATO, G., CIRIOLO, L., PERRUCCI, M., FEDERICI, L., IPPOLITI, R., IACOBELLI, S., ... SALA, G. HPLC-DAD validated method for DM4 and its metabolite S-Me-DM4 quantification in biological matrix for clinical and pharmaceutical applications. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v, 235, p. 115642, 2023.

LUNDBERG, T. R.; HOWATSON, G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations. **Scand J Med Sci Sports**, v. 28, p. 2252 – 2262, 2018.

MACHADO, C. K.; GRASSI, T. M.; VIDAL, C. et al. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 572, p. 138 - 146, 2016.

MACIEL, E. V. S. et al. New materials in sample preparation: Recent advances and future trends. **Trends in analytical chemistry: TRAC**, v. 119, n. 115633, p. 115633, 2019.

MADIKIZELA, LAWRENCE MZUKISI, CHIMUKA, L. Simultaneous Determination of Naproxen, Ibuprofen and Diclofenac in Wastewater Using Solid-Phase Extraction with High Performance Liquid Chromatography. **Water SA**, v. 43, n. 2, p. 264 – 274, 2017.

MADUREIRA, T. V.; ROCHA, M. J.; CASS, Q. B.; TIRITAN, M. E. Development and Optimization of a HPLC-DAD Method for the Determination of Diverse Pharmaceuticals in Estuarine Surface Waters. **Journal Of Chromatographic Science**, v. 48, n. 3, p. 176-182, 2010.

MARSIK, P.; REZEK, J.; ŽIDKOVÁ, M.; KRAMULOVÁ, B.; TAUCHEN, J.; VANĚK, T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic. **Chemosphere**, v. 171, p. 97 - 105, 2017.

MATIĆ BUJAGIĆ, I., GRUJIĆ, S., LAUŠEVIĆ, M., HOFMANN, T., MICIĆ, V. Emerging contaminants in sediment core from the Iron Gate I Reservoir on the Danube River. **Science of the total environment**, v. 662, p. 77–87, 2019.

MATTIOLI, A. V.; PUVIANI, MB; FARINETTI, A. Caffeine in Beverages: cardiovascular effects. **Caffeinated And Cocoa Based Beverages**, v. 8, p. 257-284, 2019.

MCEACHRAN, A. D. et al. Comparison of emerging contaminants in receiving waters downstream of a conventional wastewater treatment plant and a forest-water reuse system. **Environmental science and pollution research international**, v. 25, n. 13, p. 12451–12463, 2018.

MCLELLAN, T. M.; CALDWELL, J. A.; LIEBERMAN, H. R. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 71, p. 294-312, 2016.

MIEGE, C.; CHOUBERT, J. M.; RIBEIRO, L.; EUSÈBE, M.; COQUERY, M. Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants—conception of a database and first results. **Environ. Pollut.**, v. 157, n. 5, p. 1721 – 1726, 2009.

MIGOWSKA, N. et al. Simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs and estrogenic hormones in water and wastewater samples using gas chromatography–mass spectrometry and gas chromatography with electron capture detection. **Science of The Total Environment**, v. 441, p. 77–88, 2012.

MIINO, M.; MACSEK, T.; HALEŠOVÁ, T.; CHORAZY, T.; HLAVÍNEK, P. Pharmaceutical and narcotics monitoring in Brno wastewater system and estimation of seasonal effect on the abuse of illicit drugs by a wastewater-based epidemiology approach. **Science of The Total Environment**, v. 891, 2023.

MIRANDA, L., PEREIRA, V. C., MACHADO, C. S., TORRES, Y. R., DOS ANJOS, V. E., QUINÁIA, S. P. Direct Determination of Nimesulide in Natural Waters and Wastewater by Cathodic Stripping Voltammetry. **Archives of environmental contamination and toxicology**, v. 73, n. 4, p. 631–640, 2017.

MIRZAEI, R. et al. Occurrence and fate of most prescribed antibiotics in different water environments of Tehran, Iran. **The Science of the total environment**, v. 619–620, p. 446–459, 2018.

MISHRA, R.; MENTHA, S.; MISRA, Y.; DWIVEDI, N. Emerging pollutants of severe environmental concern in water and wastewater: A comprehensive review on current developments and future research. **Water-Energy Nexus**, v. 6, p. 74 – 95, 2023.

MOLNAROVA, L., HALESOVA, T., VACLAVIKOVA, M., BOSAKOVA, Z. Monitoring pharmaceuticals and personal care products in drinking water samples by the LC-MS/MS method to estimate their potential health risk. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 15, p. 5899, 2023.

MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and Seasonal Variations of Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors in the Atibaia River, Sao Paulo State (Brazil). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 8, p. 1452 - 1462, 2011.

MONTAGNER, P.; WESCHENFELDER, M.; PEREIRA, R.; MAFFI, A.; MORAES, F.; BRAUNER, C.; RABASSA, V.; PINO, F.; XAVIER, F.; CORRÊA, M. Eficácia do uso de Enrofloxacina de ação rápida no tratamento da diarreia neonatal em bezerros da raça Holandês. **Acta Scientiae Veterinariae**, v, 42, 2014.

MONTEIRO, M. A., SPISSO, B. F., SANTOS, J. R. M. P. DOS, COSTA, R. P. DA, FERREIRA, R. G., PEREIRA, M. U., ... D'AVILA, L. A. Occurrence of antimicrobials in river water samples from rural region of the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of environmental protection**, v. 07, n. 02, p. 230–241, 2016.

MONTEIRO, M., SPISSO, B., FERREIRA, R., PEREIRA, M., GRUTES, J., DE ANDRADE, B., & D'AVILA, L. Development and Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods for Determination of Beta-Lactams, Macrolides, Fluoroquinolones, Sulfonamides and Tetracyclines in Surface and Drinking Water from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n 4, 2017.

MOONEY, D. et al. An investigation of anticoccidial veterinary drugs as emerging organic contaminants in groundwater. **Science of The Total Environment**, v. 746, p. 141, 2020.

MORGAN, H. L.; PETRY, A. F.; LICKS, P. A. K.; BALLESTER, A. O.; TEIXEIRA, K. N.; DUMITH, S. C. Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil: Prevalência, Motivação e Efeitos Percebidos. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 41, n. 1, p. 102 – 109, 2017

MOSLAH, B.; HAPESHI, E.; JRAD, A.; FATTA-KASSINOS, D.; HEDHILI, A. Medicamentos e drogas ilícitas em amostras de águas residuais no nordeste da Tunísia. **Ciência Ambiental e Pesquisa de Poluição**, v. 25, p. 18226 – 18241.

MOURA, M. L.; BOSZCZOWSKI, I.; MORTARI, N.; BARROZO, L. V.; NETO, F. C.; LOBO, R. D.; DE LIMA, A. C. P.; LEVIN, A. S.; The Impact of Restricting Over-the-Counter Sales of Antimicrobial Drugs Preliminary Analysis of National Dat. **Medicine**, v. 94, 2015.

NAÇÕES UNIDAS. Nações Unidas Brasil, 2023. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável no Brasil- Água potável e saneamento. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/6>>. Acesso em: 26 janeiro 2024.

Nanotubes. **Industrial and Municipal Sludge**, p. 553–571, 2019.

NASCIMENTO, R.; FILHO, J.; NAPOLEÃO, D.; RIBEIRO, B.; CABRAL, J.; PAIVA, A. Presence Of Non-Steroidal Anti-Inflammatories In Brazilian Semiarid Waters. **Water Air Soil Pollut**, v. 234, n. 4, p. 225 – 234, 2023.

NAZARI, G.; ABOLGHASEMI, H.; ESMAIELI, M. Investigation of the Effect of Nanoparticles in the Cephalexin adsorption onto Walnut Shell-based Activated Carbon. **Iranian Journal of Health Sciences**, v. 4, n. 1, 2016.

NEBOT, C. GIBB, S. W.; BOYD, K. G. Quantification of human pharmaceuticals in water samples by high performance liquid chromatography– tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 598, p. 87-94, 2007.

NEHLIG, A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. **Pharmacological Reviews**, v. 70, n. 2, p. 384 – 411, 2018.

NIESSEN, W. M. A. State-of-the-art in liquid chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 856, p. 179 – 197, 1999.

NIKAS, A.; DOUKAS, H.; LOPEZ, M. A group decision making tool for assessing climate policy risks against multiple criteria, 2018.

NIKOLAOU, A.; MERIC, S.; FATTA, D. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, n. 4, p. 1225–1234, 2007.

NOLVACHAI, Y.; KULSING, C.; BOYSEN, R. I., MATYSKA, M. T, PESEK, J. J, MARRIOTT, P. J. Performance comparison of different silica hydride particles for the solid phase extraction of bitter chocolate non-volatile analytes with chromatographic analysis gas - quadrupolar mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 174, p. 434 – 439, 2015.

NOVÁKOVÁ, L.; VLCKOVÁ, H.; A review of current trends and advances in modern bio-analytical methods: Chromatography and sample preparation. **Analytica Chimica Acta**, v. 656, p. 8, 2009.

OGUNBANWO, O.; KAY, P.; BOXALL, A.; WILKINSON, J.; SINCLAIR, C.; SHABI, R.; FASASI, A.; LEWIS, G.; AMODA, O.; BROWN, L. High Concentrations of Pharmaceuticals in a Nigerian River Catchment. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 41, p. 551- 558, 2022.

OLIVEIRA, F. M. DE; TAVELA, A. DE O.; WAGNER, K. J. P. Associação entre fatores socioeconômicos e demográficos e vacinação antirrábica de cães e gatos domésticos. **Cadernos saúde coletiva**, v. 31, n. 2, 2023.

OMRAN, N. H. et al. Validation and application of molecularly imprinted polymers for SPE/UPLC–MS/MS detection of gemifloxacin mesylate. **Chromatographia**, v. 82, n. 11, p. 1617–1631, 2019.

ONU. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Disponível em: sustainabledevelopment.un.org. Acesso em: 23 mar 2019.

OSPAR Commission. **Dynamic Selection and Prioritisation Mechanism for Hazardous Substances**, 2002. Disponível em: www.ospar.org/documents?d=6942.> Acesso em: 10 Dez 2018.

PAÍGA, P., RAMOS, S., JORGE, S., SILVA, J. G., DELERUE-MATOS, C. Monitoring survey of caffeine in surface waters (Lis River) and wastewaters located at Leiria Town in Portugal. **Environmental science and pollution research international**, v. 26, n. 32, p. 33440–33450, 2019.

PANCU, D.; SCURTU, A.; MACASOI, I.; MARTI, D.; MIOC, M.; SOICA, C.; CORICOVAC, D.; HORHAT, D.; POENARU, M.; DEHELEAN, C. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity-A Pharmaco-Toxicological Screening. **Antibiotics (Basel)**, v. 10, n. 4, 2021.

PANDEY, K.; SHETTAR, V.; KALE, T. Efficacy of Transdermal Ketoprofen Patch in Comparison to Transdermal Diclofenac Patch in Postoperative Analgesia for Orthodontic Extractions: A Randomized Split-Mouth Study. **Cureus**, v. 15, n. 4, 2023.

PAPAGEORGIU, M.; KOSMA, C.; LAMBROPOULOU, D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. **Science of the Total Environment**., v. 543, p. 547 – 569, 2016.

PAPAIOANNOU D., KOUKOULAKIS P. H., PAPAGEORGIU M., LAMBROPOULOU D. A., KALAVROUZOTIS I. K. Investigation of pharmaceutical and personal care product interactions of soil and beets (*Beta vulgaris* L.) under the effect of wastewater reuse. **Chemosphere**, v. 238, p. 124553, 2020.

PATEL, M.; KUMAR, R.; KISHOR, K.; MLSNA, T.; PITTMAN JR.; C.U., MOHAN, D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal methods. **Chemical Reviews**, v. 119, p. 3510 – 3673, 2019.

PATEL, R., ASHCROFT, J., PATEL, A., ASHRAFIAN, H., WOODS, A. J., SINGH, H., ... LEFF, D. R. The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper-Limb Motor Performance in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 2019.

PATYRA, E.; KOWALCZYK, E.; GRELIK, A.; PRZENIOSŁO-SIWCZYŃSKA, M.; KWIATEK, K. Screening method for the determination of tetracyclines and fluoroquinolones in animal drinking water by liquid chromatography with diode array detector. **Polish Journal Of Veterinary Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 283-289, 2015.

PAWŁOWSKA, B.; TELESIŃSKI, A.; SYSA, M.; GODELA, A.; ŠČUREK, R.; BICZAK, R. Ibuprofen and Ketoprofen—Inert Drugs or Potential Environmental Hazard? **Sustainability**, v. 5, n. 2, p. 1613, 2023.

PEDROUZO, M.; REVERTÉ, S.; BORRULL, E.; POCURULL, E., MARCÉ, R. M. Pharmaceutical determination in surface and waste waters using high performance liquid chromatography (mass spectrometry). **Journal Separation. Science**, v. 30, p. 297 – 303, 2007.

PEREIRA, A. et al. Selected Pharmaceuticals in Different Aquatic Compartments: Part I—Source, Fate and Occurrence. **Molecules**, v. 25, n. 5, p. 1026, 2020.

PEREIRA, G. C.; SILVA, S. B. M.; CARVALHO, I. M. M. *Salvador no século XXI: transformações demográficas, sociais, urbanas e metropolitanas – cenários e desafios*. Rio de Janeiro: Ed. Carta Capital, 2017, 232 p.

PEREIRA-MAIA, E. C.; SILVA, P. P.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F.; MARCIAL, B. L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclinas e gliciliclinas: uma visão geral. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 700 – 706, 2010.

PÉREZ, R. A.; ALBERO, B.; TADEO, J. L. Matrix solid phase dispersion. Em: **Solid-Phase Extraction**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 531–549.

PETROVIC, M. et al. Endocrine disrupting compounds and other emerging contaminants in the environment: A survey on new monitoring strategies and occurrence data. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 378, p. 549-562, 2004.

PETROVIC, M.; BARCELO, D.; PÉREZ, S. **Comprehensive Analytical Chemistry - Analysis, Removal, Effects and Risk of Pharmaceuticals in the Water Cycle**, v. 62C, second edition, 2013.

PETROVIC, M.; CRUZ, H. M. S.; BARCELÓ, D.; **Journal of Chromatography A**, v. 1067, p. 1, 2005.

PETROVIC, M.; ELIJARRAT, E.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D.; **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 378, p. 549, 2004.

PETROVIC, M.; GROS, M.; BARCELO, D. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography–quadrupole–time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1124, p. 68 – 81, 2006.

PETROVIC, M.; HERNANDO, M. D.; DÍAZ-CRUZ, M. S.; BARCELÓ, D. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. **Journal of Chromatography A**, v. 1067, n. 1-2, p. 1-14, 2005.

PICHON, V. Extração em fase sólida para análise multirresíduo de contaminantes orgânicos em água. **Jornal de Cromatografia A**, v. 885, p. 195 - 215, 2000.

PINHEIRO, A. de S.; da ROCHA, G. O.; de ANDRADE, J. B. A SDME/GC–MS methodology for determination of organophosphate and pyrethroid pesticides in water. **Microchemical Journal**, v. 99, p. 303 – 308, 2011.

PLÖGER, G.; QUIZON, P.; ABRAHAMSSON, B.; CRISTOFOLETTI, B.; GROOT, D.; PARR, A.; LANGGUTH, P.; POLLI, J.; SHAH, V.; TAJIRI, T.; MEHTA, M.; DRESSMAN, J. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Cephalexin Monohydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 1846 – 1862, 2020.

PŁOTKA-WASYLKA, J. et al. Miniaturized solid phase extraction. Em: **Comprehensive Analytical Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 279–318.

PŁOTKA-WASYLKA, J. et al. Modern trends in solid phase extraction: New sorbent media. **Trends in analytical chemistry: TRAC**, v. 77, p. 23–43, 2016.

POOLE, F. C. New trends in solid-phase extraction. **Trends Anal. Chem**, v. 22, p. 362, 2003.

PRAVEENKUMARREDDY Y., VIMALKUMAR K., RAMASWAMY B. R., KUMAR V., SINGHAL R. K., BASU H., ET AL. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drugs from selected wastewater treatment plants of Southwestern India. **Emerging Contaminants**, v. 7, p. 43–51, 2021.

PROSSER, R. S.; SIBLEY, P. K. Human health risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in plant tissue due to biosolids and manure amendments, and wastewater irrigation. **Environment International**, v. 75, p. 223–233, 2015.

PULICHARLA, R. et al. Tetracyclines metal complexation: Significance and fate of mutual existence in the environment. **Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)**, v. 221, p. 1–14, 2017.

QIANG, Z.; ADAMS, C. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pKa) for human and veterinary antibiotics. **Water Research**, v. 38, p. 2874–2890, 2004.

QUINTERO-JARAMILLO, J. A.; CARRERO-MANTILLA, J. I.; SANABRIA-GONZÁLEZ, N. R. A Review of Caffeine Adsorption Studies onto Various Types of Adsorbents. *Scientific World Journal*, v. 2021, 2021.

RAGAB, G.; SALEH, H.; ABDULLA, N.; BAHGAT, E. Development of green micellar HPLC–DAD method for simultaneous determination of some sulbactam combinations used in COVID-19 regimen. **BMC Chemistry**, v. 17, n. 94, p 1 -13, 2023.

RAGASSI, B., AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P., ISIQUE, W. D., SILVA JUNIOR, O. P. da. Monitoramento e remoção de anti-inflamatórios em estação de tratamento de esgoto com lagoas de estabilização. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, n. 53, p. 1–12, 2019.

REHMAN, M. S. U. et al. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. **Chemosphere**, v. 138, p. 1045–55, 2015.

REIS, E.; FOUREAUX, A.; RODRIGUES, J.; MOREIRA, V.; LEBRON, Y.; SANTOS, L.; AMARAL, M.; LANGE, L. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. **Environ. Pollut**, v. 250, p. 773 – 781, 2019.

RELATÓRIO TÉCNICO Nº 028/16 - DIAGNÓSTICO DA QUALIDADE AMBIENTAL DOS RIOS DE SALVADOR E LAURO DE FREITAS, BAHIA,

BRASIL. Salvador, Bahia: INSTITUTO DO MEIO AMBIENTE E RECURSOS HÍDRICOS, 2016.

RIBANI, M., BOTTOLI, C. B. G., COLLINS, C. H., JARDIM, I. C. S. F., MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.

RIBEIRO, J. A.; SEBASTIAO, A. M.; MENDONCA, A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications. **Progress in Neurobiology**, Nova lorque, v. 68, n. 6, p. 377 - 392, 2002.

RIBEIRO, L. G. G.; ROLIM, N. D. Planeta água de quem e para quem: uma análise da água doce como direito fundamental e sua valoração mercadológica. **Revista Direito Ambiental e sociedade**, v. 7, n. 1, p. 7-33, 2017.

RIVEROS-PEREZ, E.; RIVEROS, R. Water in the human body: An anesthesiologist's perspective on the connection between physicochemical properties of water and physiologic relevance. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 26, p. 1 – 8, 2018.

ROCHA W.; ROSAA.; MARTINS, J.; POPPI, R. Determination and validation of nimesulide in pharmaceutical formulation by near infrared spectroscopy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 10, p. 1929 – 2010.

RODRIGUES JUNIOR, U. J., DZIEDZIC, M. The water footprint of beef cattle in the amazon region, Brazil. **Ciência Rural**, v. 51, n. 8, 2021.

RODRIGUES, F. de M.; MESQUITA, P. R. R.; de OLIVEIRA, L. S.; de OLIVEIRA, F. S.; FILHO, A. M.; PEREIRA, P. A. de P.; de ANDRADE, J. B. Development of a headspace solid-phase microextraction/gas chromatography-mass spectrometry method for determination of organophosphorus pesticide residues in cow milk. **Microchemical Journal**, v. 98, p. 56 – 61, 2011.

RODRIGUES, K. L. T. et al. Chemometric approach to optimize the operational parameters of ESI for the determination of contaminants of emerging concern in aqueous matrices by LC-IT-TOF-HRMS. **Microchemical journal, devoted to the application of microtechniques in all branches of science**, v. 117, p. 242–249, 2014.

RODRIGUEZ, M., LETHABY, A., FARQUHAR, C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 9, n. 9, 2019.

ROGERS, H. R. Sources, behavior and fate of organic contaminants during sewage treatment and in sewage sludges. **Science of the Total Environment**, v. 185, p. 3 - 26, 1996.

ROSSI, W. et al. Fontes de Poluição e o Controle da Degradação Ambiental dos Rios Urbanos em Salvador. **Revista interdisciplinar de gestão social**, v. 1, n. 1, p.61-74, 2012.

ROVERI, V., GUIMARÃES, L. L., TOMA, W., CORREIA, A. T. Occurrence and ecological risk assessment of pharmaceuticals and cocaine in a beach area of Guarujá, São Paulo State, Brazil, under the influence of urban surface runoff. **Environ Sci Pollut Res Int**, v. 27, n. 36, p. 45063–45075, 2020.

SADUTTO, D.; PICÓ, Y. Sample Preparation to Determine Pharmaceutical and Personal Care Products in an All-Water Matrix: Solid Phase Extraction. **Molecules**, v. 25, n. 5204, p. 1 – 24, 2020.

SANCO/12571/2013: *Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residue analysis in food and feed*. European Commission: Brussels, 2013.

ŞANLI, N.; ŞANLI, S.; ÖZKANB, G.; DENIZLI, A. Determination of pKa Values of Some Sulfonamides by LC and LC-PDA Methods in Acetonitrile-Water Binary Mixtures. **Journal of the Brazilian Chemical Society**., v. 21, n. 10, p. 1952-1960, 2010.

ŞANLI, S.; ŞANLI, N.; ALSANCAK, G. Determination of Protonation Constants of Some Tetracycline Antibiotics by Potentiometry and LC Methods in Water and Acetonitrile-Water Binary Mixtures. **Journal of the Brazilian Chemical Society**., v. 20, n. 5, p. 939-946, 2009.

SANSON, A. L.; BAETA, B. E. L.; RODRIGUES, K. L. T.; AFONSO, R. J. C. F. Equipamento de baixo custo para extração em fase sólida em amostras aquosas de grande volume utilizando pressão positiva de N₂. **Química NovaQuímica Nova**, v. 37, n. 1, p. 150 - 152, 2014.

SANTANA, A. C. B. A.; SANTANA, M. V. A.; PEREIRA, P. A. P. Development of a method based on DLLME and UFLC-DAD for the determination of antibiotics in honey samples and the study of their degradation kinetics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**., v. 29, n. 7, p. 1538 – 1550, 2018.

SANTOS et al. Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors. **Analytica Chimica Acta**, v. 550, n. 1-2, p. 116–122, 2005.

SANTOS, A. V. et al. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in water supply systems in Brazil. **The Science of the total environment**, v. 746, n. 141011, p. 141011, 2020.

SANTOS, E.; GOMES DE PINHO, J. A. **O Caminho das Águas Em Salvador**. CIAGS, 2010.

SANTOS, J.L.; APARICIO, I.; ALONSO, E.; CALLEJÓN, M. Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors. **Analytica Chimica Acta**, v. 550, n. 1-2, p. 116-122, 2005.

SANTOS, R. M. S. DOS, NASCIMENTO, R. F. DO, GONÇALVES, E. A. P., CARVALHO, J. A. A. DE, FILHO, BERTRAND, G. F., NAPOLEÃO, D. C., ... PAIVA, A. L. R. DE. Anti-inflammatory drugs analysis in a wastewater sewage treatment plant and surface water in semiarid climate. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, v. 58, n. 2, p. 261–272, 2023.

SANTOS, R. M. S. dos; NASCIMENTO, R. F. do; GONÇALVES, E. A. P.; CARVALHO, J. A. A.; BERTRAND, G. F.; NAPOLEÃO, D. C.; CABRAL, J. J. da S. P; PAIVA, A. L. R. de. Anti-inflammatory drugs analysis in a wastewater sewage treatment plant and surface water in semiarid climate. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 261-272, 2023.

SARKAR, B.; MANDAL, S.; TSANG, Y.; VITHANAGE, M.; BISWAS, J.; YI, H.; DOU, X.; OK, Y. Sustainable sludge management by removing emerging contaminants from urban wastewater using carbon nanotubes. In *Industrial and Municipal Sludge: Emerging Concerns and Scope for Resource Recovery*. **Elsevier**, p. 553-571, 2019.

SARKAR, B; NAYAK, A. Comparative assessment of analgesic activity between whole plant and parts of *Azadirachta Indica*. **World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences**, v. 13, n. 1, p. 401 – 412, 2023.

Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED); Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico; ANVISA: Brasília, 2023. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf> >. Acesso abril 2024.

SEMREEN, M., SHANABLEH, A., SEMERJIAN, L., ALNISS, H., MOUSA, M., BAI, X., ACHARYA, K. Simultaneous determination of pharmaceuticals by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry: A case study from Sharjah sewage treatment plant. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 3, p. 633, 2019.

SEVERSON, M.; ONANONG, S.; DOLEZAL, A.; BARTELT-HUNT, S.; SNOW, D.; MCFADDEN, L. Analysis of Wastewater Samples to Explore Community Substance Use in the United States: Pilot Correlative and Machine Learning Study. **JMIR Formative Research**, v. 7, 2023.

SHRAIM, A., DIAB, A., ALSUHAIMI, A., NIAZY, E., METWALLY, M., AMAD, M., ... DAWOUD, A. Analysis of some pharmaceuticals in municipal wastewater of Almadinah Almunawarah. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 719–729, 2017.

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

SILVEIRA, M. A. K. et al. Quantification of Pharmaceuticals and Personal Care Product Residues in Surface and Drinking Water Samples by SPE and LC-ESI-MS/MS. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2013.

SLATER, D. Water Scarcity in Brazil: A Case Study. **Expeditions with MCUP**, p. 1 - 42, 2019.

SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Sistema limpo em linha para extração em fase sólida de contaminantes emergentes em Águas naturais. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 216 - 219, 2010.

SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: A sewage-to-tap issue. **Water, air, and soil pollution**, v. 206, n. 1–4, p. 57–67, 2010.

SODRÉ, F. F.; MONTAGNER, M. A. F.; JARDIM, W. F. Ocorrência de Interferentes Endócrinos e Produtos Farmacêuticos em Águas Superficiais da Região de Campinas (SP, Brasil). **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 2, n. 2, p. 187-196, 2007.

SOHAIL, R.; MATHEW, M.; PATEL, K.; REDDY, S.; HAIDER, Z.; NARIA, M.; HABIB, A.; ABDIN, Z.; RAZZAQ, C.; AKBAR, A. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. **Cureus**, v. 15, n. 4, 2023.

SORIA, A. C. et al. Headspace techniques for volatile sampling. Em: **Comprehensive Analytical Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 255–278.

SOUSA, D. N. R.; MOZETO, A. A.; CARNEIRO, R. L.; FADINI, P. S. Electrical conductivity and emerging contaminant as markers of surface freshwater contamination by wastewater. **Science of The Total Environment**, v. 484, p. 19-26, 2014.

SPATARO, F. et al. Antibiotic residues and endocrine disrupting compounds in municipal wastewater treatment plants in Rome, Italy. **Microchemical journal, devoted to the application of microtechniques in all branches of science**, v. 148, p. 634–642, 2019.

STACKELBERG, P. E. et al. Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. **Science of The Total Environment**, v. 329, n. 1-3, p. 99–113, 2004.

STONE, J. Sample preparation techniques for mass spectrometry in the clinical laboratory. Em: **Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory**. [s.l.] Elsevier, 2017. p. 37–62.

STUMPF, M., TERNES, T. A., WILKEN, R., 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.

TARPANI, R. R. Z., ALFONSÍN, C., HOSPIDO, A., AZAPAGIC, A. Life cycle environmental impacts of sewage sludge treatment methods for resource recovery considering ecotoxicity of heavy metals and pharmaceutical and personal care products. **Journal of Environmental Management**, v. 260, p. 109643, 2020.

TEGEGNE, B.; CHANDRAVANSHI, B.; ZEWGE, F.; CHIMUKA, L. Solid-phase optimisation for simultaneous determination of thirteen pharmaceuticals in Ethiopian water samples with HPLC-DAD detection: an initial assessment. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 193, n. 5, 2021.

THOMAS, K. V. et al. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **Journal of the American Water Resources Association**, v. 50, n. 2, p. 302 - 308, 2014.

TONG, L.; HUANG S.; WANG Y.; LIU H.; LI, M. OCCURRENCE of antibiotics in the aquatic environment of Jiangnan Plain, central China. **Science of the Total Environment**, v. 497, p. 180–187, 2014.

TUZIMSKI, T., PETRUCZYNIK, A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM). **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 17, p. 4026, 2020.

TYUMINA, E; SUBBOTINA, M; POLYGALOV, M; TYAN, S; IVSHINA, I. Ketoprofen as an emerging contaminant: occurrence, ecotoxicity and (bio)removal. **Frontiers in microbiology**, v. 14, 2023.

United States Pharmacopoeia, USP 26 NF 21, 2003. Near infrared spectrophotometry, p. 2388 (Chapter 1119).

US EPA. Pharmaceuticals and personal care products in water, soil, sediment and biosolids by HPLC / MS / MS, 2007.

VAAMONDE, C. A.; CONTRERAS, G. N.; DIEGO, J. M. Sulfonamides, sulfadiazine, trimethoprim-sulfamethoxazole, pentamidine, pyrimethamine, dapsone, quinolones. **Clinical Nephrotoxins**, p. 223–247, 2003.

VAN DE STEENE, J. C.; LAMBERT, W. E.; **Journal of Chromatography A**, v. 1182, p. 153, 2008.

VERAS, T. B.; LUIZ RIBEIRO DE PAIVA, A.; DUARTE, M. M. M. B.; NAPOLEÃO, D. C.; DA SILVA PEREIRA CABRAL, J. J. Analysis of the presence of anti-inflammatories drugs in surface water: A case study in Beberibe river - PE, Brazil. **Chemosphere**, v. 222, p. 961–969, 2019.

VIENO, N.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. **Water Research**, v. 41, p. 1001–1012, 2007.

VIZENTIN, N. P.; GIANNINI, D. T.; TAKEY, M.; KUSCHNIR, M. C. C. Caffeine consumption and association with sleep duration and screen time in Brazilian adolescents (ERICA Study). **Nutrition**, v. 118, p. 112233, 2024.

WANG, Y. et al. A polymeric solid-phase microextraction fiber for the detection of pharmaceuticals in water samples. **Journal of chromatography A**, v. 1623, n. 461171, p. 461171, 2020.

WATANABE, N., BERGAMASCHI, B. A., LOFTIN, K. A., MEYER, M. T., HARTER, T. Cod, MA. Use and environmental occurrence of antibiotics in freestall dairy farms with manure forage fields. **Environmental Science and Technology**, v. 44, p. 6591, 2010.

WATKINSON, A. J.; MURBY, E. J.; KOLPIN, D. W. A ocorrência de antibióticos em uma bacia hidrográfica urbana: das águas residuais à água potável. **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 2711 – 2723, 2009.

WHITEHEAD, B. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - occurrence and treatment efficiency. **Science of the Total Environment**, v. 409, p. 1481 - 1488, 2011.

WHITESIDES, G. M. Reinventing Chemistry. Future of Chemistry - Special Issue 150 Years of BASF, **Angewandte Chemie International Edition**. v. 54, p. 3196 – 3209, 2015.

WHO. Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, 4^a edição, Geneva 27, Switzerland, 2011.

WILLE, K.; NOPPE, H.; VERHEYDEN, K.; BUSSCHE, V. J.; CAETER, P. V.; JASSEN, C. R.; BRABANDER, H. F.; VANHAECKE, L. Validation and application of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 13 pharmaceuticals in seawater. **Anal Bioanal Chem**, v. 397, p. 1797 – 1808, 2010.

WILLIAMS, B.; BUVANENDRAN, A. Chapter 17 - Nonopioid analgesics: NSAIDs, COX-2 inhibitors, and acetaminophen, *Essentials of Pain Medicine (Third Edition)*, W.B. Saunders, p. 130-139, 2011.

WILSCHNACK, M., HOMER, B., CARTMELL, E., YATES, K., PETRIE, B. Targeted multi-analyte UHPLC-MS/MS methodology for emerging

contaminants in septic tank wastewater, sludge and receiving surface water. **Analytical methods**, v. 16, n. 5, p. 709–720, 2024.

WONGRAKPANICH, S.; WONGRAKPANICH, A.; MELHADO, K.; RANGASWAMI, J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti - Inflammatory Drug Use in The Elderly. **Aging and disease**, v. 9, n. 1, p. 143 - 150, 2018.

World Health Organization (WHO); WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016 - 2018; WHO: Geneva, Switzerland, 2018. [<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>] acessado em abril 2024.

XU, L.; ZHANG, H.; XIONG, P.; ZHU, Q.; LIAO, C.; JIANG, G. Ocorrência, destino e avaliação de risco de antibióticos típicos de tetraciclina no ambiente aquático: uma revisão. **Ciência. Meio Ambiente Total**; v. 753, p. 141975, 2021.

YAN, Q. et al. Occurrence, fate and ecotoxicological assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants in Chongqing, the Three Gorges Reservoir Area. **The Science of the total environment**, v. 470–471, p. 618–630, 2014.

YANG, Y. T. **Contaminants in the Urban Environment. Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) Part 2**. University of Florida Extension, 2015.

YE, C.; XIAO, X.; SUI, H.; YANG, D.; YONG, L.; SONG, Y. Trends of caffeine intake from food and beverage among Chinese adults: 2004 - 2018. **Food And Chemical Toxicology**, v. 173, p. 113629, 2023.

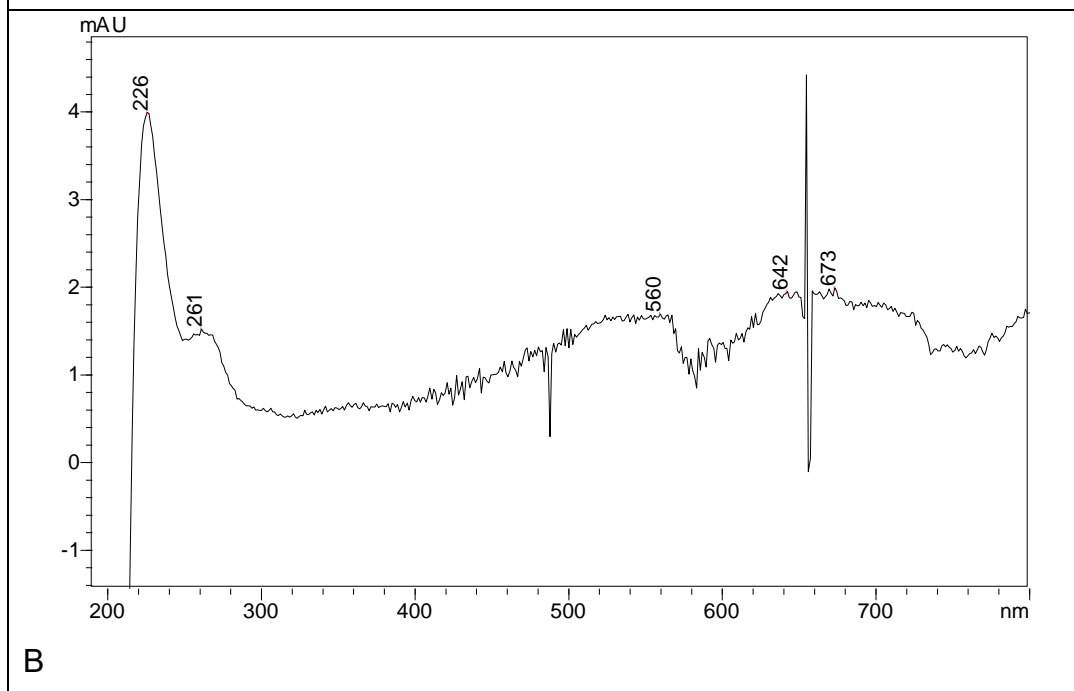
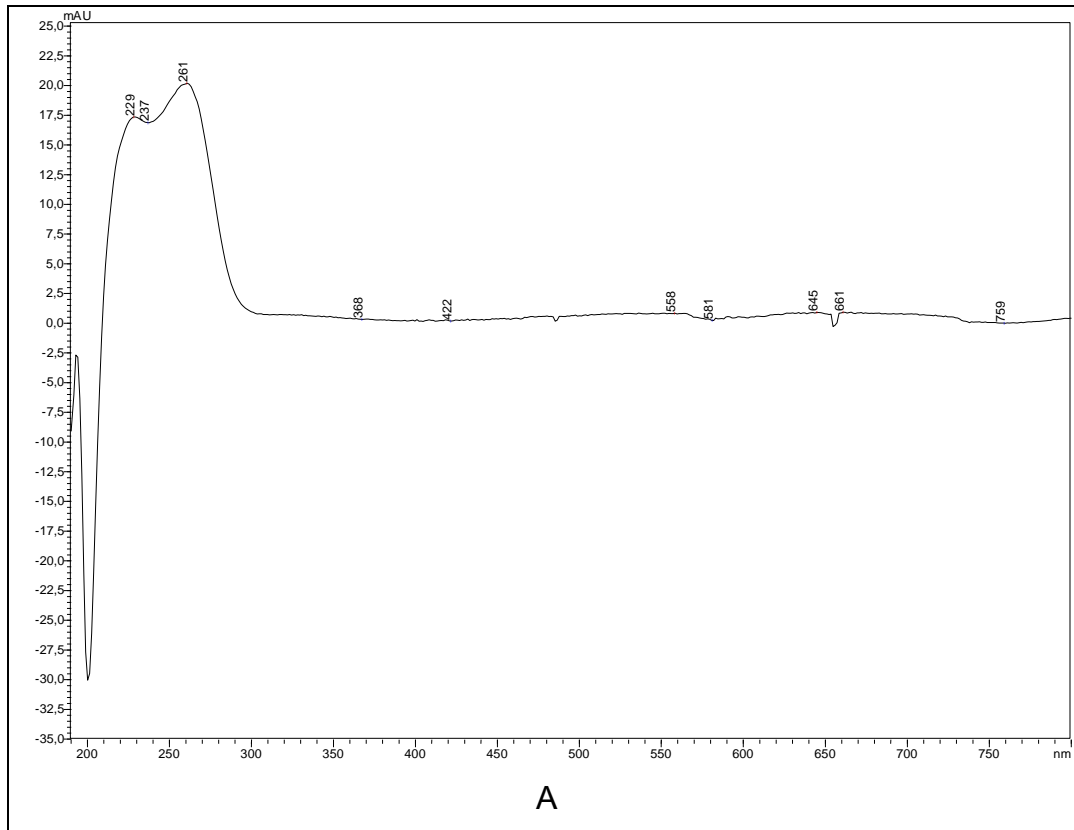
ZHAO, J. L. et al. Evaluation of triclosan and triclocarban at river basin scale using monitoring and modeling tools: Implications for controlling of urban domestic sewage discharge. **Water Research**, v. 47, n. 1, p. 395–405, 2013.

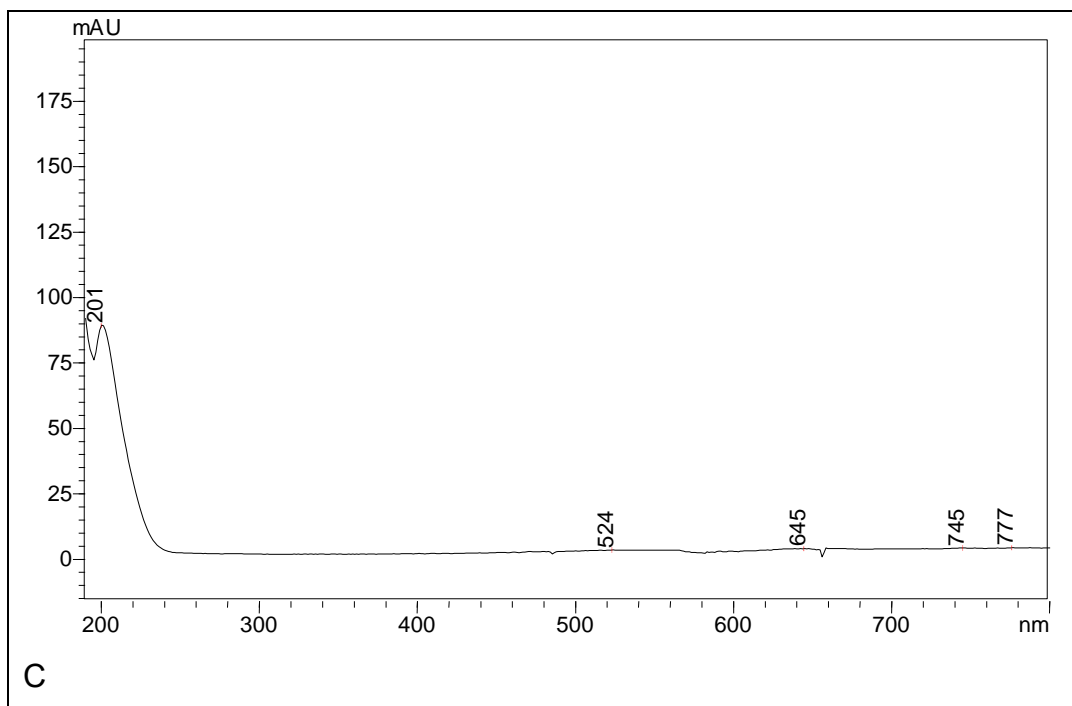
ZHAO, J. L.; YING, G. G.; WANG, L.; YANG, J. F.; YANG, X. B.; YANG, L. H.; LI, X.; **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 962, 2009.

ZWIR-FERENC, A.; BIZIUK, M. Solid phase extraction technique - trends, opportunities and applications. **Polish Journal of Environmental Studies**, v. 15, p. 677 – 690, 2006.

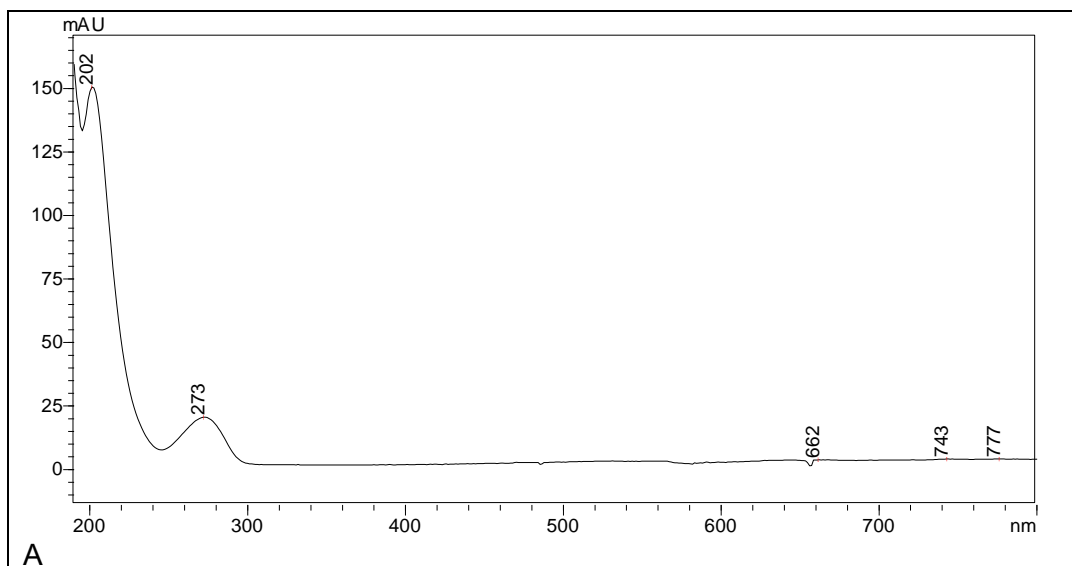
ANEXO

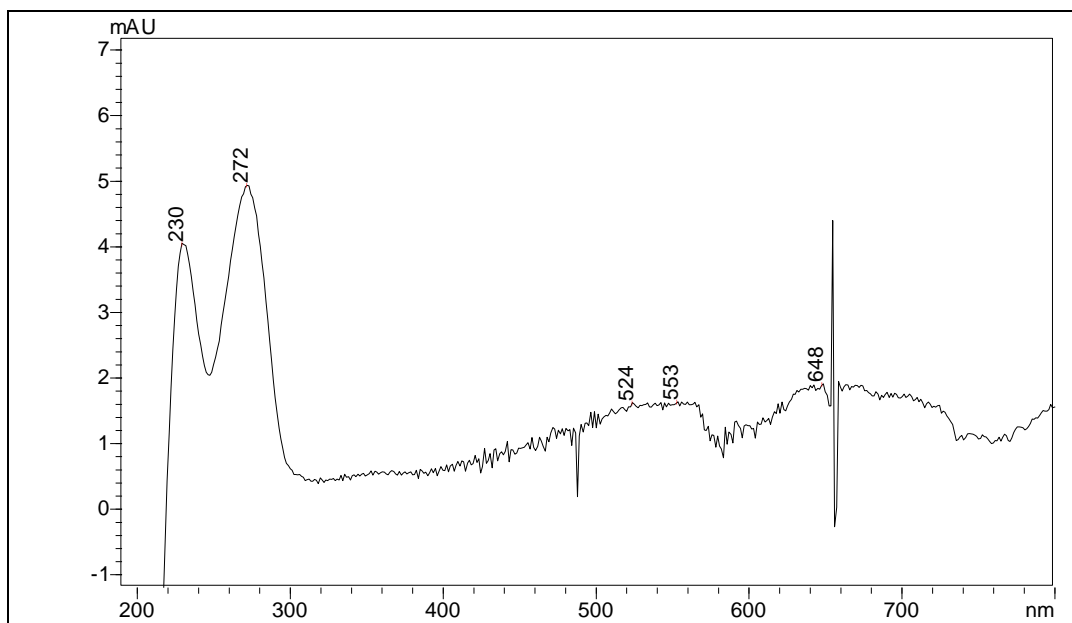
ANEXO 1: Espectro obtido para a solução-padrão da cefalexina (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 261 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



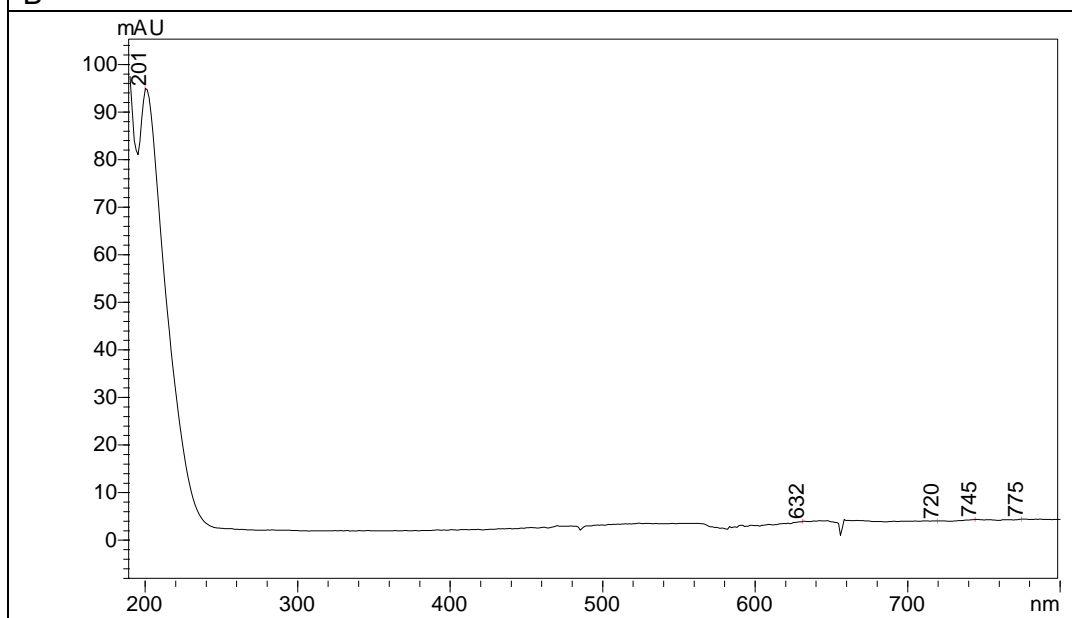


ANEXO 2: Espectro obtido para a solução-padrão da cafeína (10 mg L^{-1}) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL^{-1} , com detecção em 273 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



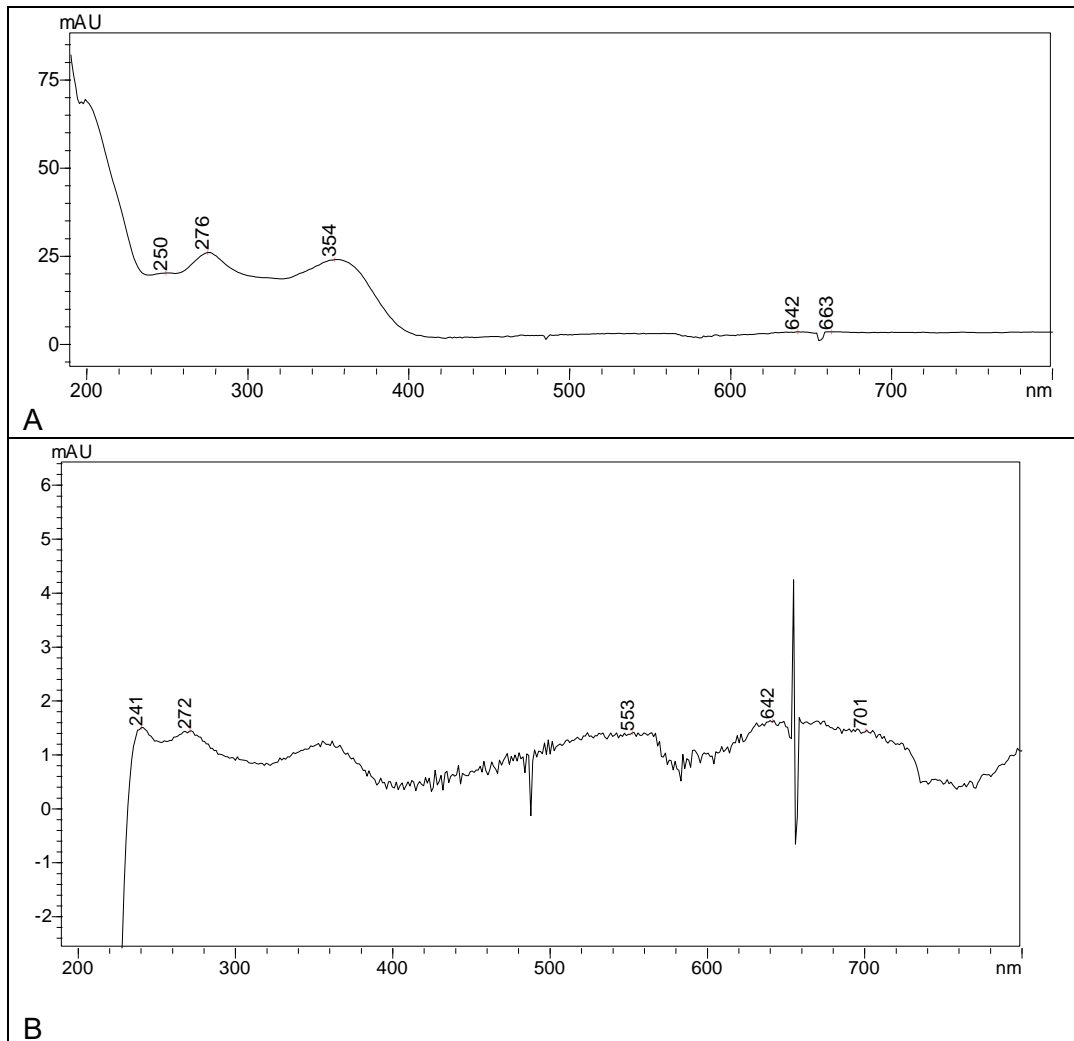


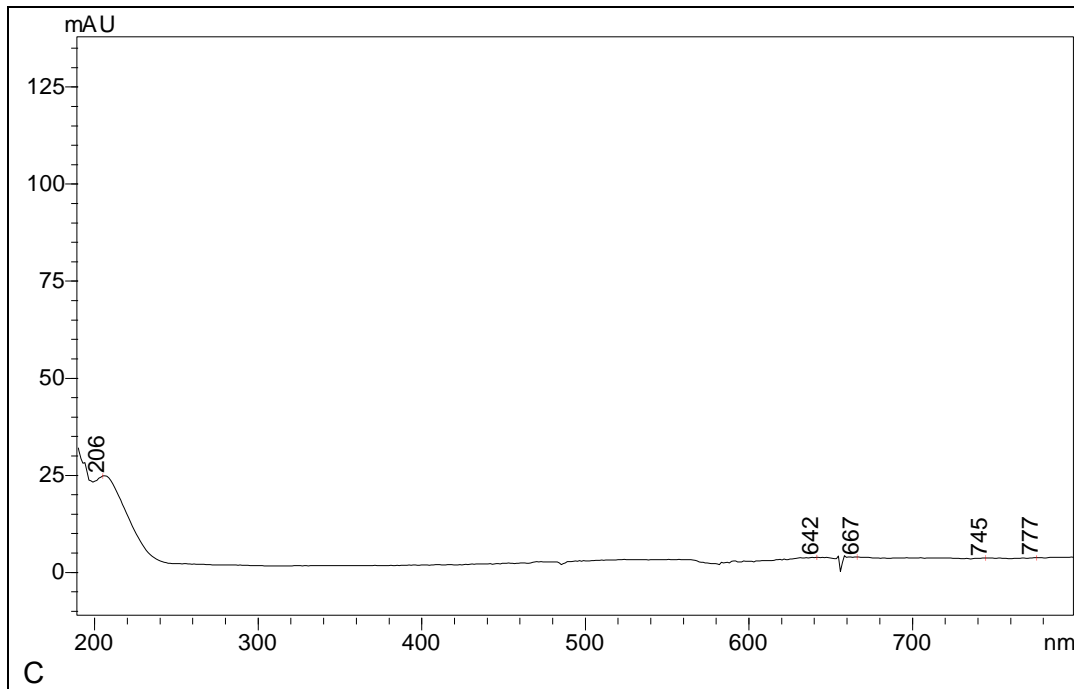
B



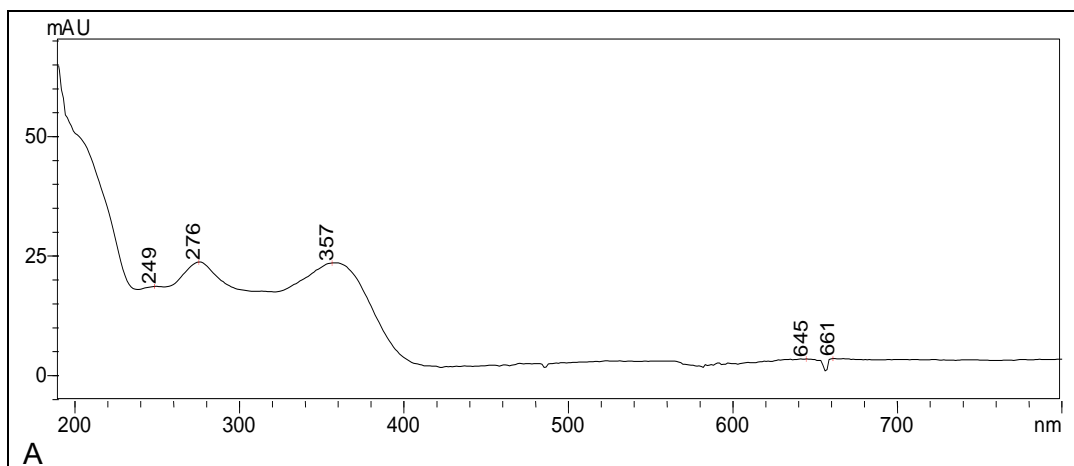
C

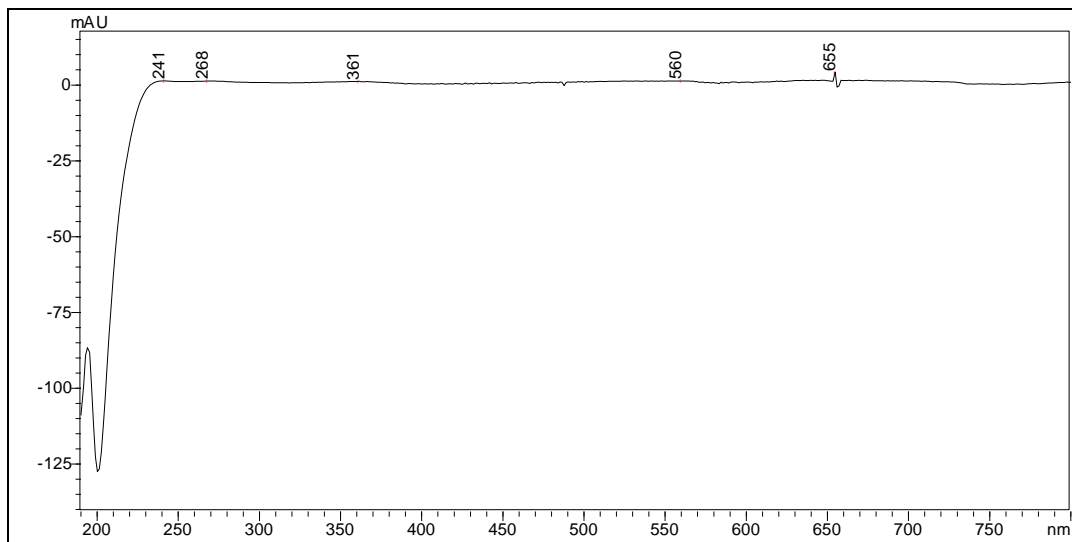
ANEXO 3: Espectro obtido para a solução-padrão da oxitetraciclina (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 276 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



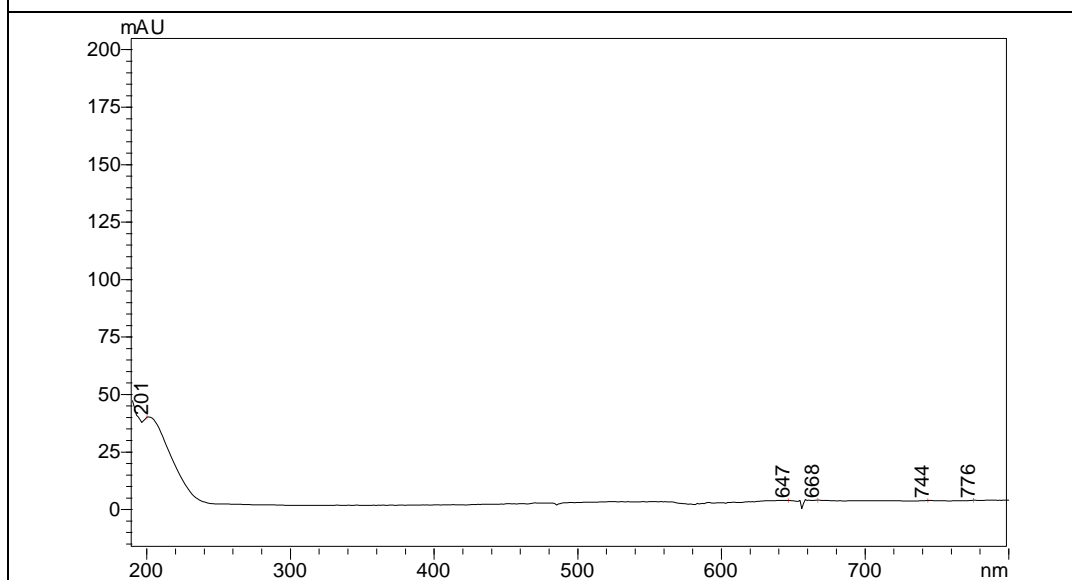


ANEXO 4: Espectro obtido para a solução-padrão da tetraciclina (10 mg L⁻¹) (A); A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 358 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



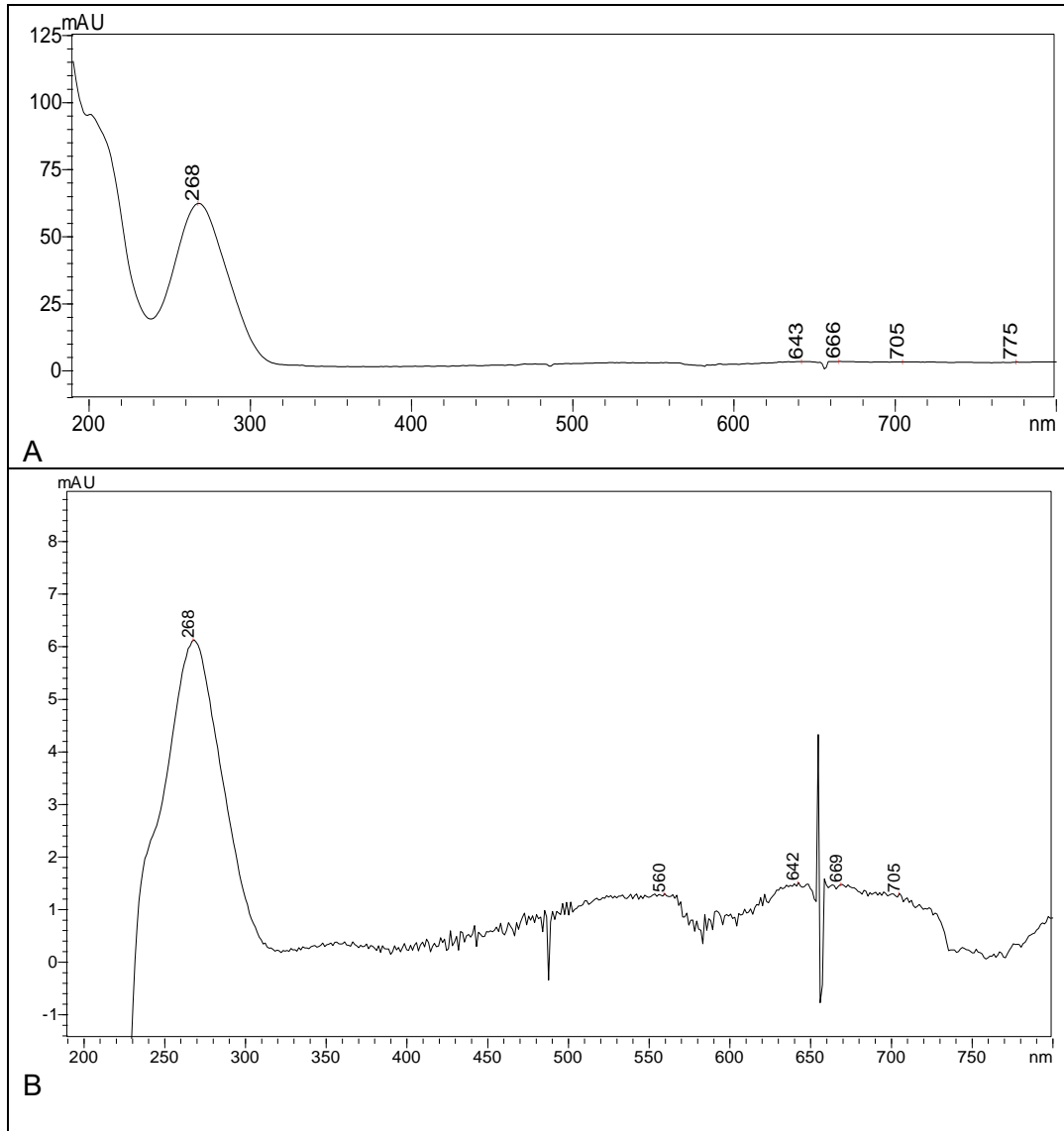


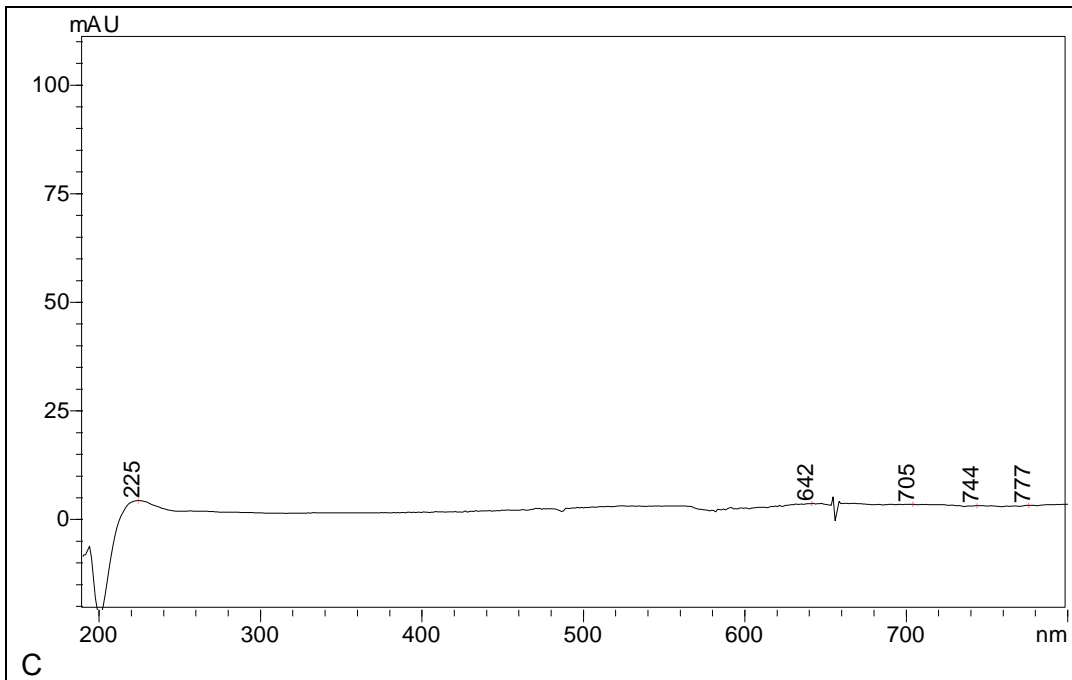
B



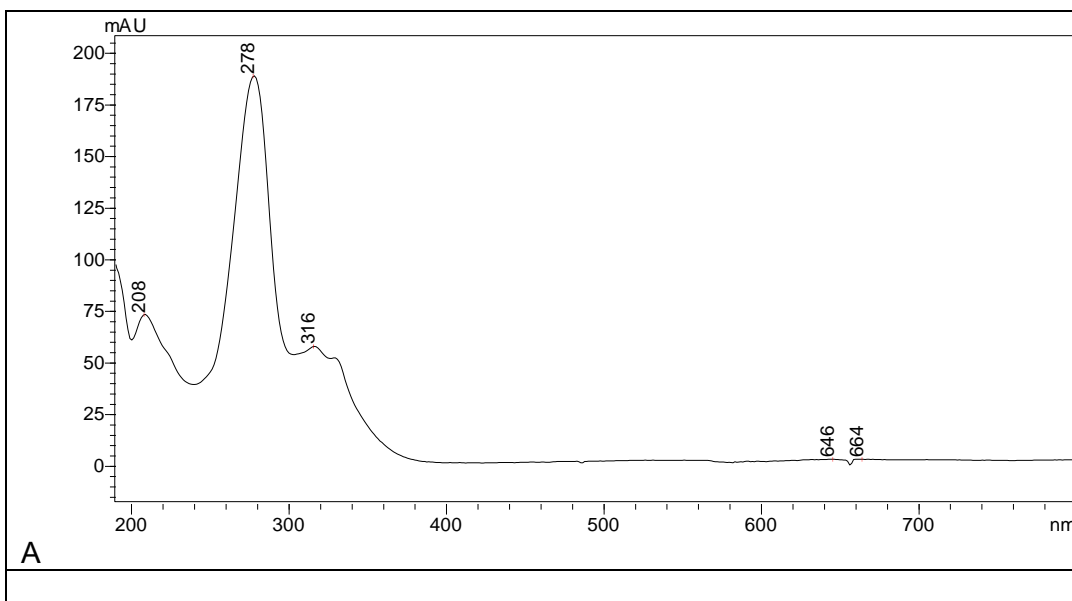
C

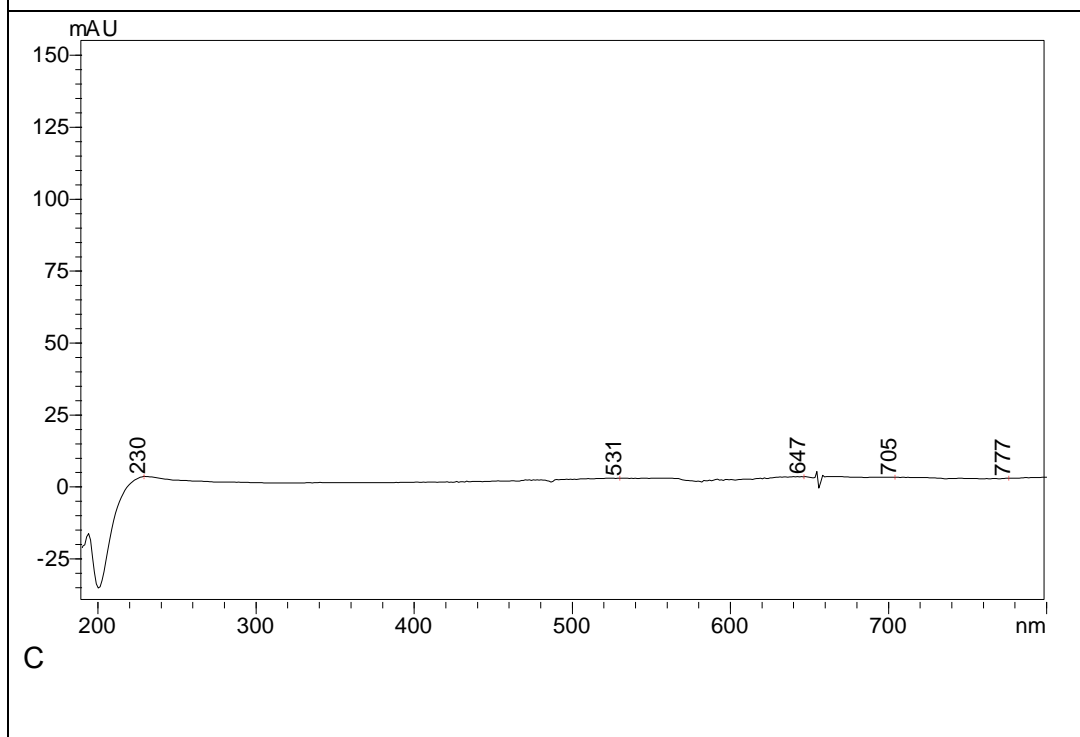
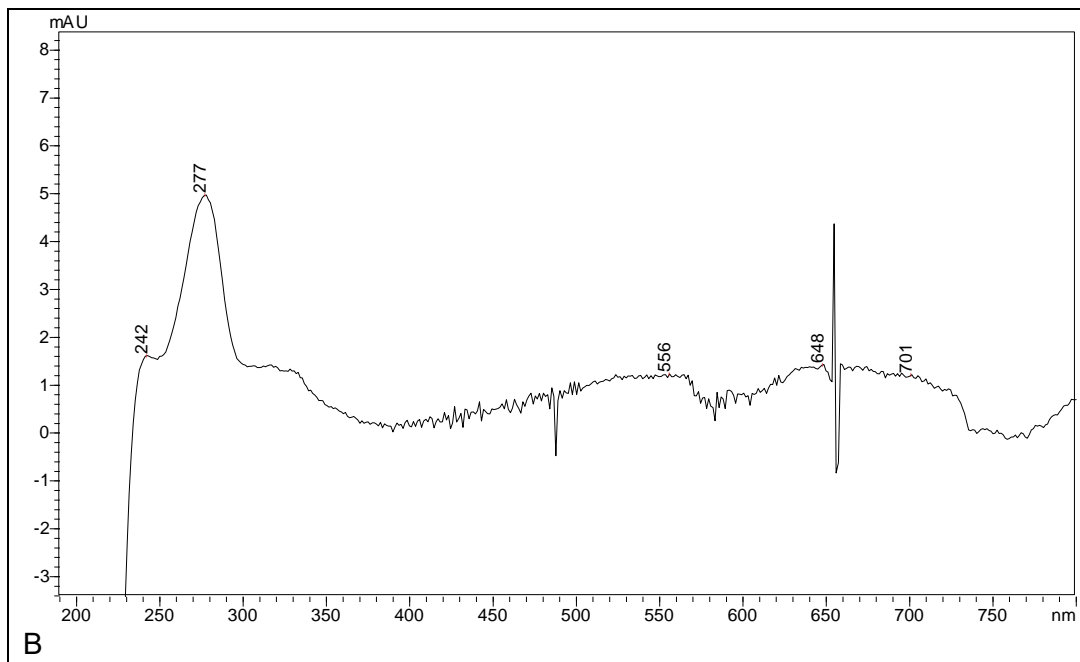
ANEXO 5: Espectro obtido para a solução-padrão da sulfametoxazol (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 267 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



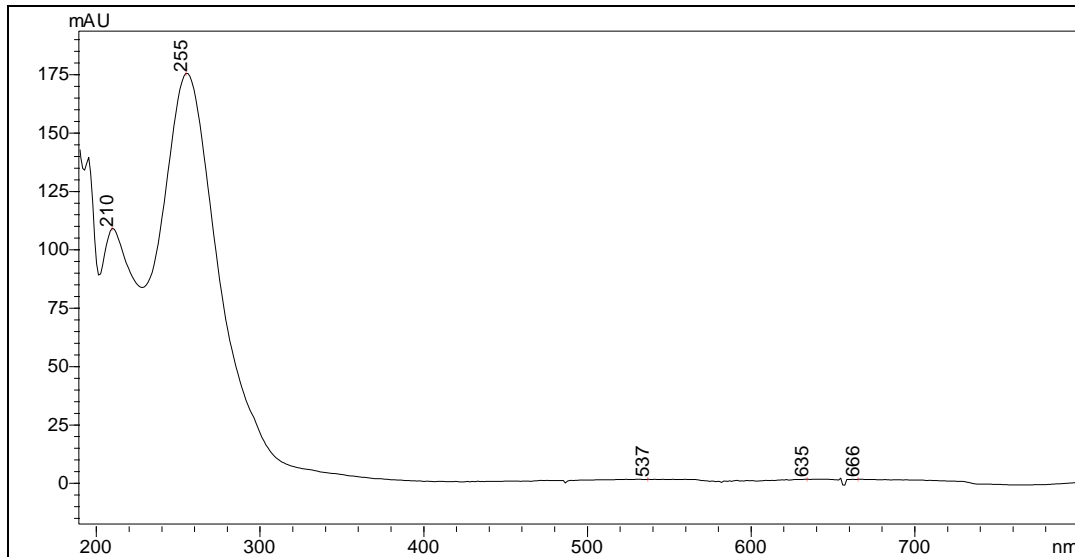


ANEXO 6: Espectro obtido para a solução-padrão da enrofloxacin (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 276 nm (B) e matriz isenta do analito (C)

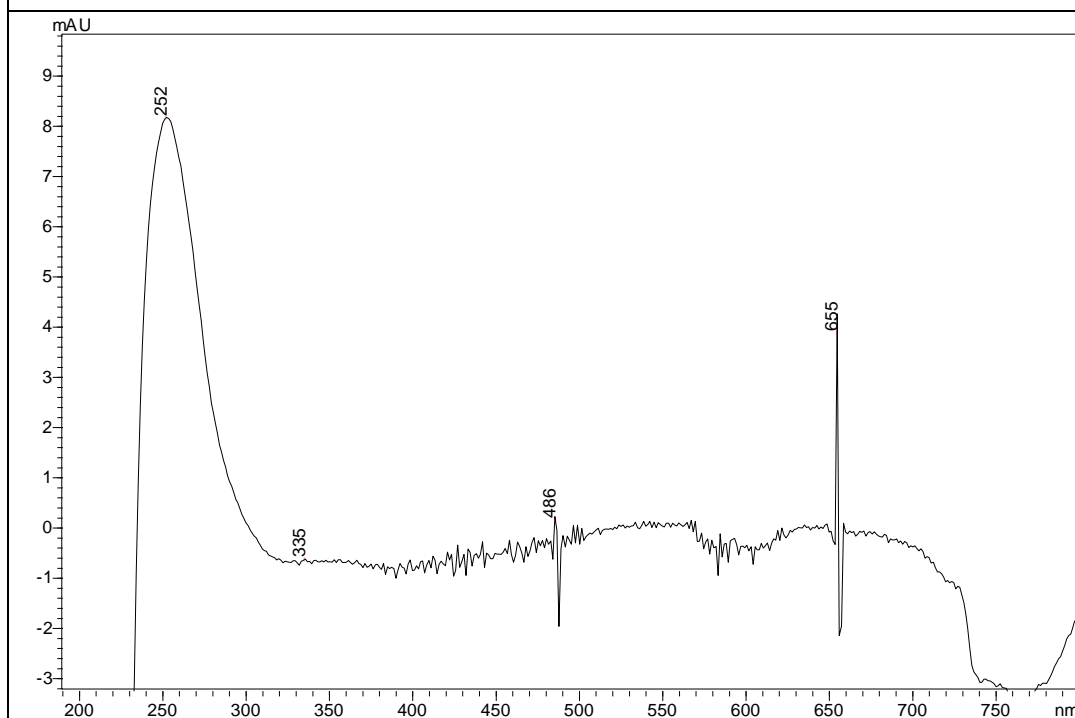




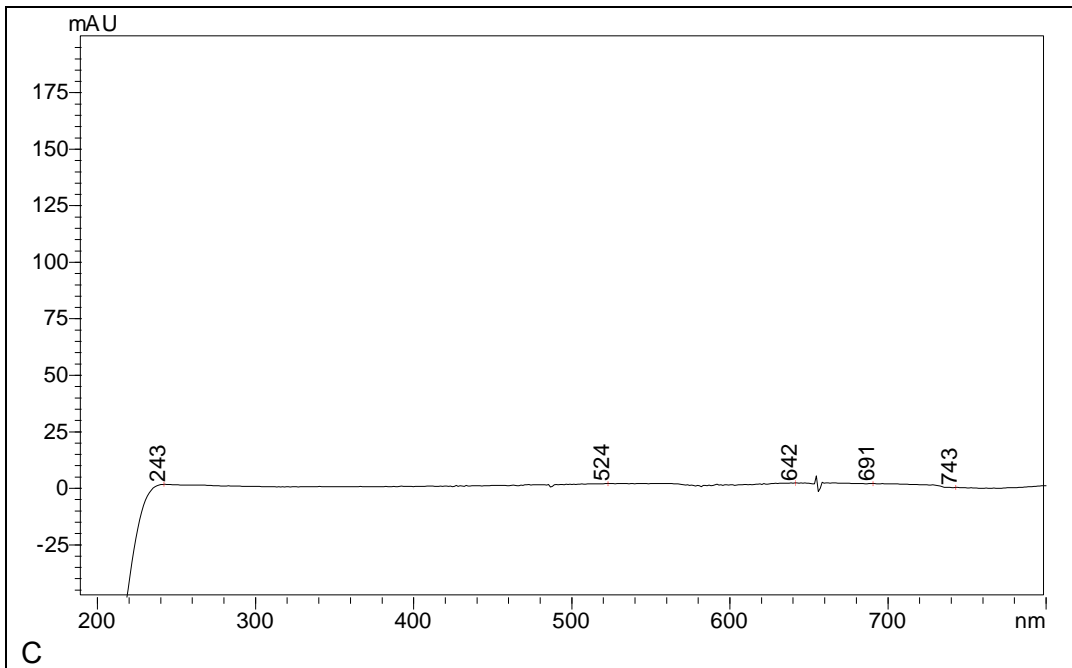
ANEXO 7: Espectro obtido para a solução-padrão do cetoprofeno (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 257 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



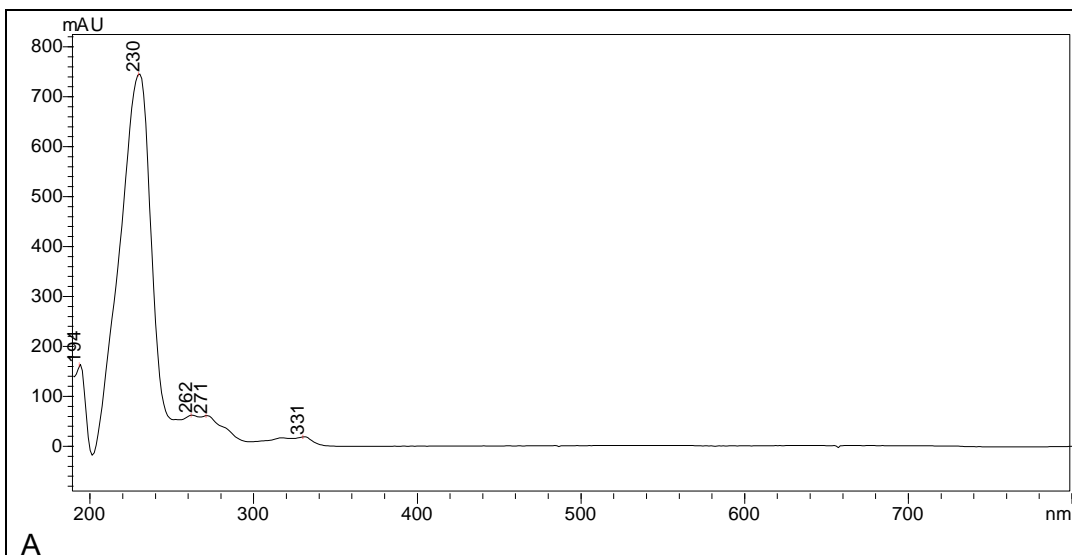
A

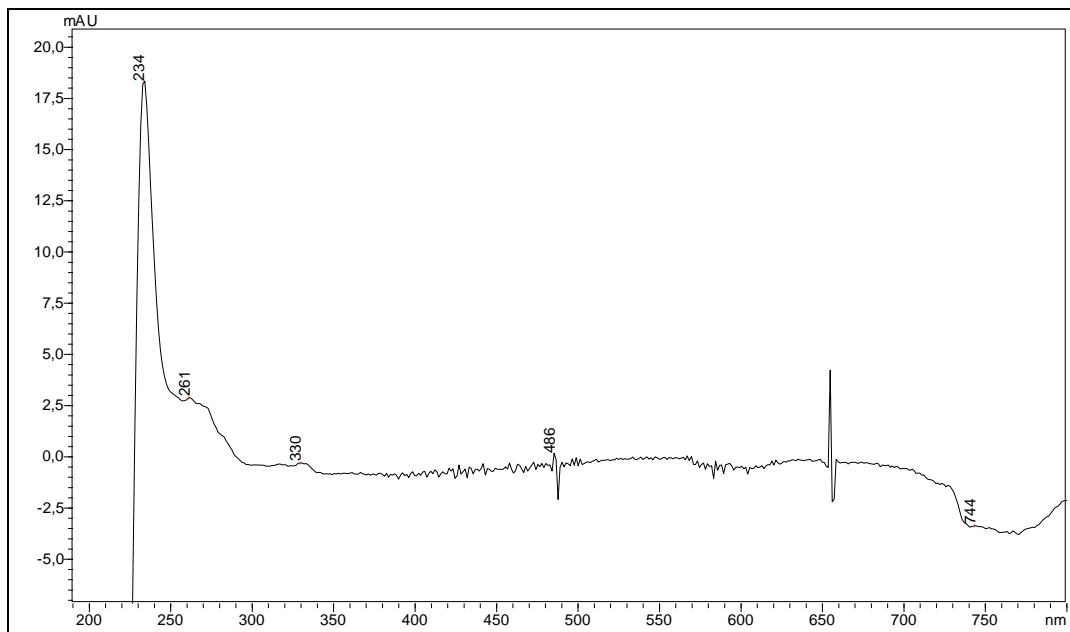


B

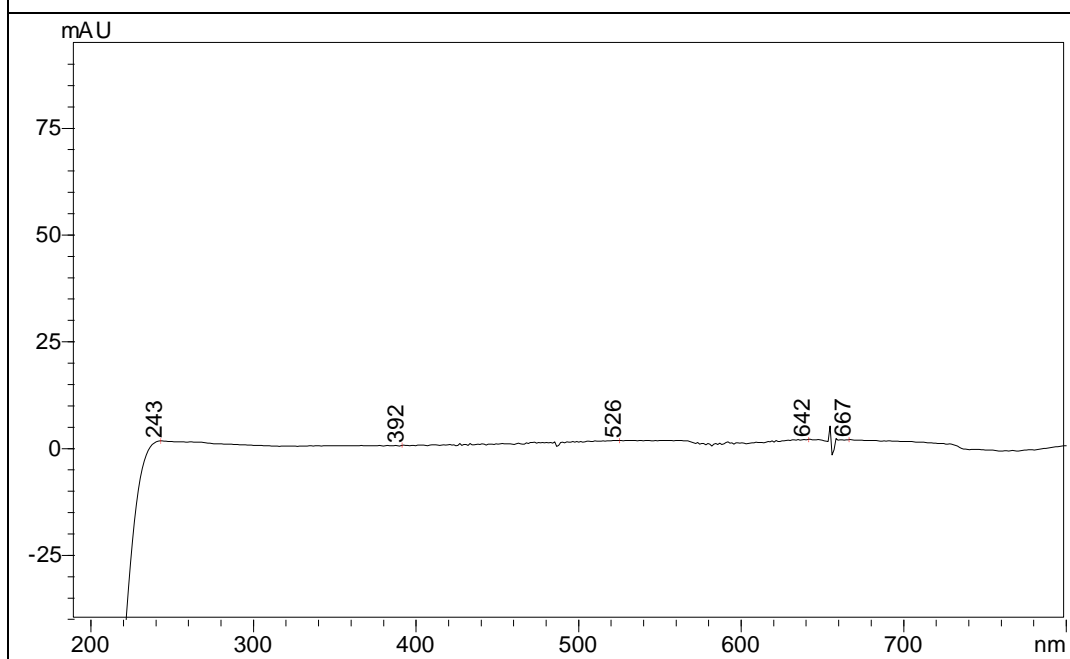


ANEXO 8: Espectro obtido para a solução-padrão do naproxeno (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 226 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



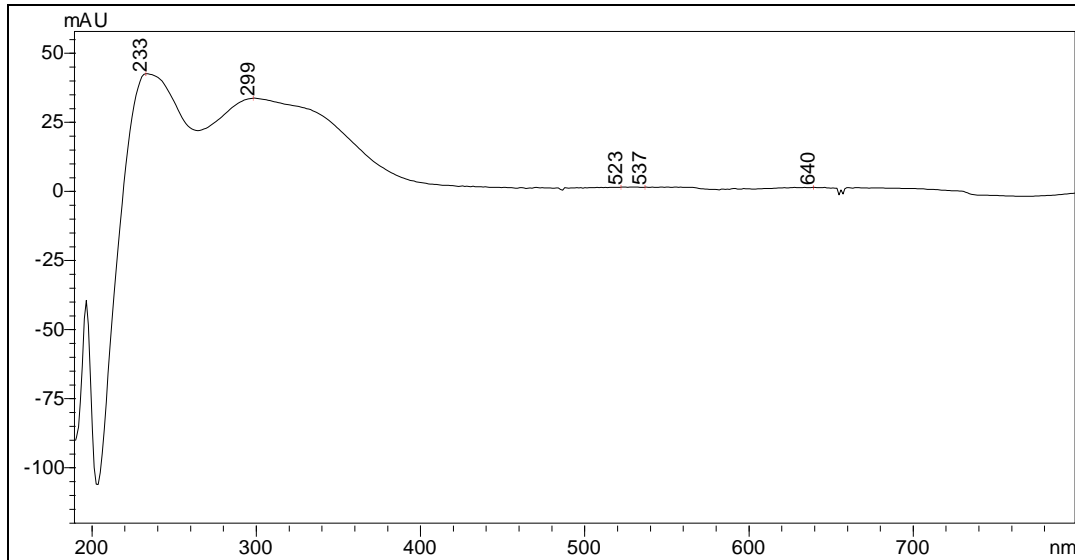
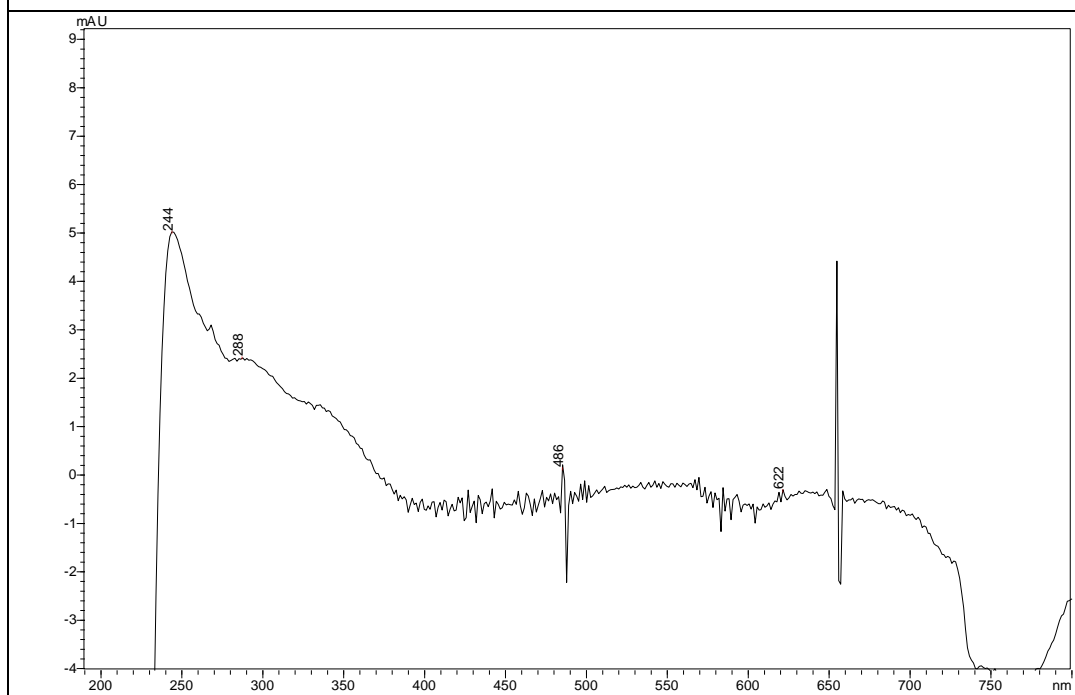


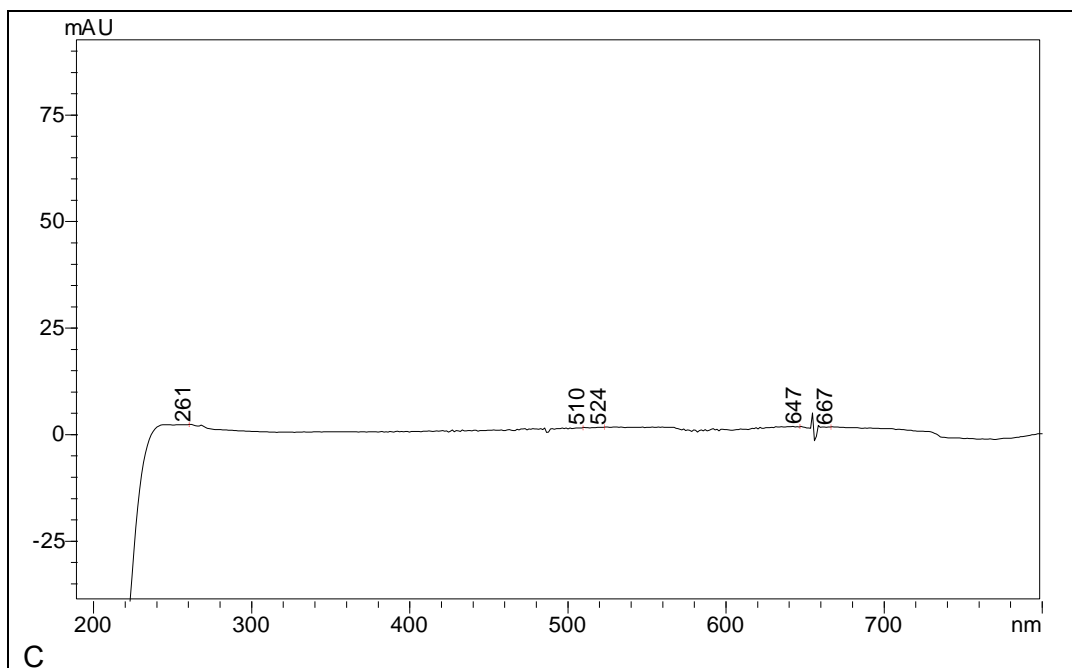
B



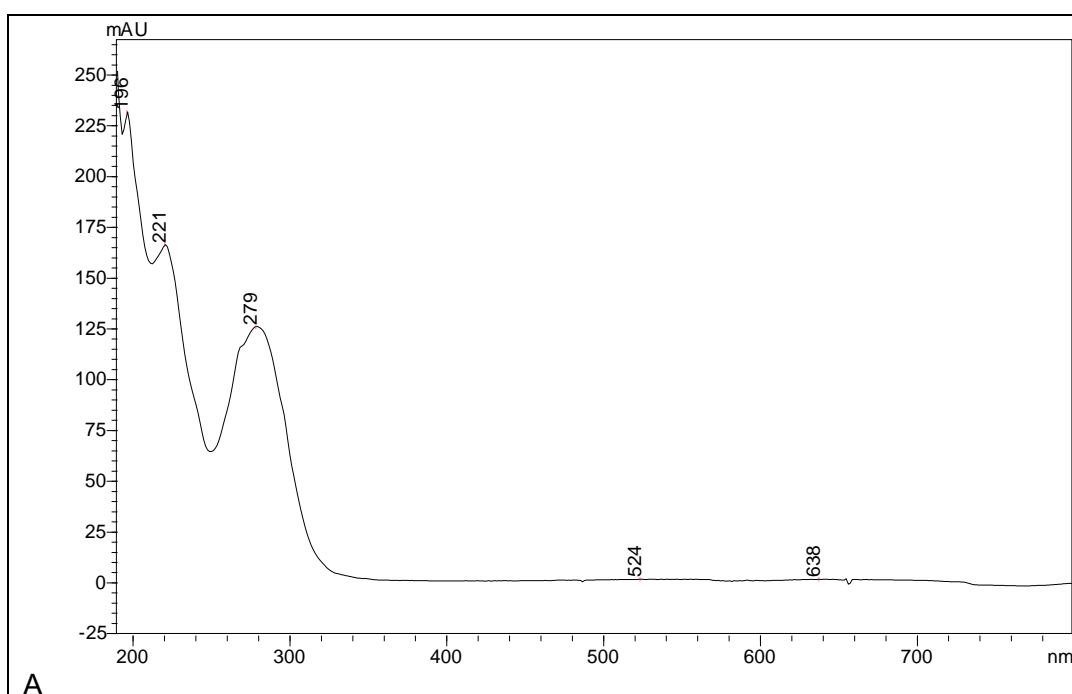
C

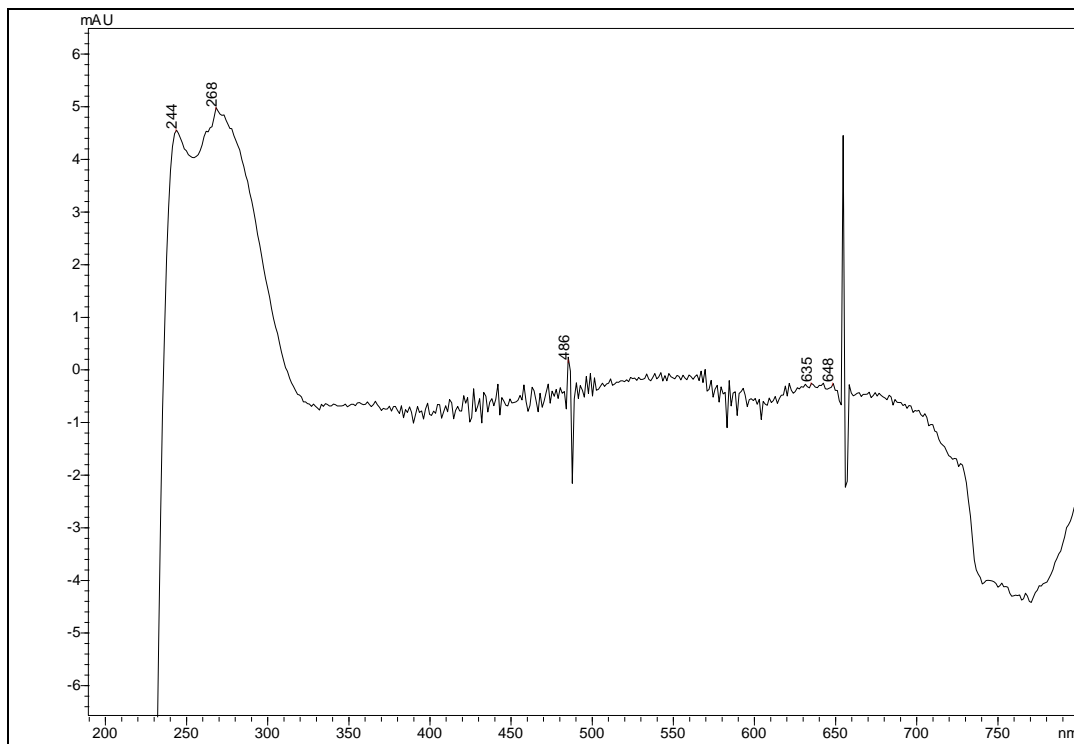
ANEXO 9: Espectro obtido para a solução-padrão da nimesulida (10 mg L⁻¹) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 300 nm (B) e matriz isenta do analito (C)

**A****B**

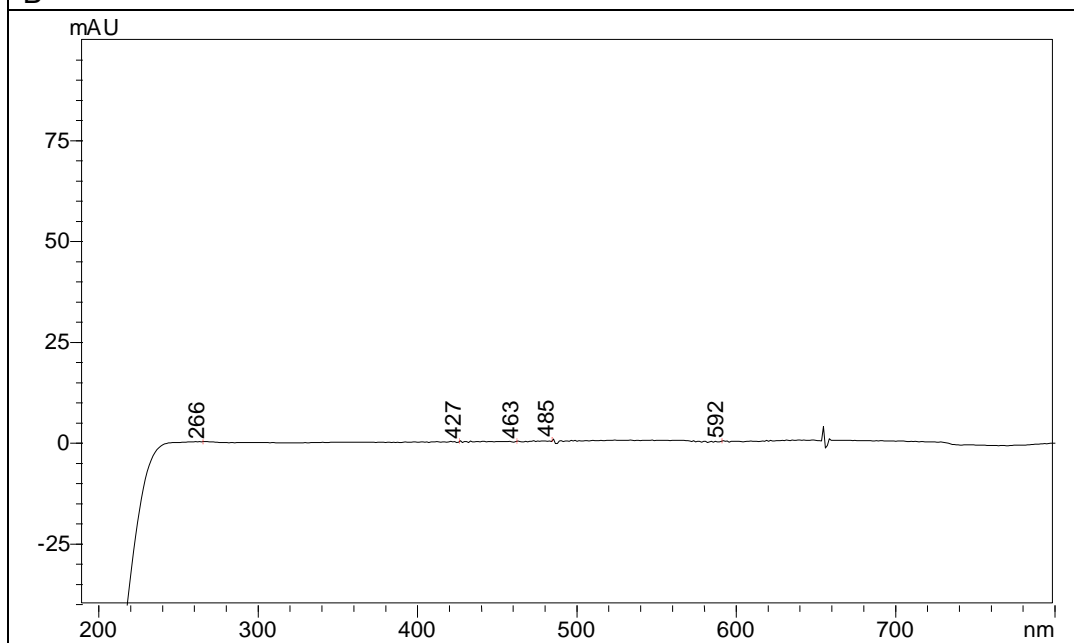


ANEXO 10: Espectro obtido para a solução-padrão do diclofenaco (10 mg L^{-1}) (A); extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL^{-1} , com detecção em 280 nm (B) e matriz isenta do analito (C)



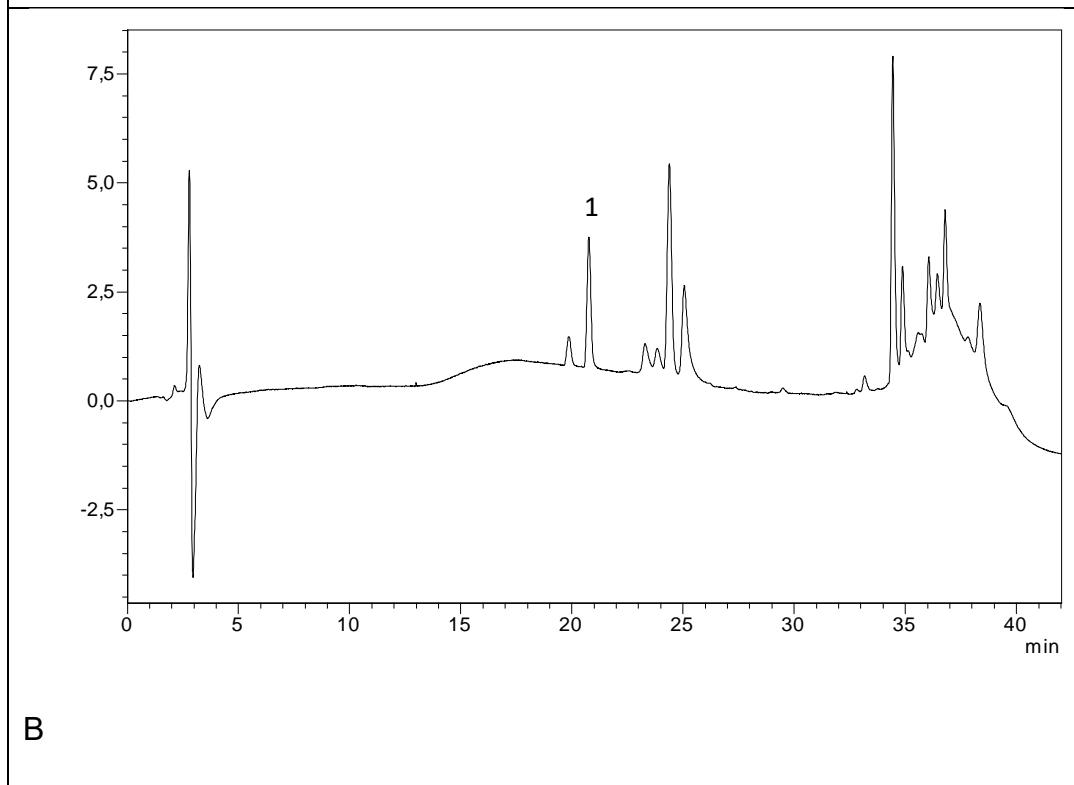
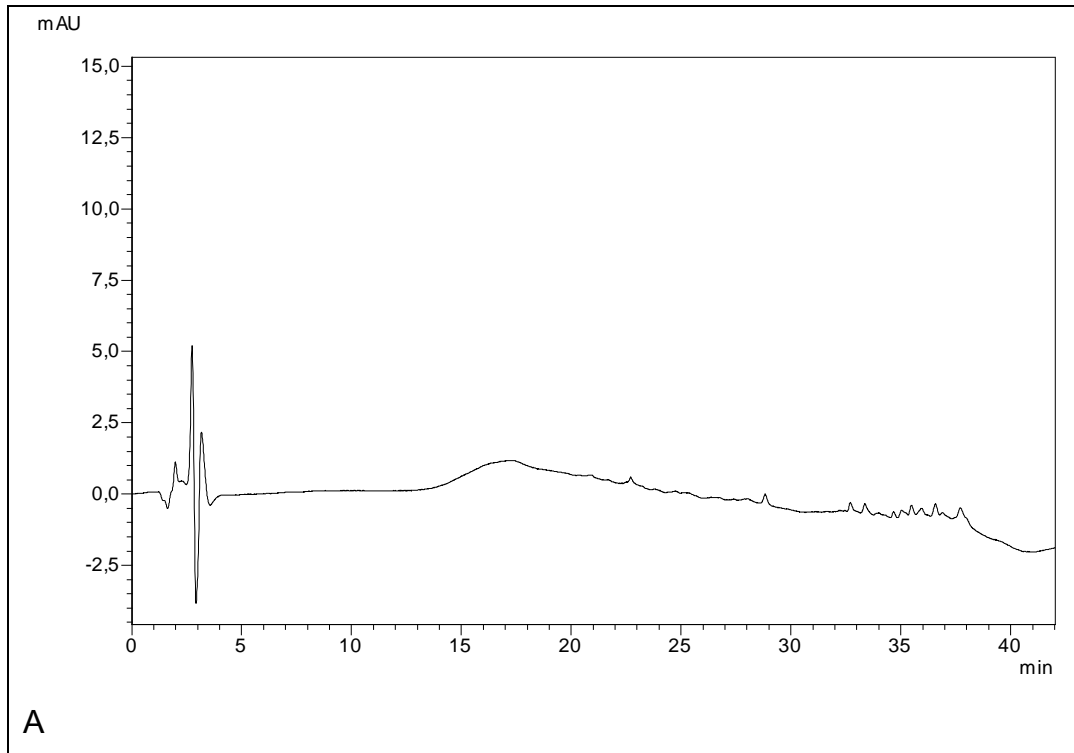


B

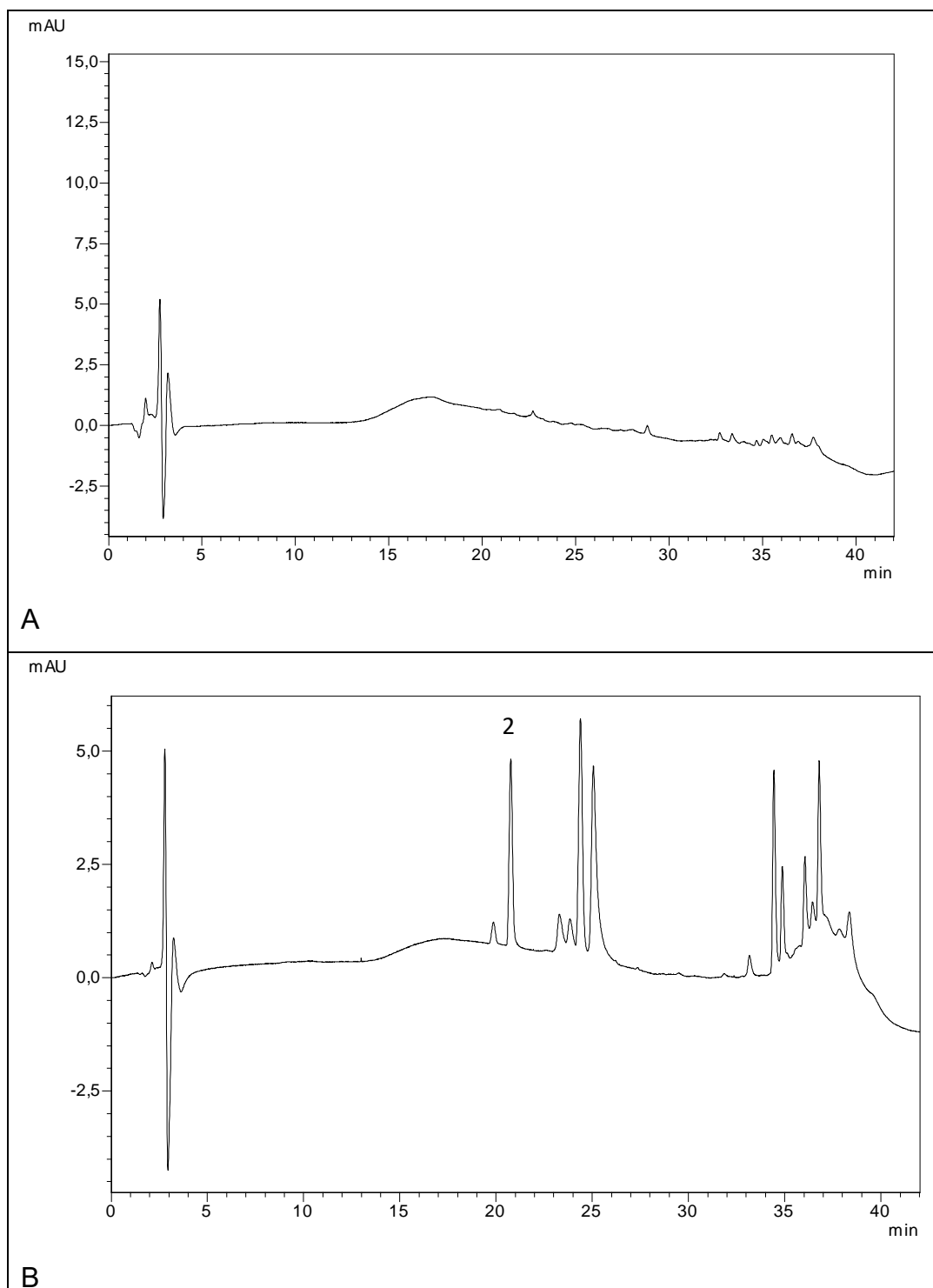


C

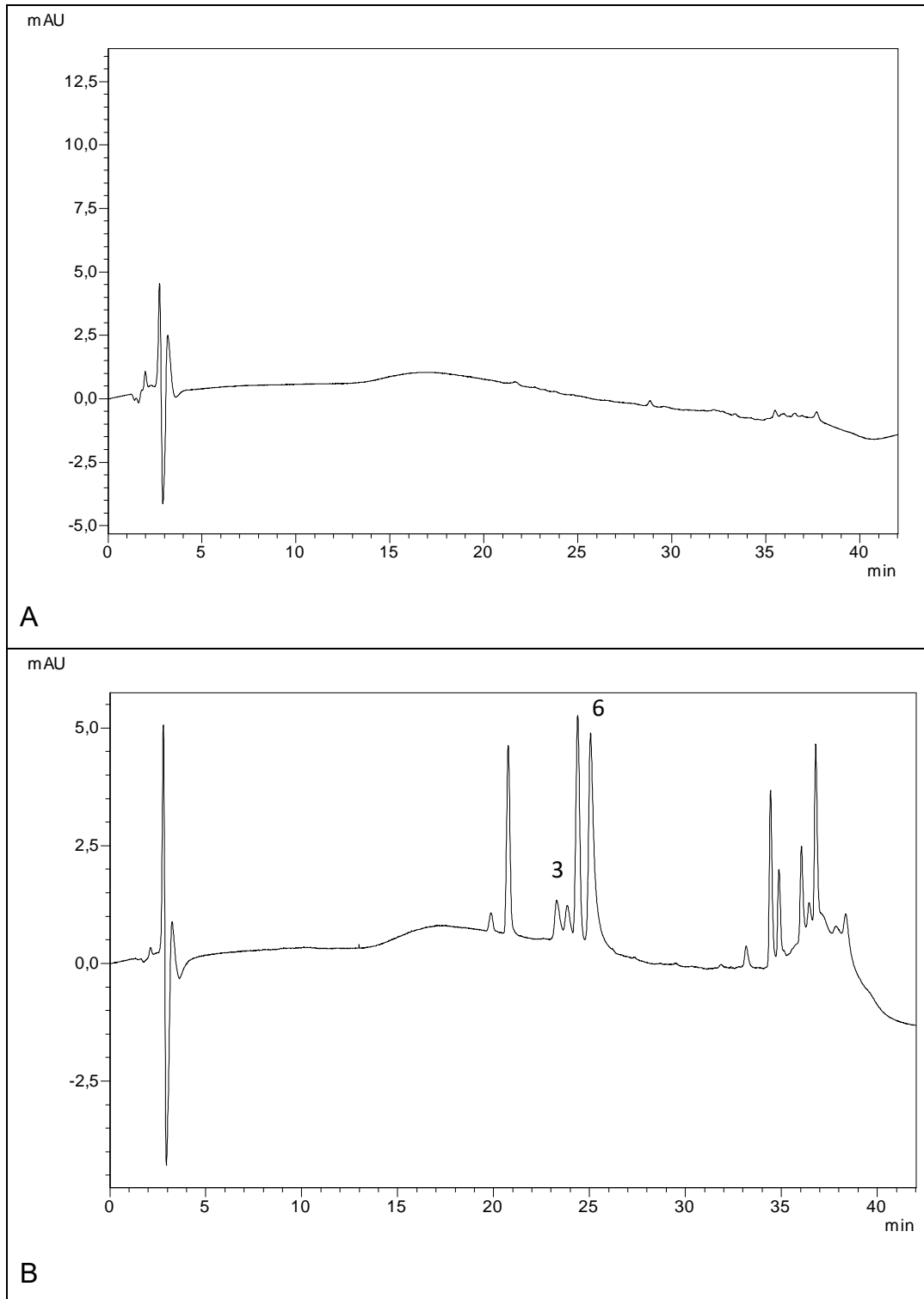
ANEXO 11: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 261 nm (A) e extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 261 nm. Pico: (1) cefalexina (B)



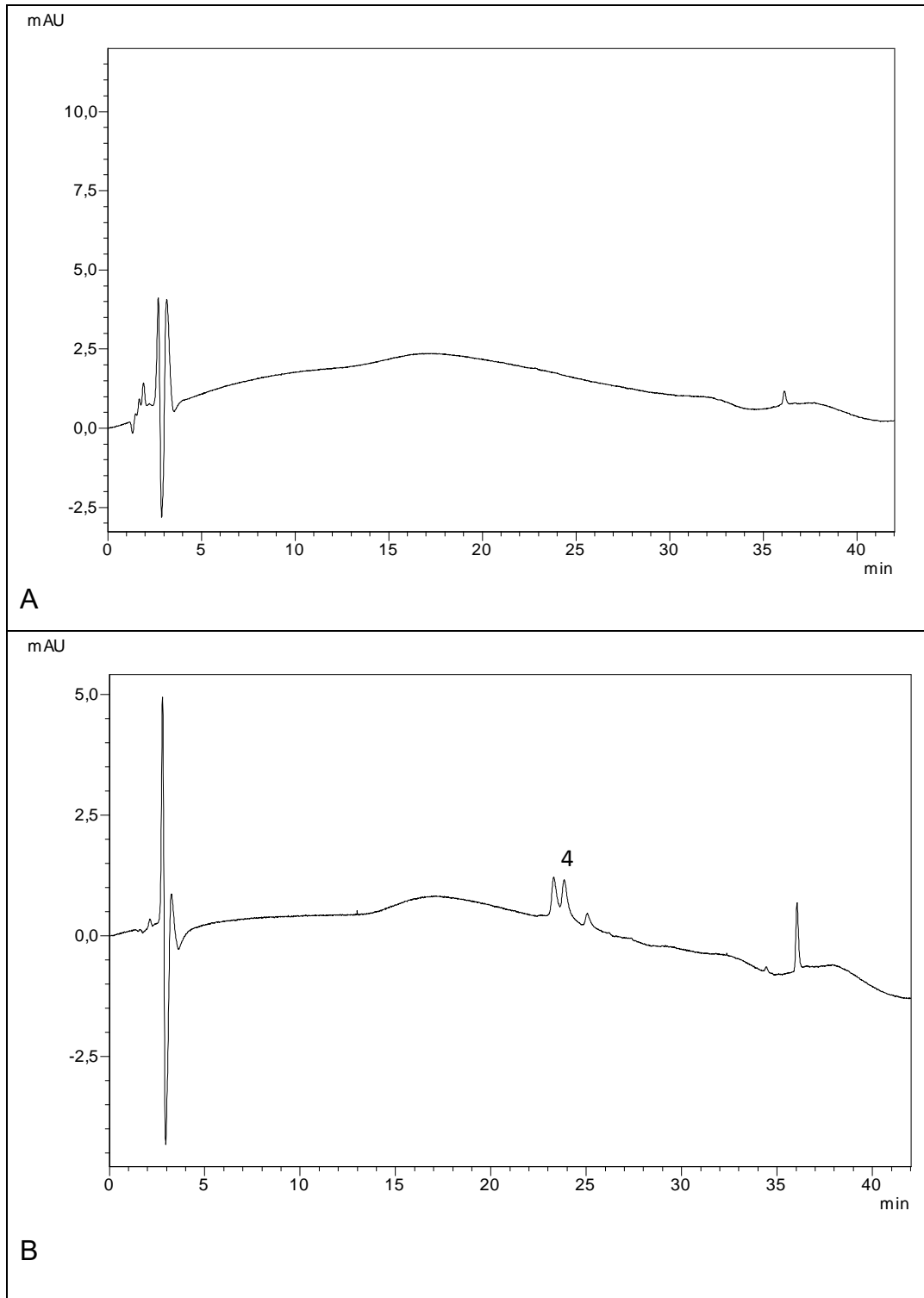
ANEXO 12: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 273 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 273 nm. Pico: (2) cafeína (B)



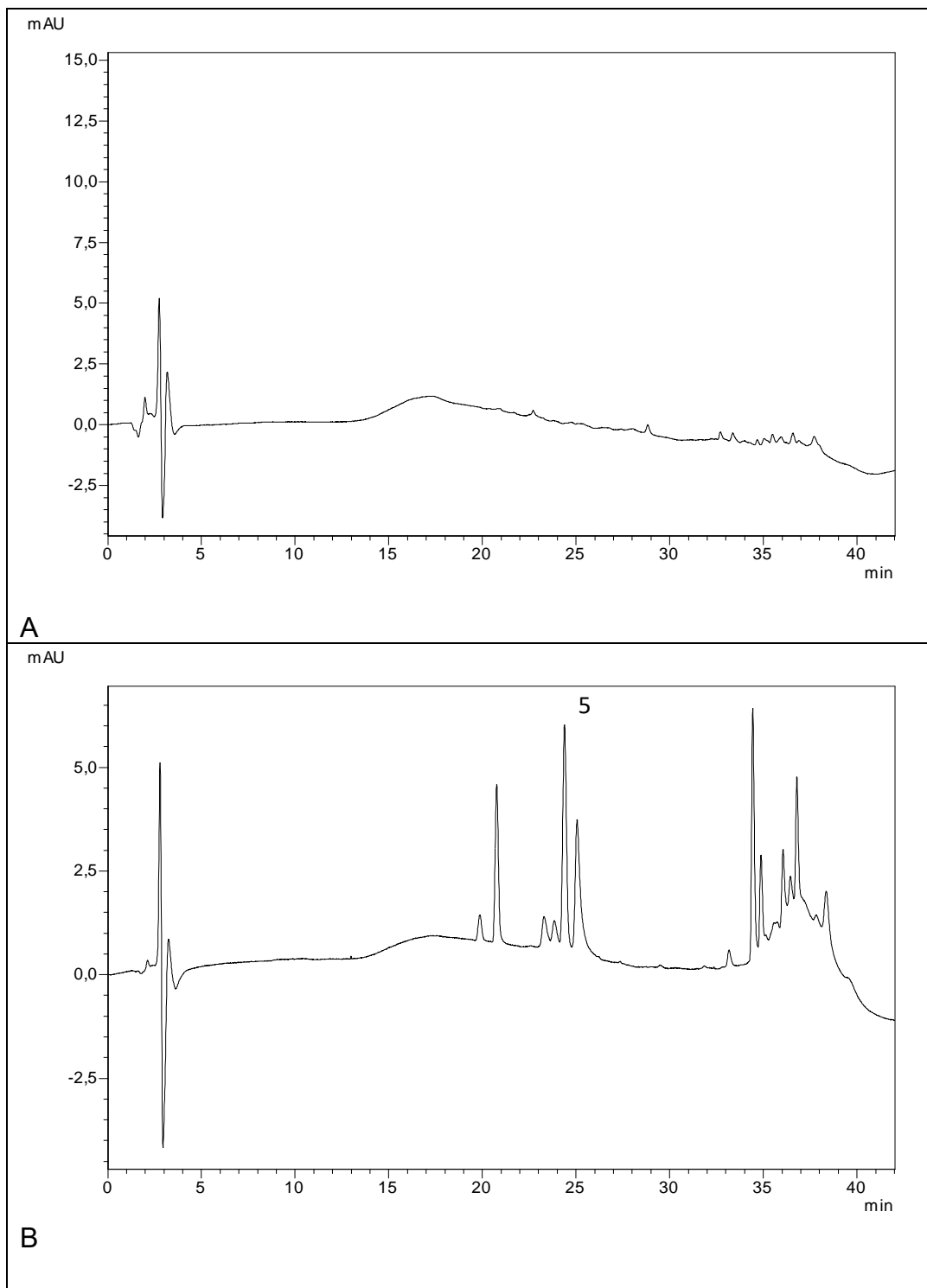
ANEXO 13: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 276 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 276 nm. Picos: (3) oxitetraciclina e (6) enrofloxacinina (B)



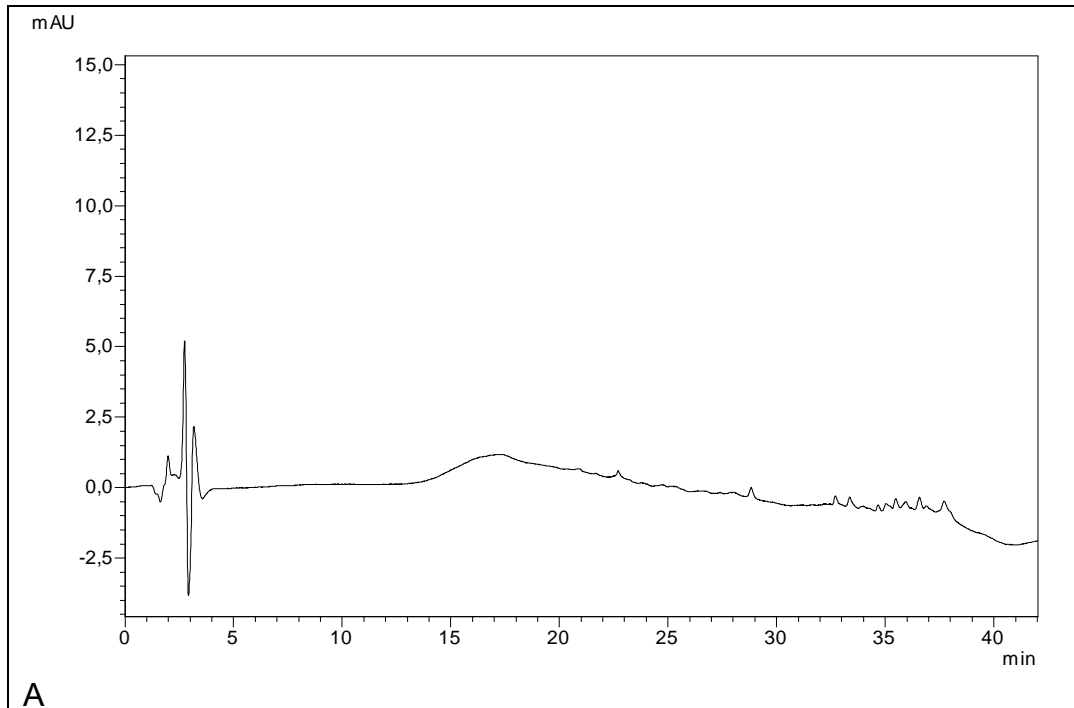
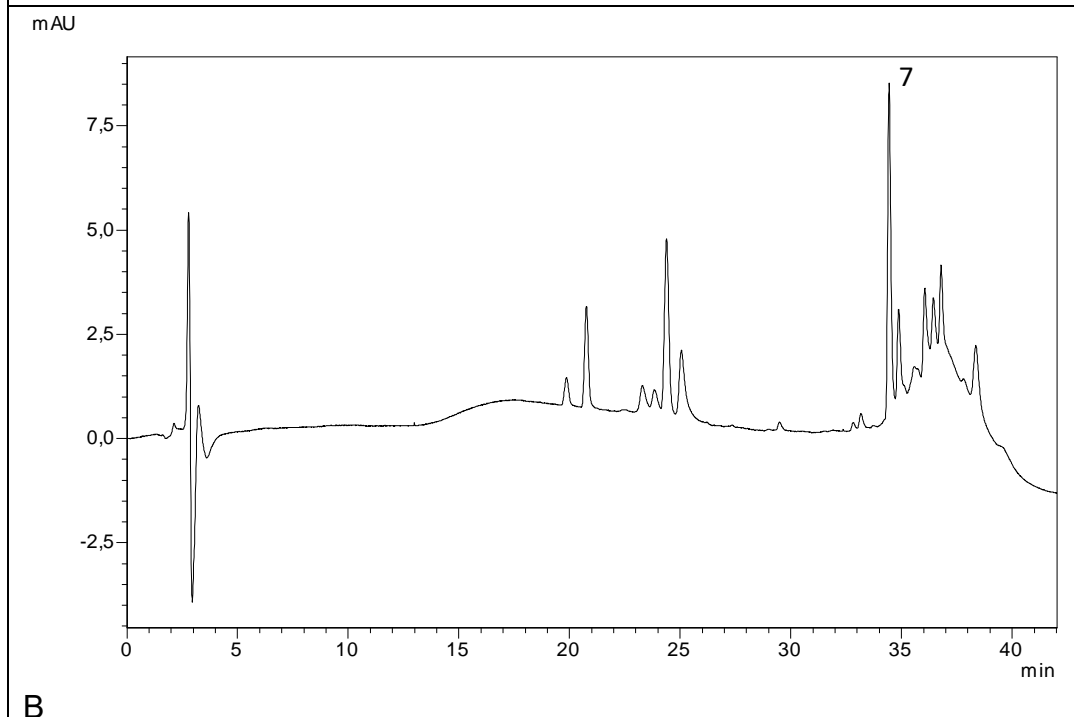
ANEXO 14: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 358 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 358 nm. Pico: (4) tetraciclina



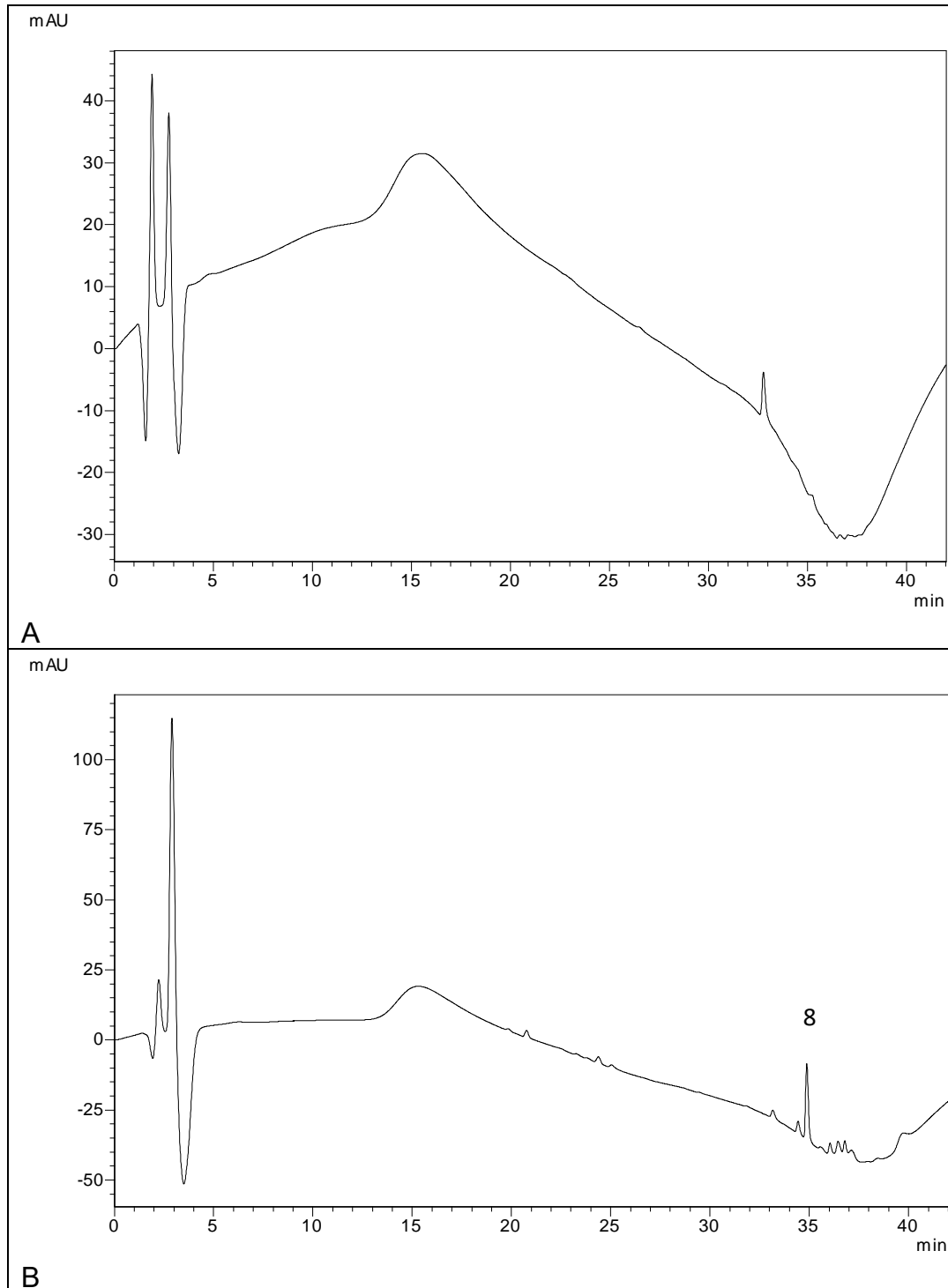
ANEXO 15: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 267 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 267 nm. Pico: (5) sulfametoxazol.



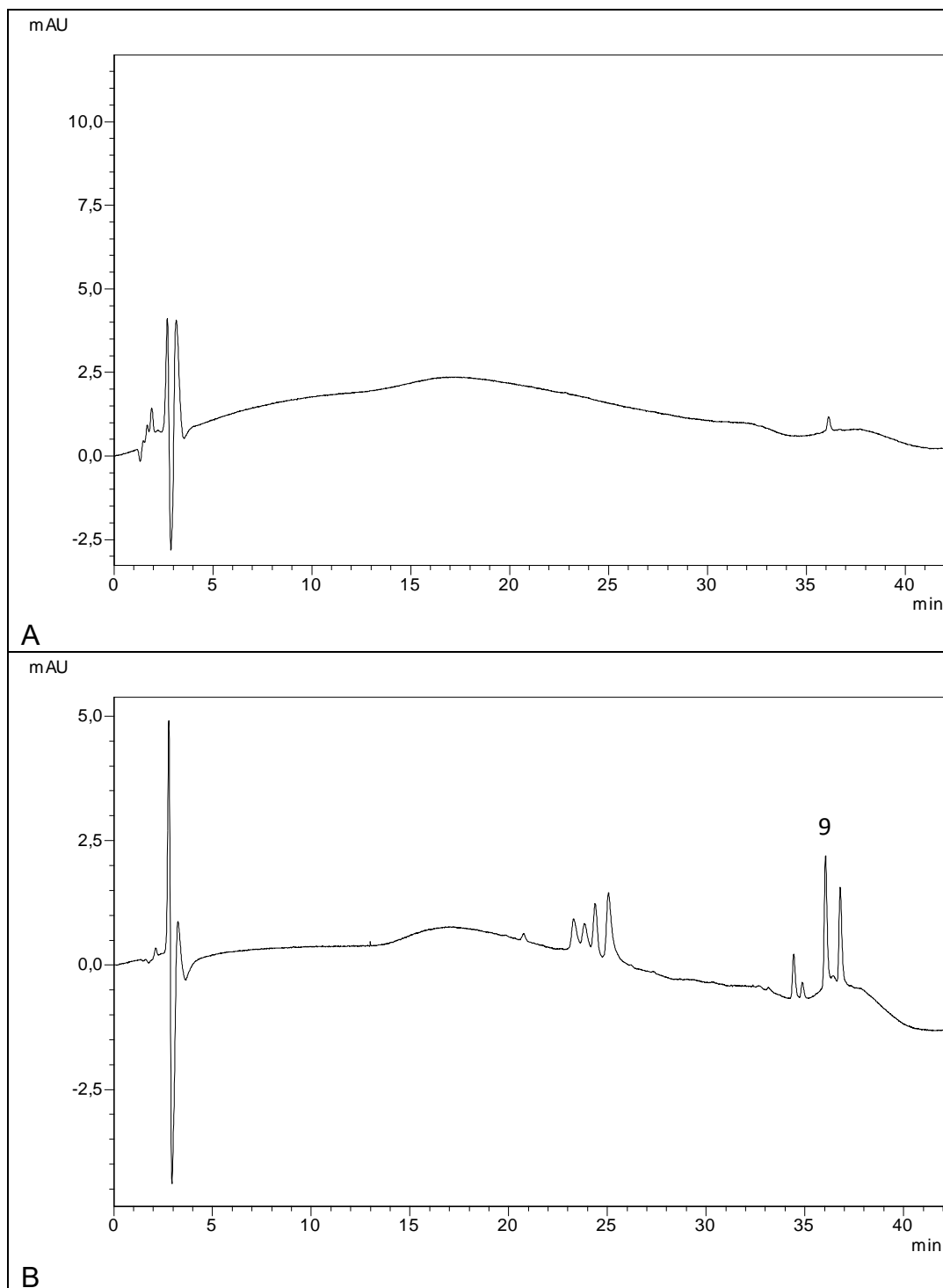
ANEXO 16: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 257 nm (A) e extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 257 nm. Pico: (7) cetoprofeno (B)

**A****B**

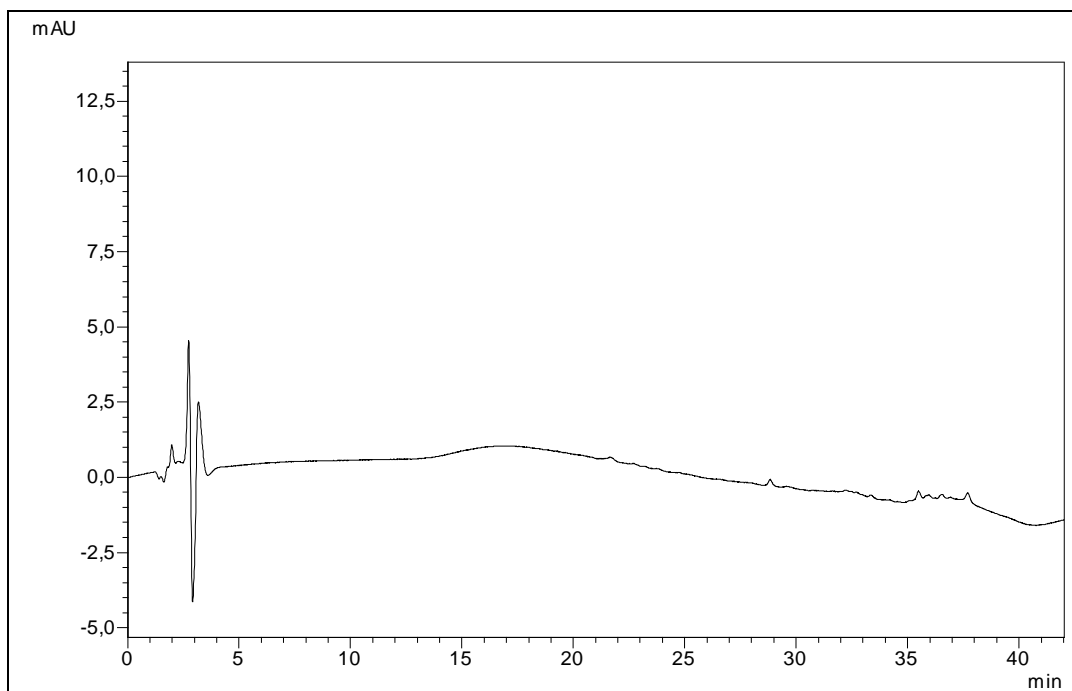
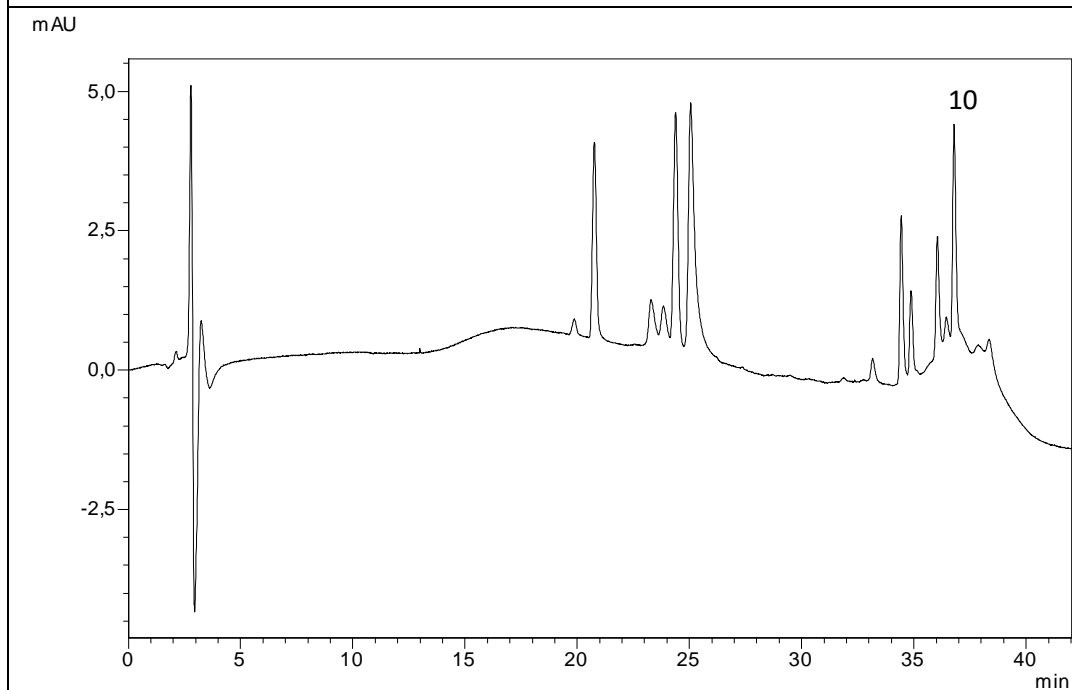
ANEXO 17: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 226 nm (A) e extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 226 nm. Pico: (7) naproxeno (B)



ANEXO 18: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 300 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 300 nm. Pico: (9) nimesulida (B)



ANEXO 19: Cromatograma de um extrato da amostra de água isenta de fármacos obtido por SPE – HPLC - DAD com detecção em 280 nm (A) e de extrato da amostra de água fortificada em 300 ng mL⁻¹, com detecção em 280 nm. Pico: (10) diclofenaco de sódio (B)

**A****B**