



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO (UFOP)
ESCOLA DE FARMÁCIA (EFAR)



Antiinflamatórios não esteroidais em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte – correlação com a sazonalidade

Mylena Gomes Freitas

Ouro Preto, MG

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA (EFAR)

Antiinflamatórios não esteroidais em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte – correlação com a sazonalidade

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito à obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Dr. Mauricio Xavier Coutrim, DEQUI / UFOP.

Coorientadora: Dra. Ananda Lima Sanson, PROAMB / UFOP.

Ouro Preto, MG

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

F866a Freitas, Mylena Gomes .

Antiinflamatórios não esteroidais em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte [manuscrito]: correlação com a sazonalidade. / Mylena Gomes Freitas. - 2021.
60 f.: il.: color., gráf., tab., mapa.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Xavier Coutrim.

Coorientadora: Dra. Ananda Lima Sanson.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Cromatografia a gás. 2. Espectrometria de massa. 3. Água-Qualidade. 4. Água -Poluentes. 5. Agentes antiinflamatórios não esteróides. 6. Estratégia Saúde da Família . 7. Medicamentos - Utilização. I. Coutrim, Maurício Xavier. II. Sanson, Ananda Lima. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 543.544.3

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787

18/12/2021 09:39

SEI/UFOP - 0260822 - Folha de aprovação do TCC



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**FOLHA DE APROVAÇÃO****Mylena Gomes Freitas****Anti-inflamatórios não esteroidais em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte - correlação com a sazonalidade**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 17 de novembro de 2021

Membros da banca

Doutor Mauricio Xavier Coutrim - Orientador (UFOP)
Doutora Karina Taciana Santos Rubio (UFOP)
Doutora Amanda de Vasconcelos Quaresma (UFOP)



Documento assinado eletronicamente por **Maurício Xavier Coutrim, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/12/2021, às 09:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0260822** e o código CRC **9748B63F**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.013395/2021-31

SEI nº 0260822

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591707 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus por ter sido meu porto seguro, meu consolo, meu protetor e minha força durante esta caminhada. Agradecer a Ele por ter me carregado no colo nos momentos difíceis e ter me mostrado diariamente que “ tudo é possível ao que crê”. Gostaria de agradecer também aos meus pais por todo o suporte nesta trajetória e por terem acreditado em mim. Agradecer à minha irmã por ter sido minha fiel companheira em todos os momentos e por ser a minha alegria nos momentos de tristeza. Agradeço também ao meu cachorro, Toby, por sempre me ouvir e por ser meu grande companheiro. Ao meu orientador, Maurício, por todas as conversas, conselhos e comprometimento. Por ter confiado em mim e me mostrado que eu sou capaz. Agradecer à minha co-orientadora Ananda pelos valiosos ensinamentos e por todo auxílio. Ao Labmassas pelas vivências diárias no laboratório, pelas trocas de momentos e pelos cafés maravilhosos. Aos meus amigos de profissão e de vida por terem tornado esta trajetória mais leve e por terem me apoiado sempre.

RESUMO

Atualmente há uma preocupação mundial em relação ao uso exacerbado de medicamentos e dentre estes destacam-se os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Esta preocupação adicional referente a esta classe de fármacos dá-se uma vez que estes estão relacionados ao uso indiscriminado a irracional de medicamentos, o que atualmente constitui um problema de saúde pública. Os AINEs, ao serem ingeridos pelos seres humanos e por animais são excretados pelas fezes ou pela urina em sua forma inalterada ou metabolizada. Desta forma, alcançam as estações de tratamento de água e esgoto, que não foram projetadas para remover fármacos. Além desta via de introdução no ambiente, os fármacos também podem chegar a esse meio através do descarte incorreto. Ambos os cenários citados anteriormente são um sério problema ambiental visto que os AINEs se enquadram na classificação de contaminantes de preocupação emergente (CPEs), além de apresentarem efeitos em organismos aquáticos e plantas mesmo em baixas concentrações. Deste modo, com o objetivo de avaliar a ocorrência ambiental dos AINEs e correlacioná-la com a sazonalidade, neste trabalho foram estudados quatro dos AINEs mais utilizados em cenário global: diclofenaco (DCF), ibuprofeno (IBU), naproxeno (NPX) e paracetamol (PCT). Para tanto, durante um ano (2018/19), amostras de água superficial foram coletadas mensalmente em dois mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte (24 amostras). Os AINEs estudados, após extração em fase sólida (SPE) e silanização com Bis-Sililtrifluoracetamida (BSTFA), foram analisados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM). Os limites de quantificação (LQ), em ng.L^{-1} , foram iguais a 395,71 (DCF), 0,94 (IBU), 125,00 (NPX) e 0,66 (PCT). Nenhum dos AINEs foi quantificado em 50% das amostras, sendo que em 33% delas não se encontrou qualquer dos AINEs estudados. Não obstante, foi possível observar uma frequência de ocorrência de 17% para DCF, 21% para IBU e PCT, 47% para NPX, além de que as menores concentrações de NPX e PCT ocorreram em períodos de maior pluviosidade.

ABSTRACT

There is currently a worldwide concern regarding the exacerbated use of medications, among which non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) stand out. This additional referring to this class of drugs occurs since they are related to the indiscriminate and irrational use of drugs, which constitutes a public health problem. NSAIDs, when ingested by humans and animals, are excreted in feces or urine in their unaltered or metabolized form. In this way, they reach the water and sewage treatment plants, which were not designed for drug removal. In addition to this route of introduction into the environment, drugs can also reach this environment through incorrect disposal. Both scenarios mentioned above are a serious environmental problem since NSAIDs fall under the classification of contaminants of emerging concern (EPCs), in addition to having effects on aquatic organisms and plants even in low lying areas. Thus, in this work, four of the most used NSAIDs in a global scenario, diclofenac (DCF), ibuprofen (IBU), naproxen (NPX) and paracetamol (PCT), were studied to qualitatively assess their occurrence and correlate it with seasonality. For this purpose, the surface water of two springs in the metropolitan region of Belo Horizonte were collected monthly for one year in 2018/19. The studied NSAIDs were extracted in solid phase (SPE), silanized with BSTFA and analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (CG/MS). The limit of quantification (LQ), in ng.L⁻¹, were equal to 395.71 (DCF), 0.94 (IBF), 125.00 (NPX) and 0.66 (PCT). None of the NSAIDs were quantified in 50% of the samples, not being found in 33% of them. Despite this, DCF was quantified in 17% of the samples, IBU and PCT in 21%, NPX in 47%. It was also noted that the concentrations of NPX and PCT were lower in periods of greater precipitation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema com os possíveis caminhos que os fármacos podem seguir para alcançar o ambiente.	17
Figura 2: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) analisados nesse estudo, com seus nomes conforme a IUPAC e algumas propriedades físico-químicas.	19
Figura 3: Esquema dos processos envolvidos na extração em fase sólida (EFS). .	26
Figura 4: Esquema com a instrumentação da técnica de cromatografia a gás.	27
Figura 5: Reação de derivatização do paracetamol utilizando-se o mecanismo de sililação.	28
Figura 6: Espectro de massas de CG/EM do Ibuprofeno-TMS.....	30
Figura 7: Vista aérea da Região Metropolitana de Belo Horizonte com destaque para a região estudada.	32
Figura 8: Esquema geral com os processos envolvidos no preparo de amostra.....	35
Figura 9: Etapa de acidificação das amostras realizadas no laboratório.	36
Figura 10: Etapas do processo de extração dos AINEs em estudo.....	37
Figura 11: Sistema utilizado para extração, eluição e secagem das amostras no laboratório.....	37
Figura 12: Espectro de massas obtido para o Ibuprofeno e seus íons monitorados	40
Figura 13: Precipitação acumulada e concentração ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$) para os fármacos analisados nos pontos de coleta 1 e 2.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração de PCT, IBU, DCF e NPX encontrados nas águas superficiais em estudos realizados em diversas localidades.....	20
Tabela 2: Concentração de PCT, IBU, DCF e NPX encontrados nas águas superficiais em estudos realizados em diversas localidades (continuação).....	21
Tabela 3: Escala com os valores de IQA e IAP e suas respectivas classificações.	23
Tabela 4: Aspectos geográficos do município nos quais os pontos de coleta estão alocados.	33
Tabela 5: Condições cromatográficas utilizadas para a análise dos AINEs em estudo.	38
Tabela 6: Relação massa/carga (m/z) e tempos de retenção dos fármacos analisados por CG/EM.	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais

BSTFA: N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida

CFS: Cromatografia de fluido supercrítico

CG: Cromatografia gasosa

CG/EM Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

CL: Cromatografia líquida

CPE: Contaminante de preocupação emergente

DBO: Demanda bioquímica de oxigênio

DCF: Diclofenaco

EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético

EFS: Extração em fase sólida

ELL: Extração líquido líquido

EM: Espectrometria de massas

ETA: Estação de tratamento de água

ETE: Estação de tratamento de esgoto

HCl: Ácido clorídrico

IAP: Índice de qualidade das águas brutas para fins de abastecimento público

IBU: Ibuprofeno

IQA: Índice de qualidade das águas

ISTO: Índice de substâncias tóxicas e organolépticas

IUPAC: International Union Pure and Applied Chemistry

MeOH: Metanol

NPX: Naproxeno

PCA: Análise de componentes principais (*Principal Component Analysis*)

PCT: Paracetamol

TMCS: Trimetilclorosilano

TMS: Trimetilsilil

US/EPA: Agência de Proteção Ambiental Norte Americana (*United States Environmental Protection Agency*)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Contaminantes de preocupação emergente (CPEs)	15
2.2	Fármacos	15
2.2.1	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).....	17
2.4	Tratamento de água.....	21
2.5	Legislação brasileira sobre a qualidade de água	23
2.6	Análise dos fármacos em amostras ambientais.....	24
2.6.1	Preparo de amostra.....	24
2.6.2	Método de extração utilizando a EFS.....	25
2.6.3	Cromatografia	27
2.6.4	Derivatização.....	28
2.6.5	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) ..	29
3.	OBJETIVOS.....	31
3.1	Objetivos gerais.....	31
3.1.2	Objetivos específicos	31
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Área de estudo.....	32
4.2	Reagentes, vidrarias e materiais utilizados	33
4.3	Coleta e armazenamento das amostras.....	34
4.4	Preparo de soluções padrão.....	35
4.5	Preparo de amostra.....	35
4.5.1	Filtração e acidificação das amostras	35
4.5.2	Extração em fase sólida.....	36
4.6	Análise por Cromatografia a Gás com detecção por Espectrometria de Massas (CG/EM)	38

4.7 Tratamento dos Dados	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
5.2 Ocorrência dos fármacos nos mananciais estudados	40
5.3 Diclofenaco	41
5.4 Ibuprofeno	42
5.5 Naproxeno	44
5.6 Paracetamol	45
5.1 Precipitação Acumulada	47
5.7 Influência da precipitação na variação das concentrações dos fármacos.....	48
6. CONCLUSÕES.....	51
7. REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

Os contaminantes de preocupação emergente (CPEs) são compostos que estão presentes em matrizes ambientais em concentrações da ordem nanograma por litro (ng.L^{-1}) à micrograma por litro ($\mu\text{g.L}^{-1}$), e que em sua maioria não estão incluídos em legislações de monitoramento (RODRIGUEZ-MOZAZ; LOPEZ DE ALDA; BARCELÓ, 2007). Os CPEs podem ser: fármacos de diversas classes (analgésicos; antibióticos; reguladores lipídicos; anti-inflamatórios; hormônios sintéticos), substâncias utilizadas em produtos de limpeza e higiene pessoal, compostos aplicados na produção de resinas e plásticos, além de hormônios naturais e outros (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2015). A ocorrência destes contaminantes no meio ambiente tem crescido em função da ampla produção, uso crescente e das escassas políticas de controle de produtos químicos (SODRÉ et al., 2007).

Os CPEs têm sido muito investigados devido ao reconhecimento de alguns de seus efeitos ambientais, tais como: toxicidade aquática, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais selvagens, seleção de bactérias patogênicas resistentes, entre outros (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2015). A preocupação com os CPEs tem se acentuado com o decorrer dos anos, principalmente ao se tratar dos fármacos, que é uma importante classe dentre os contaminantes. Essa preocupação especial relacionada aos fármacos dá-se devido ao grande crescimento da indústria farmacêutica, aumento do consumo de produtos farmacêuticos (FARRÉ et al., 2001), poucos estudos sobre a toxicidade advinda pela exposição crônica (SANTOS, 2015), introdução contínua no ambiente (RIVERA-JAIMES et al., 2018), persistência no meio ambiente e atividade biológica em baixas concentrações (BILA; DEZOTTI, 2003).

Os fármacos, ao serem administrados passam por processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolização e excreção (A, D, M e E), sendo eliminados por meio das fezes e/ou urina tanto na forma de metabólitos quanto na sua forma inalterada (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2012). Desta maneira, alcançam as estações de tratamento de esgoto (ETEs) e ao não serem degradados completamente durante o tratamento de esgoto, esses compostos podem alcançar os meios hídricos (ABREU et al., 2010), que são alguns dos principais veículos de dispersão de contaminantes no ambiente (GAFFNEY et al., 2014). Sabe-se que a ocorrência de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em águas naturais é acentuada em grandes centros urbanos, uma vez que a gestão ambiental dos resíduos e efluentes não acompanha adequadamente o crescimento econômico e populacional.

(STELATO et al., 2016). Outros fatores que corroboram para a presença de resíduos farmacêuticos no meio ambiente são o uso e o descarte errôneo e indiscriminado de medicamentos (UEDA et al., 2009), que são favorecidos pela falta de orientação por um profissional adequado (SANTANA et al., 2018).

Sendo assim, o monitoramento da ocorrência dos AINEs em matrizes ambientais faz-se de extrema importância visto que estes fármacos são amplamente consumidos e prescritos (SARAFRAZ-YAZDI et al., 2012). Além disso, grande parte dos AINEs são fármacos de venda livre, fato que contribui para o seu uso irracional e indiscriminado. Apesar de serem encontrados em concentrações relativamente baixas, há estudos que demonstram que os AINES são biologicamente ativos mesmo nestas concentrações (SANTOS et al., 2010; STELATO et al., 2016).

2. REVISÃO DA LITERATURA

Para um melhor entendimento dos assuntos tratados neste tópico, a revisão da literatura foi disposta de acordo com a seguinte estrutura: (1) contaminantes de preocupação emergente, (2) fármacos, (3) ecotoxicidade, (4) tratamento de água, (5) legislação brasileira sobre a qualidade de água e (6) análise dos fármacos em amostras ambientais, sendo estes os seguintes AINEs: diclofenaco (DCF), ibuprofeno (IBU), naproxeno (NPX), e paracetamol (PCT).

2.1 Contaminantes de preocupação emergente (CPEs)

Os contaminantes de preocupação emergente (CPEs) são compostos químicos que tiveram sua presença em matrizes ambientais descoberta dado o desenvolvimento de técnicas analíticas mais sensíveis (WORKGROUP, 2008). Dentro dos CPEs estão inclusos compostos que foram sintetizados há pouco tempo e também compostos que foram sintetizados há anos, mas que tiveram sua presença no ambiente detectada recentemente (GAFFNEY et al., 2014; WORKGROUP, 2008). Além disso, o termo CPE pode fazer referência a compostos já regulamentados, ou seja, que possuem limite máximo permitido em determinadas matrizes ambientais, mas que devido aos dados sobre sua ocorrência e seus efeitos no ambiente têm chamado atenção (DAUGHTON, 2005).

Os CPEs podem ser classificados de acordo com sua classe química, tipo de uso, tipo de efeito, fonte de qual provém e tipo de exposição (DAUGHTON, 2001). Além disso, há diversos compostos que são considerados CPEs como: poluentes orgânicos persistentes, medicamentos da medicina humana e veterinária, produtos de cuidados pessoais, produtos químicos de desregulação endócrina e nanomateriais. (WORKGROUP, 2008).

Muitos desses CPEs ainda não estão incluídos nas legislações de monitoramento, porém podem vir a apresentar uma regulamentação futura em decorrência de sua ecotoxicidade, frequência em matrizes ambientais (WORKGROUP, 2008), dados de monitorização sobre sua ocorrência no ambiente e seus efeitos na saúde humana/animal e no ambiente (GAFFNEY et al., 2014).

2.2 Fármacos

Um tipo de CPE que tem chamado atenção nos últimos anos quanto a sua ocorrência, permanência e potenciais efeitos no meio ambiente são os resíduos farmacêuticos (KOSJEK; HEATH; KRBAVČIČ, 2005; SARAFRAZ-YAZDI et al., 2012; WORKGROUP, 2008).

O consumo e a produção de medicamentos têm aumentado juntamente com o envelhecimento da população e com a urbanização (MIRANDA et al., 2018). Atualmente os

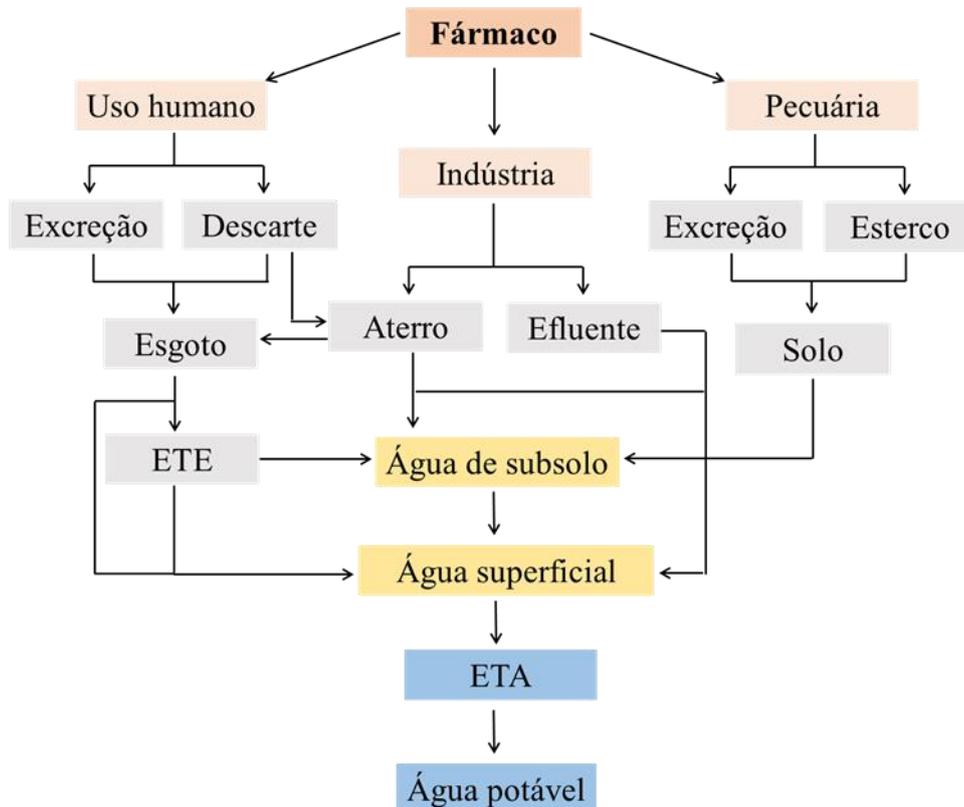
medicamentos possuem um papel importante na sociedade, pois são utilizados no tratamento e na prevenção de doenças, no prolongamento da longevidade (UEDA et al., 2009), como auxílio para lidar com o estresse cotidiano (KOSJEK; HEATH; KRBAVČIČ, 2005) e também na melhora da qualidade de vida (EBELE et al., 2020).

Os fármacos foram projetados para agirem em concentrações relativamente baixas (SANTOS et al., 2010) e serem estáveis (BILA; DEZOTTI, 2003; MIRANDA et al., 2018). Possuem no geral uma difícil decomposição (UEDA et al., 2009) e um alto potencial de bioacumulação no meio ambiente (STUMPF et al., 1999). Ao estarem presentes no meio ambiente, os resíduos farmacológicos podem contaminar os recursos naturais, além de serem incorporados por animais ocasionando efeitos adversos e alterações no desenvolvimento de plantas (UEDA et al., 2009). Eles podem, também, gerar efeitos adversos em células, órgãos, organismos, população e até em um ecossistema (BILA; DEZOTTI, 2003).

Os fármacos podem ser inseridos no meio ambiente através da excreção de fezes/urina, lançamento direto no esgoto (ASIMAKOPOULOS et al., 2017), descarte incorreto, uso de esterco como fertilizante, resíduos provenientes de indústrias farmacêuticas (BILA; DEZOTTI, 2003; SANTOS et al., 2010), lixiviação de aterros (FARRÉ et al., 2008) e uso na agricultura e na pecuária (AMÉRICO et al., 2013). Por não serem completamente removidos durante sua passagem pelas ETEs, os fármacos alcançam o ambiente aquático (STUMPF et al., 1999). Uma vez que também não são removidos de forma eficiente durante sua passagem pelas estações de tratamento de água (ETAs), os fármacos podem alcançar as águas superficiais e até mesmo a água potável (ASIMAKOPOULOS et al., 2017). Na figura 1 são apresentados alguns dos caminhos pelos quais os fármacos podem ser inseridos no meio aquático e alguns potenciais destinos.

O descarte inadequado de medicamentos também é um fator preocupante, pois grande parte da população realiza o descarte incorreto. Este descarte incorreto pode ocorrer por falta de conhecimento sobre a forma correta de realiza-lo, falta de informação sobre os danos gerados no ambiente acarretado pelo descarte impróprio, assim como pela falta de postos de coleta (MIRANDA et al., 2018). Muitas pessoas ao adquirirem as caixas de medicamentos podem não fazer o uso destes por completo e os armazenarem para um uso futuro. No entanto, grande parte destes medicamentos acabam sendo descartados no esgoto comum ou no lixo doméstico (UEDA et al., 2009).

Figura 1: Esquema com os possíveis caminhos que os fármacos podem seguir para alcançar o ambiente.



Dentre as classes de medicamentos mais consumidas e prescritas mundialmente (SZYMONIK; LACH; MALIŃSKA, 2017), mais frequentemente estudadas em matrizes ambientais (KASPRZYK-HORDERN; DINSDALE; GUWY, 2009) e de maior ocorrência no meio ambiente estão os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

2.2.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs constituem uma classe de anti-inflamatórios composta por fármacos que apresentam estruturas químicas bem variadas. No geral são ácidos fracos, compostos por um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional (MONTEIRO et al., 2008).

Os AINEs tem ampla utilização pois apresentam propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (SILVA; DUARTE; RAIMUNDO, 2016). O mecanismo de ação dos AINEs ocorre por meio da inibição das isoformas das ciclooxigenases, sendo estas COX-1, COX-2 e COX-3, inibindo a biossíntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico (SANTOS et al., 2010; SOCORRO; SILVA, 2016). As prostaglandinas atuam

na manutenção da homeostase fisiológica e também medeiam os processos inflamatórios e de dor (MARTEL-PELLETIER et al., 2003).

Há AINEs que apresentam mecanismos de ação complementares como: inibição da quimiotaxia, infra regulação da produção de interleucina-1, produção diminuída de radicais livres e superóxido; e a interferência nos eventos intracelulares mediados pelo cálcio (SOCORRO; SILVA, 2016).

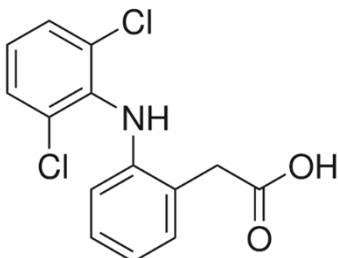
O monitoramento da ocorrência desta classe de fármacos se faz importante uma vez que os AINEs constituem uma das classes de medicamentos mais usadas para o tratamento de condições clínicas em humanos e animais (ARAUJO et al., 2008; SARAFRAZ-YAZDI et al., 2012) e também uma classe de amplo consumo em um cenário mundial (VERAS et al., 2019). Um estudo realizado em Itapevi e Guarulhos por MIRANDA et al. (2018), mostrou que 90% da população consome algum medicamento continuamente que os anti-inflamatórios correspondem a 53% dos medicamentos consumidos.

Outro fator que corrobora com o maior consumo dos AINEs é o fato de que a grande maioria são medicamentos isentos de prescrição o que facilita seu acesso pela população (SILVA; DUARTE; RAIMUNDO, 2016), culminando no uso indiscriminado e na automedicação; que por sua vez constituem um problema de saúde pública (SOCORRO; SILVA, 2016).

Os fármacos analisados neste trabalho, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol estão dentre os AINEs de maior consumo e encontrados com maior frequência em matrizes ambientais (FENT; WESTON; CAMINADA, 2006). Na figura 2 estão apresentadas as estruturas destes quatro AINEs e algumas de suas propriedades físico-químicas.

Figura 2: Antinflamatórios não esteroidais (AINEs) analisados nesse estudo, com seus nomes conforme a IUPAC e algumas propriedades físico-químicas.

Diclofenaco



Nome IUPAC: Ácido 2-[2-(2,6-dicloroanilino) fenil] acético

Fórmula molecular: C₁₄H₁₁Cl₂NO₂

Massa molar: 296,1 g/mol

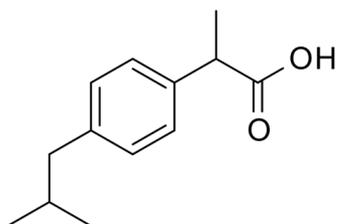
Solubilidade: 2,37 mg /L (a 25 °C)

Log Kow: 4.51

Log Dow: 4,28

pKa: 4,15

Ibuprofeno



Nome IUPAC: Ácido 2-[4-(2-metilpropil) fenil] propanoico

Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂

Massa molar: 206,28 g/mol

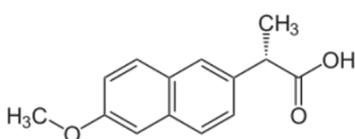
Solubilidade: 21 mg/L (a 25 °C)

Log Kow: 3,97

Log Dow: 2,67

pKa: 5,3

Naproxeno



Nome IUPAC: (2S) -2- (6-metoxinaftalen-2-il) propanoico

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄O₃

Massa molar: 230,26 g/mol

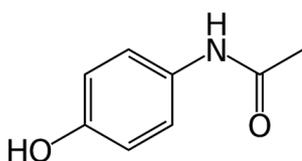
Solubilidade: 15,9 mg/L (a 25 °C)

Log Kow: 3,18

Log Dow: 1,70

pKa: 4,15

Paracetamol



Nome IUPAC: N - (4-hidroxifenil) acetamida

Fórmula molecular: C₈H₉NO₂

Massa molar: 151,16 g/mol

Solubilidade: 14 mg/mL a 25 °C

Log Kow: 0,46

Log Dow: 0,91

pKa: -4,4

Na tabela 1 são apresentados alguns dados de ocorrência em águas superficiais dos quatro AINEs estudados neste trabalho.

Tabela 1: Concentração de PCT, IBU, DCF e NPX encontrados nas águas superficiais em estudos realizados em diversas localidades.

Referência	País	Metodologia	Fármaco	Concentração
(SODRÉ et al., 2007)	Brasil	CLAE/DAD/ FL	PCT	84 ng.L ⁻¹
(GAFFNEY et al., 2014)	Brasil	CLUE/EM	PCT	1,80 - 47 ng.L ⁻¹
(ARAUJO et al., 2008)	Venezuela	CG/EM	IBU	0,57 - 0,89 ng.L ⁻¹
(KOSJEK; HEATH; KRBAVČIČ, 2005)	Eslovênia	CG/EM	DCF NPX	9 - 49 ng.L ⁻¹ 17 - 80 ng.L ⁻¹
(PASQUINI, 2016)	Brasil	CLAE/UV	DCF IBU NPX PCT	22- 2785,20 ng.L ⁻¹ 5,03 - 1184,30 ng.L ⁻¹ 7,20 - 554,80 ng.L ⁻¹ 6,50 -305,10 ng.L ⁻¹
(SARAFRAZ-YAZDI et al., 2012)	Irã	CG-DIC	IBU NPX	120 ng.L ⁻¹ 90 ng.L ⁻¹
(KASPRZYK-HORDERN; DINSDALE; GUWY, 2009)	Reino Unido	CLUE/EM	DCF IBU NPX PCT	0,5 - 261 ng.L ⁻¹ 0,3 - 48 ng.L ⁻¹ 0,3 - 55 ng.L ⁻¹ 1,5 - 1534 ng.L ⁻¹

Tabela 2: Concentração de PCT, IBU, DCF e NPX encontrados nas águas superficiais em estudos realizados em diversas localidades (continuação).

(EBELE et al., 2020)	Nigéria	CLUE/EM	DCF	< 1 - 200 ng.L ⁻¹
			IBU	< 4 - 2740 ng.L ⁻¹
			NPX	<3 - 2120 ng.L ⁻¹
			PCT	1 - 12430 ng.L ⁻¹
(POMPEI et al., 2019)	Brasil	CLAE/EM	DCF	50 ng.L ⁻¹
			IBU	130 ng.L ⁻¹
			NPX	100 ng.L ⁻¹
			PCT	130 ng.L ⁻¹
(MADIKIZEL A; CHIMUKA, 2017)	África do Sul	CLAE/DAD	DIC	900 – 5300 ng.L ⁻¹
			IBU	4800 – 11000 ng.L ⁻¹
			NPX	1000 – 3800 ng.L ⁻¹
(SINGH; SUTHAR, 2021)	Índia	CLUE/EM	IBU	ND - 372,1 ng.L ⁻¹
			PCT	6,81 – 247,0 ng.L ⁻¹
(STUMPF et al., 1999)	Brasil	CG/EM	DCF	20-60 ng.L ⁻¹
			NPX	20-50 ng.L ⁻¹

Como é possível observar na tabela 1, foram encontradas concentrações relevantes para os AINEs em alguns estudos, alguns deles realizados no Brasil. Sendo assim, vale ressaltar a importância do monitoramento desta classe de fármacos em matrizes ambientais. É importante salientar também, que há estudos como os realizados por Heckmann et al., (2007), Kim et al (2007), Triebkorn et al.(2004) que constataram efeitos tóxicos dos AINEs em concentrações semelhantes as evidenciadas na tabela 1, o que reforça a importância do monitoramento desta classe farmacológica.

2.4 Tratamento de água

A grande maioria dos resíduos farmacêuticos são resistentes a vários processos de tratamento de água (BILA; DEZOTTI, 2003), sendo assim não são completamente removidos pelas estações de tratamento de água (ETAs) uma vez que estas não foram, em sua maioria, projetadas para este propósito. Em função disso, os AINEs acabam alcançando as águas superficiais e até mesmo a água potável em concentrações que podem ir da ordem de ng.L⁻¹ a µg.L⁻¹ (ASIMAKOPOULOS et al., 2017).

Ainda que o objetivo das ETAs não seja a remoção dos CPEs, sabe-se que parte deles é removida e que o percentual de remoção dos fármacos durante a passagem pela ETA varia

de acordo com as propriedades físico-químicas do composto e também com o método de tratamento utilizado (SODRÉ et al., 2007).

Segundo a COPASA (2020) e a SABESP (2020) o tratamento convencional de água consiste geralmente nas seguintes etapas:

- Pré cloração: cloro é adicionado para auxiliar na remoção da matéria orgânica e na oxidação de metais;
- Pré alcalinização: o pH é ajustado pela adição de cal ou soda;
- Coagulação: coagulantes são adicionados e a água passa por uma agitação vigorosa no intuito de facilitar a agregação das partículas e possibilitar a formação de flocos em etapas posteriores;
- Flocculação: a água é agitada lentamente o que culmina na formação de flocos a partir das partículas;
- Decantação: a água passa por tanques que levam à sedimentação dos flocos formados na etapa anterior;
- Filtração: as partículas restantes são retidas quando a água passa por tanques formados por areia, cascalho e/ou antracito. Esses tanques funcionam como filtros;
- Pós alcalinização: há a correção final do pH da água de modo que esta esteja adequada ao consumo e, também, para que não ocorra corrosão ou incrustação nas tubulações;
- Desinfecção: há novamente a adição de cloro na água para eliminar microrganismos que possam estar presentes;
- Fluoretação: flúor é adicionado à água com intuito de reduzir a incidência de cárie dentária.

No entanto, sabe-se que nem todas as ETAs contemplam em seu sistema de tratamento de água as etapas citadas acima. Além de disso, em muitas vezes, essas ETAs operam com uma sobrecarga do sistema por terem sido planejadas para atender a uma demanda menor do que a demanda em que geralmente operam (PEREIRA, 2016).

Há atualmente tecnologias de tratamento de água que permitem uma remoção mais eficiente dos resíduos farmacêuticos, porém estas demandam um maior custo para sua implantação e manutenção (GAFFNEY et al., 2014). Algumas destas tecnologias são: carvão ativado granular, membranas de nanofiltração/ultrafiltração, osmose reversa e processos oxidativos avançados (FARTO et al., 2020).

2.5 Legislação brasileira sobre a qualidade de água

A Portaria 888/2021 (Portaria de potabilidade de água) contempla procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água, além do padrão de potabilidade da água para o consumo humano. A portaria de potabilidade apresenta diversos parâmetros e seus valores limites para que a água seja considerada de qualidade. Dentre os parâmetros contemplados na Portaria 888/2021 estão: padrão microbiológico, padrão organoléptico, padrão radiológico, padrão de turbidez e padrão de substâncias químicas que representam risco à saúde (SAÚDE, 2021).

O Índice de qualidade de águas (IQA) também é utilizado para avaliar a qualidade da água bruta, assegurando que esta possa ser utilizada no abastecimento populacional. O IQA leva em consideração alguns parâmetros físicos, químicos e biológicos que por sua vez possuem diferentes pesos. Os parâmetros avaliados pelo IQA são: oxigênio dissolvido, pH, demanda bioquímica de oxigênio (DBO), temperatura, sólidos totais, nitrogênio total, fósforo total, turbidez e coliformes termotolerantes/*E. coli* (CETESB, 2015; DE SOUZA; LIBÂNIO, 2009).

Em alguns lugares o cálculo do IQA é complementado com o Índice de Qualidade das Águas Brutas para fins de abastecimento público (IAP) (BOGER et al., 2015). O IAP é baseado no IQA e no ISTO (Índice de Substâncias Tóxicas e Organolépticas). O IAP avalia se as amostras de água analisadas atendem a Portaria de Potabilidade 888/2021, predizendo se o manancial ao qual as amostras de água pertencem está adequado ao consumo humano, se está adequado e deve passar apenas pelo processo de tratamento convencional e/ou pelo processo avançado, e se além de ser submetido ao tratamento convencional deve passar, também, por outros processos complementares de tratamento de água (CETESB, 2015).

Segue na Tabela 2 uma escala com os valores de IQA e IAP e a classificação da água de acordo com cada um destes parâmetros.

Tabela 3: Escala com os valores de IQA e IAP e suas respectivas classificações.

Categoria	Ponderação
Ótima	$79 < \text{IQA e IAP} \leq 100$
Boa	$51 < \text{IQA e IAP} \leq 79$
Regular	$36 < \text{IQA e IAP} \leq 51$
Ruim	$19 < \text{IQA e IAP} \leq 36$
Péssima	$\text{IQA e IAP} \leq 19$

Adaptado de (CETESB, 2015).

Apesar do Brasil possuir uma legislação que regulamenta os parâmetros de qualidade das águas, essa legislação não dispõe sobre os limites dos resíduos de fármacos aceitáveis para que a água seja considerada potável e propícia ao consumo humano (BERNARDI; SOUZA, 2014; BOGER et al., 2015; UEDA et al., 2009; VETTORELLO et al., 2017), e o mesmo ocorre com a legislação ao redor do mundo. Poucos países possuem regulamentação para os limites de diversos CPEs na água para consumo. No entanto, devido à ocorrência e à importância destas substâncias muitos países estão revendo suas legislações, um exemplo é a Lista de Candidatos a Contaminantes de Água Potável elaborada pela Agência Ambiental Norte Americana (US-EPA). Esta lista contém contaminantes que atualmente não estão sujeitos a regulamentação na água potável, mas que possuem os efeitos sobre a saúde e os dados quanto a ocorrência já reportados e que em função disso podem apresentar uma regulamentação futura.

2.6 Análise dos fármacos em amostras ambientais

Com a evolução das técnicas de análise tornou se possível a detecção e a quantificação de diversos compostos em amostras ambientais. Nesta sessão serão descritas algumas das técnicas e metodologias empregadas para a análise dos resíduos farmacêuticos em variadas matrizes ambientais.

2.6.1 Preparo de amostra

A complexidade das matrizes ambientais, as diferentes propriedades químicas e as concentrações a níveis traços dos analitos a serem analisados fazem com que muitas vezes o preparo de amostra consista em uma etapa necessária e importante para o monitoramento destes compostos nas amostras estudadas (JARDIM, 2010; PŁOTKA-WASYLKA et al., 2016; QUEIROZ; COLLINS; JARDIM, 2001).

O preparo de amostra objetiva extrair e isolar os analitos de interesse, promover o enriquecimento, simplificar a matriz e remover interferentes (JARDIM, 2010; PŁOTKA-WASYLKA et al., 2016). De modo a se obter uma boa separação cromatográfica com detecção adequada, no melhor tempo de análise possível (QUEIROZ; COLLINS; JARDIM, 2001).

Ao se tratar de separações cromatográficas, o preparo de amostra é extremamente importante pois evita a coeluição de compostos indesejáveis, garante longevidade das colunas e evita limpezas constantes no sistema de injeção (JARDIM, 2010; PŁOTKA-WASYLKA et al., 2016; LANÇAS, 2004).

A técnica de preparo de amostra a ser utilizada deve ser escolhida com base nas propriedades físico-químicas da amostra, natureza da matriz, características dos analitos de interesse e a técnica de determinação analítica a ser usada posteriormente. Idealmente este método deve ser simples, seletivo, rápido, ter baixo custo, atender a química verde, concentrar os analitos e permitir automação do processo (JARDIM, 2010).

2.6.2 Método de extração utilizando a EFS

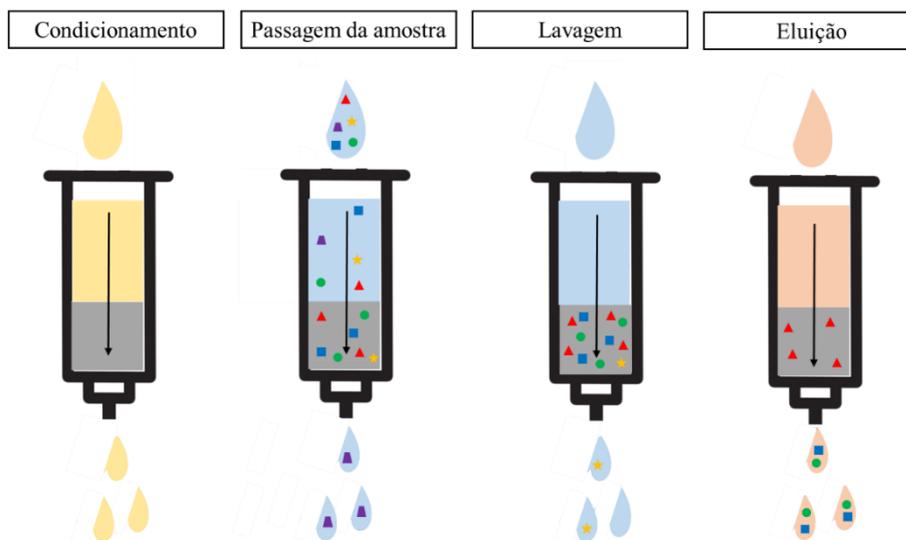
O método de preparo de amostra utilizado neste trabalho foi a extração em fase sólida (EFS). A EFS emprega fases sólidas (sorventes) recheadas em cartuchos. A amostra é colocada no topo do cartucho e impulsionada de forma a penetrar no cartucho, que por sua vez irá reter os analitos alvo e permitir a passagem dos componentes indesejados. Ao final os compostos de interesses são eluídos e coletados (ANDRADE-EIROA et al., 2016a; JARDIM, 2010; LANÇAS 2004).

Em geral, os procedimentos da EFS são:

- i) Condicionamento do cartucho com solvente adequado para ativar os sítios de interesse presentes na fase sólida;
- ii) Adição da amostra;
- iii) Remoção dos interferentes com o uso de um solvente que não apresente força necessária para “lavar” os analitos de interesse;
- iv) Eluição do analito com um pequeno volume de solvente que não apresente força suficiente para eluir os interferentes que ficaram retidos na fase sólida (LANÇAS, 2004; QUEIROZ; COLLINS; JARDIM, 2001).

Na figura 3 são mostradas as etapas envolvidas na execução do método de extração em fase sólida.

Figura 3: Esquema dos processos envolvidos na extração em fase sólida (EFS).



Adaptado de (ANDRADE-EIROA et al., 2016a)

A EFS é uma técnica amplamente empregada para o isolamento e a pré concentração de analitos presentes em diversas matrizes (RODRIGUEZ-MOZAZ; LOPEZ DE ALDA; BARCELÓ, 2007; WIERUCKA; BIZIUK, 2014). Esta técnica apresenta a capacidade de extrair diversos compostos orgânicos, desde os não polares aos muito polares, de uma grande variedade de amostras (ANDRADE-EIROA et al., 2016b). Além disso, a EFS está incluída em diversas metodologias da Agência Ambiental Norte Americana (US-EPA) como o método de escolha para o pré tratamento de poluentes orgânicos (ANDRADE-EIROA et al., 2016a).

Algumas das vantagens da EFS em relação a extração líquido-líquido (ELL) são: menor consumo de solventes orgânicos, alto percentual de recuperação, geração de um menor volume de resíduos tóxicos, baixos custos intrínsecos, redução do tempo de processamento, possibilidade de automatização do processo, e prevenção de possíveis formações de emulsões (JARDIM, 2010; PŁOTKA-WASYLKA et al., 2016). Como mais uma das vantagens, a EFS permite o armazenamento dos cartuchos por um certo período de tempo uma vez que previne que os analitos que estão adsorvidos no cartucho sofram decomposição, mantendo assim a concentração e a identidade original presentes na amostra (ANDRADE-EIROA et al., 2016b).

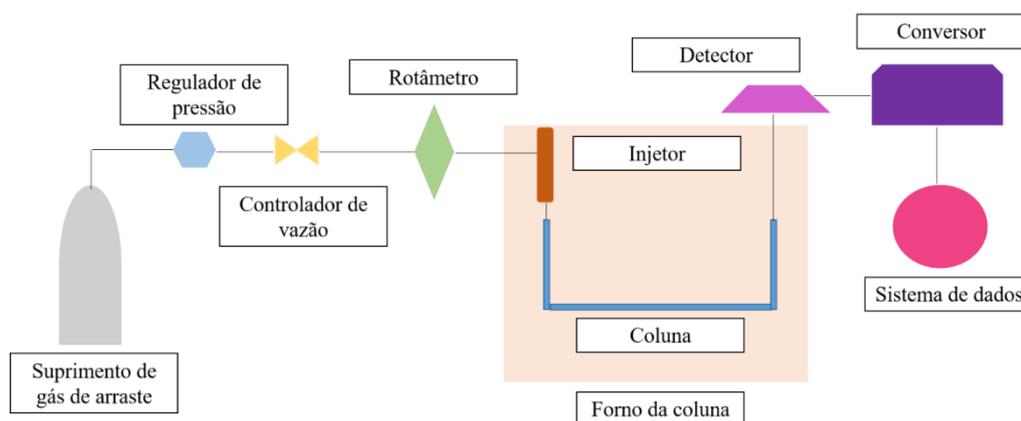
2.6.3 Cromatografia

A cromatografia consiste em um método físico de separação na qual os compostos a serem separados se distribuem entre duas fases, sendo uma fase estacionária e uma fase móvel que se move em uma direção determinada (NASCIMENTO et al., 2018; PERES, 2002). Além de ser utilizada como técnica de separação, a cromatografia é também aplicada para a identificação, determinação e quantificação de diversos compostos em matrizes complexas (NASCIMENTO et al., 2018; SKOOG et al., 2005). A escolha da técnica cromatográfica a ser empregada é feita com base nas propriedades físicas e químicas dos analitos constituintes do material com o qual se deseja trabalhar, de modo a se obter bons resultados (PERES, 2002).

A cromatografia gasosa (CG) se baseia na distribuição dos compostos entre uma fase estacionária, que pode ser líquida ou sólida, e uma fase móvel que é constituída de um gás de arraste (NASCIMENTO et al., 2018).

Na CG, a amostra sofre uma vaporização e é injetada em uma coluna cromatográfica contendo a fase estacionária. Um fluxo de um gás inerte (fase móvel, denominada de gás de arraste) passa por essa coluna carregando os compostos presentes na amostra, eluindo-os pela coluna na ordem direta da volatilidade destes e inversa à afinidade deles pela fase estacionária (SKOOG; HOLLER, 2001). Na Figura 4 é possível observar a instrumentação básica de um cromatógrafo a gás.

Figura 4: Esquema com a instrumentação da técnica de cromatografia a gás.



Adaptado de (SKOOG; HOLLER, 2001)

A CG é uma técnica simples, com custo relativamente baixo, ampla aplicabilidade, rapidez, sensível, ecológica e tem sido amplamente utilizada para separação e determinação de diversos compostos em vários tipos de amostras (SKOOG et al., 2005; OLIVEIRA; DE FIGUEIREDO; DOS SANTOS-NETO, 2013).

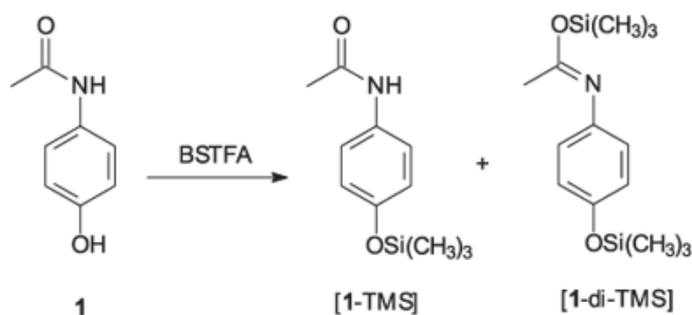
2.6.4 Derivatização

Para a que se possa proceder com a análise dos compostos por meio da CG faz-se necessário que os mesmos apresentem uma volatilidade apropriada (DROZD, 1975). Tendo em vista este aspecto, a CG era anteriormente pouco utilizada para a análise de fármacos, uma vez que os fármacos são geralmente compostos polares, com baixa volatilidade e que apresentam instabilidade térmica (OLIVEIRA; DE FIGUEIREDO; DOS SANTOS-NETO, 2013).

A derivatização é um processo que tornou compatível a aplicação da CG para análise de fármacos (GONZÁLEZ PAREDES et al., 2014; OLIVEIRA; DE FIGUEIREDO; DOS SANTOS-NETO, 2013) pois modifica os compostos quimicamente de modo a: aumentar a volatilidade de compostos com alto ponto de ebulição, aumentar a estabilidade térmica e reduzir a adsorção de solutos na coluna (DROZD, 1975; PIERCE 2005, p. 7735 apud KOUREMENOS et al., 2010).

Ao se tratar de análises por CG o método de derivatização mais utilizado é a silação. Nesta reação, os hidrogênios ativos dos analitos são substituídos por grupos trimetilsilil (TMS), o que reduz a polaridade dos compostos de interesse (KOUREMENOS et al., 2010). Um dos compostos mais utilizados para a silação é o N,O-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), comumente adicionado de 1% de trimetilclorosilano (TMCS). O BSTFA é um reagente adequado para a realização da derivatização pois ele atua como seu próprio solvente e é volátil o bastante para não gerar interferências nos cromatogramas (DROZD 1981, apud KOUREMENOS et al., 2010). Um exemplo deste tipo de reação é apresentado na Figura 5, na qual observa-se a reação de silação da molécula de paracetamol com o BSTFA.

Figura 5: Reação de derivatização do paracetamol utilizando-se o mecanismo de silação.



Adaptado de Dalmázio; Alves; Augusti(2008)

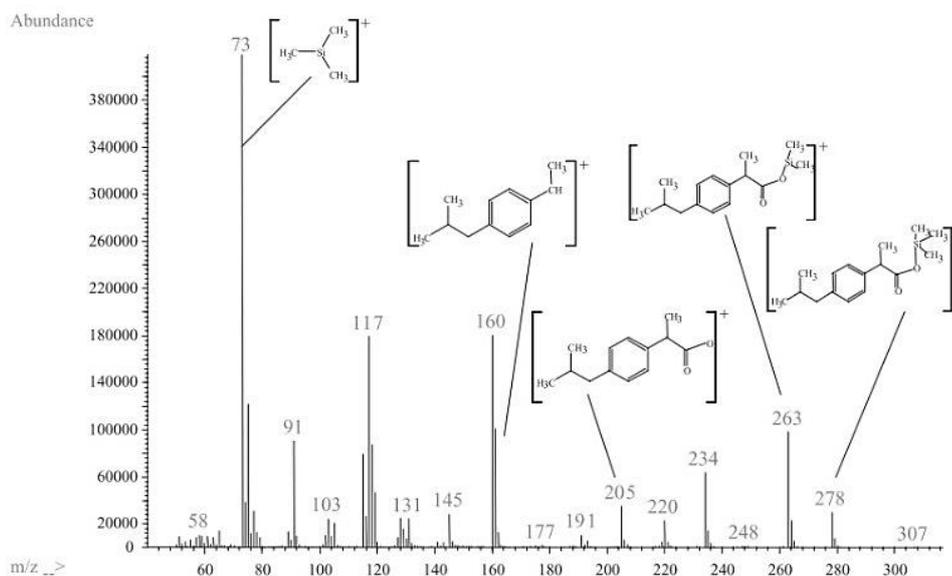
2.6.5 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM)

Ao se tratar de técnicas cromatográficas, faz-se necessário o uso de detectores com intuito de converter o perfil de eluição dos analitos presentes na amostra em um sinal eletrônico, para que este sinal possa ser processado por um sistema de dados. (NASCIMENTO et al., 2018).

Um dos detectores utilizados é a espectrometria de massas (EM). A EM apresenta grande aplicabilidade, uma vez que pode ser utilizada para avaliar a composição das amostras, estrutura molecular, composição qualitativa e quantitativa de misturas complexas, e as razões isotópicas presentes na amostra (SKOOG; HOLLER, 2001). O espectrômetro de massas atua por meio da mensuração da razão massa carga (m/z) dos íons gerados durante o processo de análise (BEALE et al., 2018) e é basicamente constituído por três partes: fonte de ionização, analisador de massas e detector (NASCIMENTO et al., 2018). É importante ressaltar que a formação dos íons fragmentos e do íon molecular é de suma importância para se proceder com avaliações qualitativas e quantitativas.

Pode-se observar um exemplo da geração de íons de ibuprofeno-TMS na Figura 6.

O uso da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) tem sido bem amplo em função de sua reprodutibilidade, seletividade, sensibilidade, robustez e boa separação (BEALE et al., 2018). Além disso, a CG/EM é uma técnica que apresenta rapidez, alta resolução, custo moderado, fácil operação e bons resultados; sejam eles quantitativos ou qualitativos (NASCIMENTO et al., 2018). Sendo assim a utilização de técnicas analíticas que permitem a determinação de compostos químicos em matrizes complexas, como a CG/EM, é de grande importância principalmente ao se tratar de análises ambientais.

Figura 6: Espectro de massas de CG/EM do Ibuprofeno-TMS

Retirado de (KOSJEK; HEATH; KRBAVČIČ, 2005).

Como desfecho desta introdução, nota-se que a análise de fármacos em amostras de água é de suma importância dado aos efeitos que estes podem provocar no ecossistema, e também devido a sua contínua inserção no ambiente. Principalmente em relação aos AINEs, devido ao seu amplo uso e a não exigência de receita médica para sua aquisição. Para este fim técnicas como a EFS e a CG/EM são de grande valia, uma vez que possibilitam a análise desses compostos mesmo quando em concentrações diminutas e em matrizes complexas. Desta forma, no presente trabalho foi feita a avaliação da ocorrência de quatro AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol) em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte por CG/EM.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Avaliar qualitativamente a ocorrência dos AINEs: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol em mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte.

3.1.2 Objetivos específicos

- Utilizar a EFS para extrair os AINEs de interesse presentes nas amostras de água coletadas em duas ETAs da Região Metropolitana de Belo Horizonte.
- Analisar os extratos obtidos utilizando método pré-estabelecido de derivatização seguido de CG/EM.
- Avaliar qualitativamente os dados de ocorrência obtidos neste estudo com dados de ocorrência já presentes na literatura.
- Avaliar possíveis tendências de ocorrência dos fármacos com base na sazonalidade.

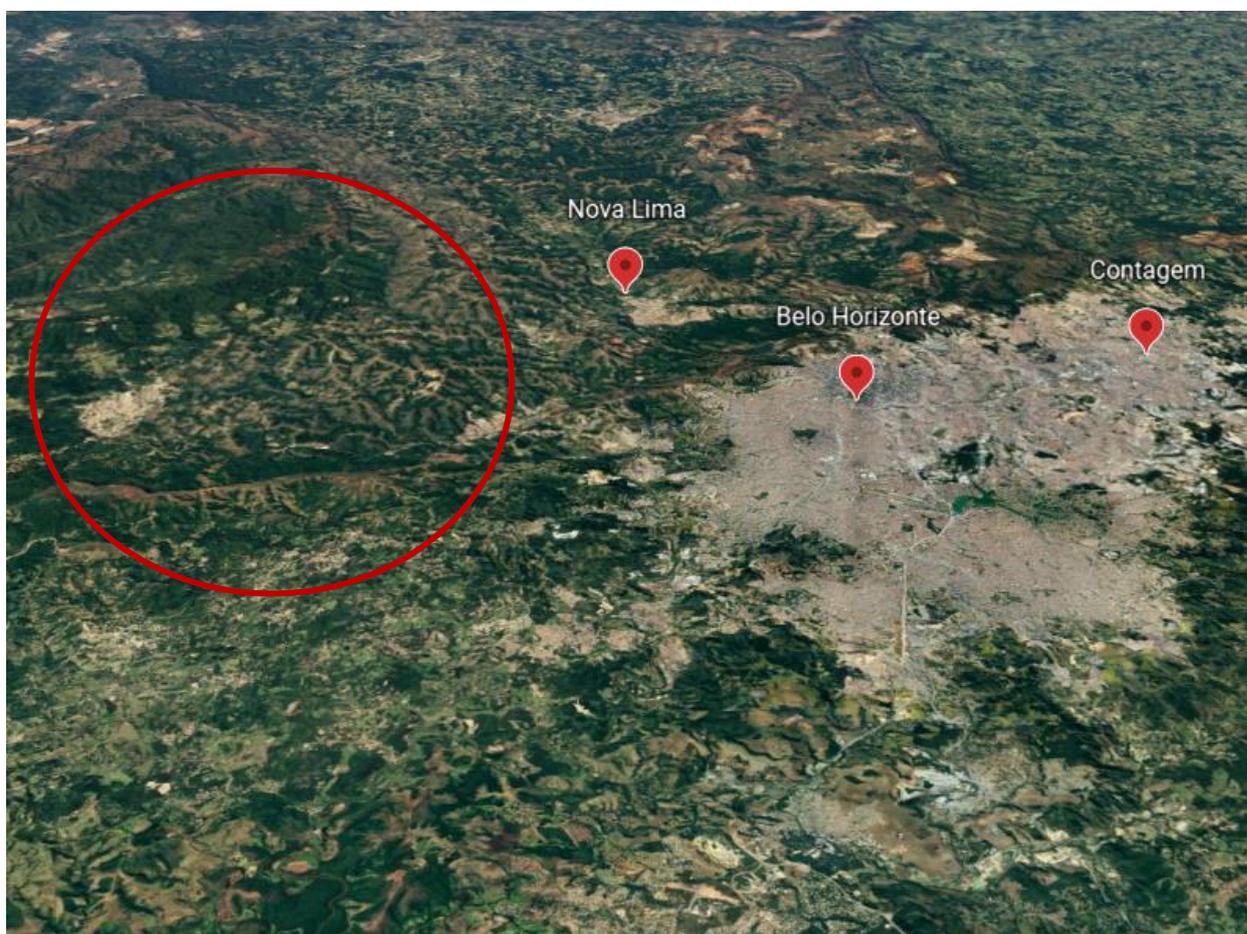
4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Caracterização Molecular e Espectrometria de Massas (Labmassas) da UFOP, além de contar com uma parceria com a gestora do sistema de tratamento de águas da região em estudo para a coleta das amostras.

4.1 Área de estudo

As amostras de água analisadas neste estudo foram coletadas mensalmente, durante 12 meses entre os anos 2018 e 2019, em dois mananciais da região metropolitana de Belo Horizonte, MG, localizados na região delimitada da Figura 7. É possível verificar na Figura 7 que os mananciais estudados situam-se distantes dos centros urbanos.

Figura 7: Vista área da Região Metropolitana de Belo Horizonte com destaque para a região estudada.



Fonte: Google Earth®.

Na tabela 3 estão expostos alguns aspectos geográficos do município no qual os pontos de coleta estão alocados, retirados do portal IBGE Cidades.

Tabela 4: Aspectos geográficos do município nos quais os pontos de coleta estão alocados.

Aspecto	
População (último senso)	40.750 pessoas
Densidade demográfica	75,11 hab/km ²
Microregião	Belo Horizonte
Bioma	Cerrado/Mata Atlântica
Temperatura média	19,6 °C
Pluviosidade média anual	1258 mm
Esgotamento sanitário adequado	83,3%

4.2 Reagentes, vidrarias e materiais utilizados

- Padrões: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol, todos Sigma[®] ou Fluka[®]. Padrão interno (PI): 4-nonilfenol deuterado (4-*n*-nonylphenol-2,3,5,6-d₄,OD) CDN isotopes[®].
- Reagentes (grau HPLC): metanol (J. T. Backer[®]), diclorometano (J. T. Backer[®]), acetato de etila (J.T. Backer[®]), hidróxido de amônio (Synth[®]), ácido clorídrico (Proquimios[®]), ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (Fluka[®]), bis (trimetilsilil)trifluoroacetamida com 1% de trimetilclorosilano (BSTFA : 1% TMCS, Sigma[®]), e piridina (Dinâmica[®]).
- Cartuchos para extração em fase sólida Strata-X (Phenomenex[®]) 500 mg/6 mL;
- Coluna cromatográfica ZB-5HT (5 % fenil 95 % dimetil polisiloxano, 30 m × 0,25 mm × 0,10 µm) (Phenomenex[®]);
- Cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas – GC-MS - Shimadzu QP2010S – Plus (Shimadzu[®]), equipado com amostrador automático modelo AOC-20i e controle eletrônico de fluxo;

- pHmetro digital (Tecnal[®]);
- Sistema de extração por pressão positiva com nitrogênio, confeccionado em laboratório, para passagem das amostras de água através dos cartuchos de extração em fase sólida (SANSON et al., 2014).
- Sistema de extração *manifold* (feito em laboratório) e bomba de vácuo (Primatec[®]), utilizados para condicionamento e eluição dos cartuchos de extração em fase sólida;
- Sistema para a secagem das amostras em fluxo de nitrogênio, confeccionado no laboratório.
- Sistema para filtração à vácuo (funil de vidro, base suporte em vidro esmerilhado, conexão para vácuo, grampo em alumínio e erlenmeyer (2000 mL)), Phox[®];
- Filtros de fibra de vidro (1,2 µm), Sartorius[®];
- *Vials, inserts*, tampa e septo de politetrafluoretileno (PTFE) e silicone.
- Micropipetas de volumes variados (5,000 mL, 1,000 mL, 200,0 µL e 20,00 µL) (Eppendorf[®]);
- Frascos de vidro âmbar de 10 mL e 1.000 mL com tampa e batoque em Teflon[®]; e
- Agitador vórtex (VELP Scientifica).

4.3 Coleta e armazenamento das amostras

As amostras foram coletadas pelos funcionários da empresa responsável pela gestão do sistema de tratamento de água. Mensalmente foi coletado um volume um pouco superior à 1 L de água superficial dos mananciais, pelo período correspondente a Abril de 2018 a Maio de 2019. As amostras foram acondicionadas em frascos âmbar, nos quais foram adicionados, imediatamente após a coleta, 10 mL de metanol para cada 1 L de amostra de modo a prevenir a degradação microbiológica dos analitos de interesse. Estas amostras foram armazenadas sob refrigeração (4°C) e encaminhadas, em seguida, para o Labmassas da UFOP para a realização da extração em fase sólida.

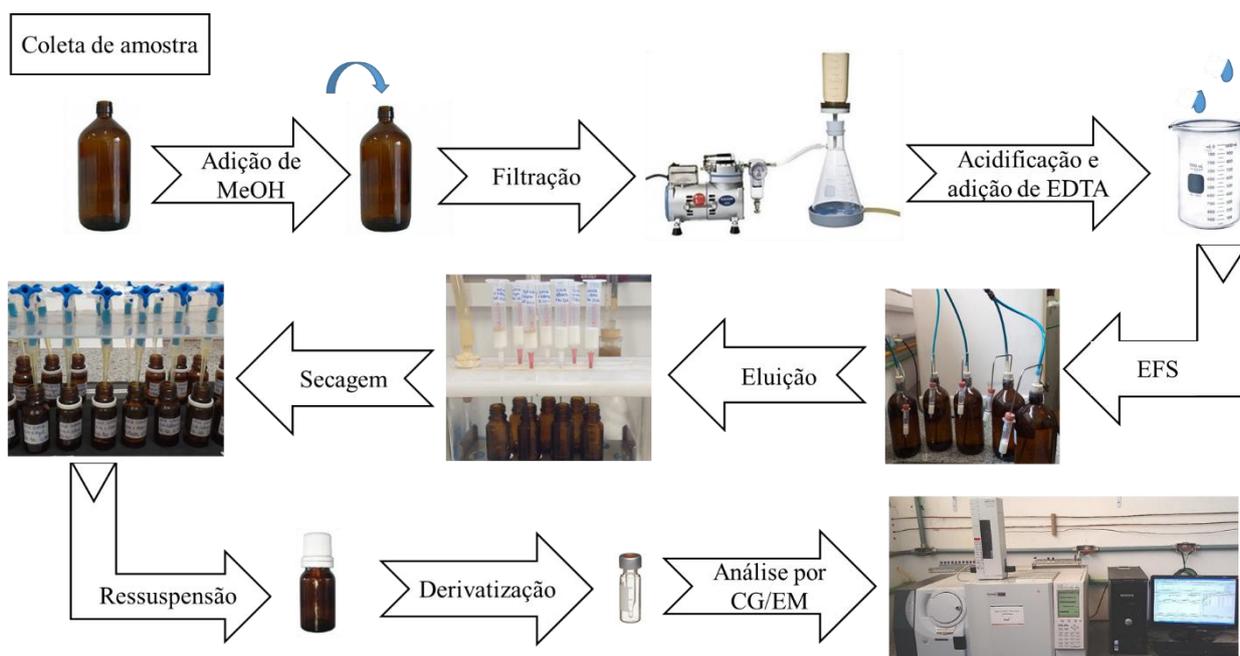
4.4 Preparo de soluções padrão

Para se proceder com as análises e construir as curvas analíticas, foram preparadas soluções padrão dos fármacos estudados em metanol a partir de uma solução estoque de 1 g L⁻¹. Esta solução estoque havia sido previamente preparada em balão volumétrico de 10 mL, tendo a massa dos analitos sido pesada em balança analítica de 5 casas decimais. Por sua vez, as soluções padrão foram preparadas em *vials* de capacidade de 2,0 mL, utilizando pipetas automáticas. Estas foram posteriormente armazenadas a - 8°C para assegurar sua estabilidade. A faixa de concentração das curvas foram de 2,5 – 100 ppb. Apenas o padrão interno deuterado de 4-nonilfenol foi preparado em piridina.

4.5 Preparo de amostra

O preparo de amostras foi baseado nos trabalhos de SANSON (2012) e MIARI (2018) e as várias etapas sequenciais envolvidas na execução do procedimento realizado com esta finalidade estão sumarizadas no esquema mostrado na Figura 8.

Figura 8: Esquema geral com os processos envolvidos no preparo de amostra.

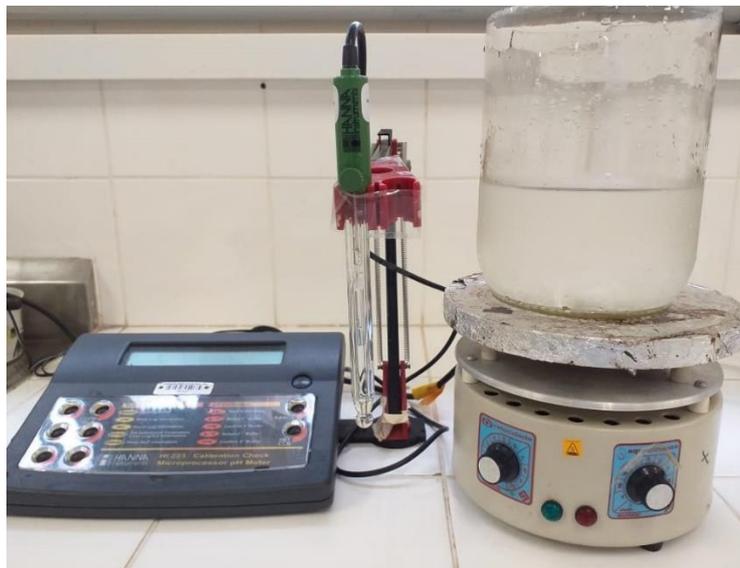


4.5.1 Filtração e acidificação das amostras

As amostras foram filtradas em um sistema de filtração a vácuo, utilizando papel de filtro de fibra de vidro com porosidade igual a 1,2 µm. Em seguida foi mensurado o volume de 1L para cada uma das amostras, utilizando-se proveta de 1000 mL. Posteriormente as amostras foram acidificadas com uma solução de ácido clorídrico (HCl) 50% v/v até alcançar

pH $2,0 \pm 0,5$, medido com um pHmetro. Por fim foram adicionados cerca de 500 mg de ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) por litro de amostra. Após este procedimento foi aguardado um período de 1 hora para se realizar a extração. Na figura 9 pode-se observar uma imagem da etapa de acidificação das amostras.

Figura 9: Etapa de acidificação das amostras realizadas no laboratório.



4.5.2 Extração em fase sólida

Para a realização da extração foram utilizados os cartuchos Strata-X (Phenomenex[®]) de 500 mg/ 6 mL. Em um primeiro momento, cada cartucho foi condicionado com 5 mL de acetato de etila, seguidos de 5 mL de metanol e 5 mL de água ultrapura. Em seguida ocorreu a passagem de 1L de amostra, mensurado anteriormente, pelo cartucho de extração com uma velocidade aproximadamente igual a 5 mL/min. Logo após, o cartucho foi seco por aproximadamente 10 minutos, utilizando uma bomba de vácuo, para eliminar o excesso de água.

Por fim, os analitos de interesse foram eluidos do cartucho pela passagem de 3 mL de acetato de etila, por três vezes, sob vácuo. O volume de solvente eluído foi recolhido em um frasco âmbar e em seguida seco sob fluxo de nitrogênio.

Após a secagem, o extrato seco foi ressuspensionado com 500 μ L de metanol e a solução resultante foi homogeneizada em vórtex. Do volume ressuspensionado, 100 μ L foram transferidos para *vials* de 2,0 mL com *insert*, secos sob fluxo de nitrogênio e armazenados para posterior derivatização. As diversas etapas envolvidas no processo de extração dos AINES estudados presentes nas amostras coletadas, bem como os solventes utilizados para isso, são mostradas de forma detalhada no esquema da Figura 10. As montagens com os

equipamentos e outros aparatos realizadas para a execução dos procedimentos de extração, eluição e secagem das amostras são mostradas no esquema da Figura 11.

Figura 10: Etapas do processo de extração dos AINEs em estudo.

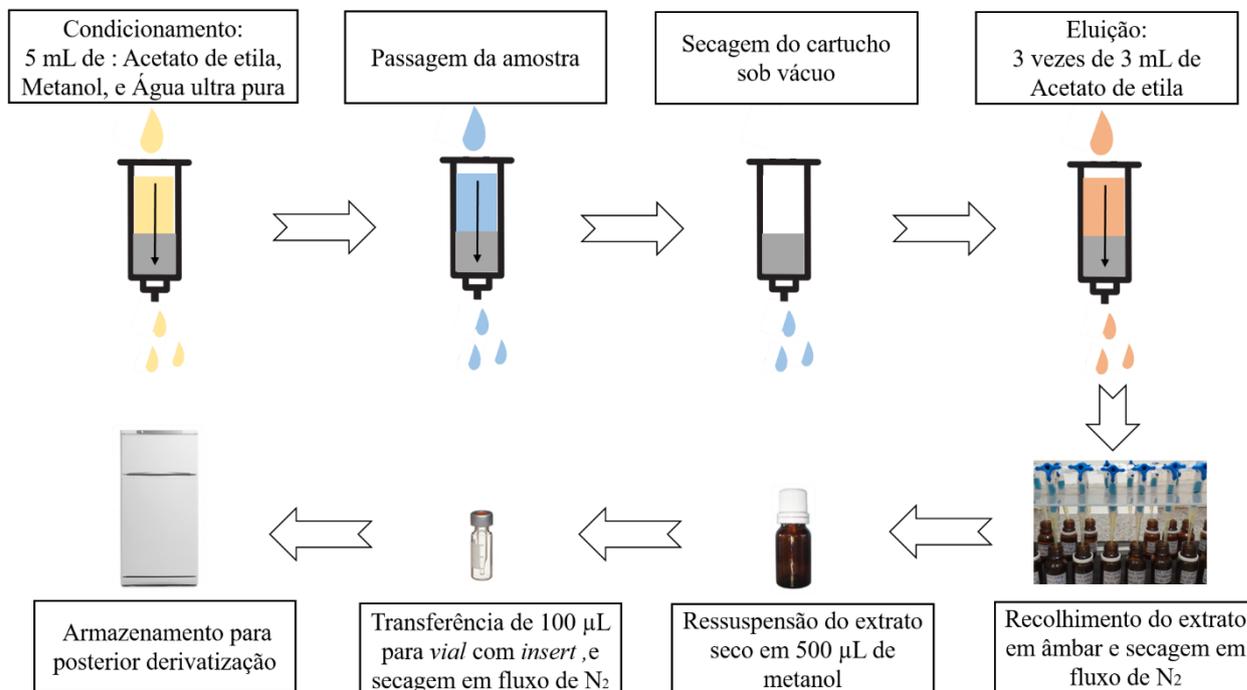


Figura 11: Sistema utilizado para extração, eluição e secagem das amostras no laboratório.



4.6 Análise por Cromatografia a Gás com detecção por Espectrometria de Massas (CG/EM)

Antes de se proceder com a análise por CG/EM, os extratos secos foram derivatizados conforme descrito por Sanson (2012). Para tal foram adicionados 25 μL de piridina com padrão interno (4-n-nonilfenol deuterado a 200 mg. mL^{-1}) e em seguida 75 μL de BSTFA:TMCS (99:1) nos *vials* contendo o extrato seco. Os *vials* foram então agitados em *vortex* e incubados em estufa por 30 minutos à 80 °C. Logo após esta etapa, foram realizadas as análises por CG/EM nas condições cromatográficas apresentadas na Tabela 4, segundo o método analítico desenvolvido e validado por Sanson (2012).

Tabela 5: Condições cromatográficas utilizadas para a análise dos AINEs em estudo.

Parâmetro	Valor
<i>Cromatógrafo a Gás</i>	
Temperatura do injetor	280 °C
Volume de injeção	10 μL
Modo de injeção	<i>Splitless</i>
Tempo de <i>splitless</i>	1,0 min
Coluna	ZB-5HT
Rampa de temperatura	100°C (1 min), aumento para 200 °C a 10 °C/min; aumento para 260 °C a 15°C/min; e aumento para 280 °C a 3 °C/min (1 min)
Gás de arraste	Hélio
Modo de controle da vazão	Velocidade Linear
Pressão na entrada da coluna	~ 109,6 kPa
Vazão total dos gases	40,7 mL/min
Vazão do He na coluna	1,46 mL/min
Velocidade linear do He na coluna	45,0 cm/s
Razão de divisão (Split)	20
<i>Detector de espectrometria de massas</i>	
Temperatura da fonte de ionização	250 °C
Temperatura da interface	280 °C
Tempo de corte do solvente	5,5 min
Tensão do detector	0,98 kV

Tempo total de análise

22,7 min

O tempo de retenção e razões massa/carga (m/z) utilizadas para a identificação e quantificação dos fármacos estudados podem ser encontradas na tabela 5.

Tabela 6: Relação massa/carga (m/z) e tempos de retenção dos fármacos analisados por CG/EM.

Analito	Tempo de retenção (min)	m/z de quantificação	m/z de identificação
Diclofenaco	6,785	295,90	214,95; 249,90 e 213,95
Ibuprofeno	7,145	160.00	263.00; 234.00; 278.00
Naproxeno	6,621	231,00	185,10; 170,35 e 77,35
Paracetamol	7,224	206.00	280.00; 295.00; 116.00

4.7 Tratamento dos Dados

Para verificar alguma correlação entre as concentrações nos AINEs nas amostras e os volumes de chuvas do período da coleta, foram construídos gráficos para avaliar possíveis tendências de ocorrência.

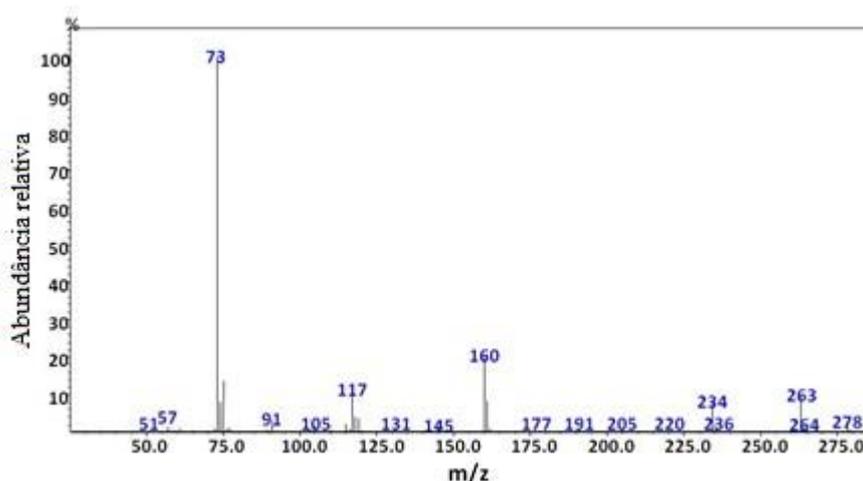
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As concentrações dos AINEs encontradas em cada amostra analisada, os fatores relacionados à precisão dos resultados, bem como a quantidade de chuva nos meses em que as amostras foram coletadas são apresentados a seguir com o intuito de subsidiar a avaliação da influência da precipitação na variação das concentrações encontradas para cada fármaco. Devido a problemas técnicos nos meses de Dezembro de 2018 e Janeiro de 2019 não foi possível coletar as amostras conforme previsto no cronograma de trabalho, no entanto, em 12 meses de estudo foram coletadas mensalmente amostras de água nos dois mananciais, totalizando 24 amostras de água analisadas, conforme previsto inicialmente.

5.2 Ocorrência dos fármacos nos mananciais estudados

O método de análise utilizado neste estudo baseado na técnica analítica de cromatografia a gás para a separação dos AINEs extraídos por SPE e na espectrometria de massas para identificação e quantificação analitos confere maior exatidão aos resultados e maior confiança nas inferências feitas a partir destes resultados. O espectro de massas do IBU, um dos AINEs estudados obtido após a separação dos analitos da mistura e mostrado na Figura 12, exemplifica esta afirmação.

Figura 12: Espectro de massas obtido para o Ibuprofeno e seus íons monitorados



Na Tabela 6 são apresentadas as concentrações encontradas para os AINEs estudados em ambos os pontos de coleta de Abril de 2018 a Maio de 2019. Sendo que ND corresponde a não detectado e <LQ menor que o limite de quantificação (LQ). É importante ressaltar que os valores de LD/ LQ e o tratamento de dados utilizados neste trabalho são referentes ao método desenvolvido e validado por Sanson (2012).

Tabela 6: Concentrações, em ng.L⁻¹ (ppt) encontradas para os AINEs em ambos os pontos de coleta, de Abril de 2018 a Maio de 2019.

Mês/Ano	Concentração em ppt (ng.L ⁻¹)							
	Ponto de coleta 1				Ponto de coleta 2			
	DCF	IBU	NPX	PCT	DCF	IBU	NPX	PCT
Abr/18	<LQ	ND	863,41	ND	<LQ	ND	ND	ND
Mai/18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Jun/18	ND	3,23	ND	ND	ND	43,54	ND	ND
Jul/18	ND	ND	<LQ	ND	ND	ND	<LQ	ND
Ago/18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Set/18	<LQ	ND	ND	29,37	1067,29	1,64	<LQ	117,76
Out/18	ND	ND	244,20	ND	ND	ND	ND	22,22
Nov/18	ND	1,32	<LQ	1,90	ND	ND	147,44	ND
Fev/19	ND	ND	ND	ND	ND	24,18	<LQ	ND
Mar/19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Abr/19	ND	ND	165,04	ND	ND	ND	<LQ	ND
Mai/19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<LQ	34,24

ND: não detectado; LD diclofenaco: 118,71 ng.L⁻¹; LD ibuprofeno: 0,28 ng.L⁻¹; LD naproxeno: 37,50 ng.L⁻¹; LD paracetamol: 0,20 ng.L⁻¹. LQ diclofenaco: 395,71 ng.L⁻¹; LQ ibuprofeno: 0,94 ng.L⁻¹; LQ naproxeno: 125,00 ng.L⁻¹; LQ paracetamol: 0,66 ng.L⁻¹.

Como pode ser observado nos resultados mostrados na Tabela 6, em 12 amostras analisadas (50% do total) nenhum dos AINEs estudados foram quantificados, sendo que em 67% destas eles não foram nem detectados (8 amostras). Uma possível explicação para a pouca ocorrência e baixas concentrações dos fármacos encontrados nas amostras é o fato destes mananciais estarem localizados em região bastante protegida por cobertura vegetal, distante de centros urbanos, não sendo, portanto, fortemente impactados pela atividade antropogênica da região.

5.3 Diclofenaco

O DCF foi o fármaco de menor ocorrência dentre os monitorados neste trabalho. Dentre as 24 amostras analisadas o DCF foi detectado em 4 delas e quantificado em 1, tendo portanto, a frequência de ocorrência, no período de estudo, de 16,67% e de quantificação de 4,17%. Uma hipótese que pode explicar o fato do DCF não ter sido encontrado na maioria das amostras analisadas pode ser devido ao fato do LD do método (118,71 ng.L⁻¹) ter sido mais elevado para esse fármaco em relação ao LD dos demais fármacos.

Uma outra hipótese para o DCF ter sido encontrado em apenas uma amostra está relacionada à maior tendência deste fármaco permanecer adsorvido no solo e em sedimentos do que em matrizes aquosas. O alto valor de K_{ow} (4,51) do diclofenaco indica alta

hidrofobicidade deste composto, o que por sua vez implica em uma maior afinidade pelo solo. Segundo Hlengwa; Mahlambi (2020) a alta afinidade do diclofenaco pelo solo faz com que ele seja facilmente absorvido por esta matriz, o que pode culminar em menores concentrações do DCF em matrizes aquosas.

Por mais que o DCF apresente baixa afinidade por matrizes aquosas, sua ocorrência no ambiente é muito relevante, uma vez que este fármaco pode estar presente em outras matrizes ambientais. Alguns estudos como os realizados por Kovacs et al (2020), González García et al (2018) e Calderón-Preciado et al (2013) reportaram a presença do diclofenaco em frutas e vegetais, além do seu potencial de bioacumulação. Já segundo Goldstein; Shenker; Chefetz (2014) o DCF tem baixa tendência de se acumular nas partes aéreas das plantas devido às cargas negativas presentes no citosol, porém ele pode ficar retido no floema e se acumular nas frutas. Ambos os resultados obtidos nos estudos citados acima, ressaltam o quanto é alarmante a ocorrência do diclofenaco no ambiente, uma vez que a sua presença em frutas e vegetais pode culminar diretamente em implicações à saúde humana.

O estudo feito por Triebkorn et al. (2004) para avaliar a toxicidade do diclofenaco (DCF) para a truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), demonstrou que concentrações da ordem de $1\mu\text{g.L}^{-1}$ foram suficientes para provocarem alterações citológicas em alguns órgãos desse salmonídeo sendo estes: fígado, rins e brânquias. Além disso, para concentrações da ordem de $5\mu\text{g.L}^{-1}$ foram observadas lesões renais e bioacumulação do fármaco no fígado, rins, brânquias e músculos. Schmitt-Jansen et al (2007) avaliaram a fitotoxicidade do DCF e de seus subprodutos de fototransformação para *Scenedesmus vacuolatus* e foi observada a inibição da reprodução das algas em concentrações a partir de 23 mg.L^{-1} .

Segundo Szymonik; Lach; Malińska (2017) o diclofenaco possui uma maior toxicidade aguda quando comparado a outros AINEs, além de uma menor taxa de degradação no ambiente o que pode corroborar para sua acumulação neste meio. Com isto, a ocorrência do DCF no ambiente constituiu um risco tanto para organismos aquáticos como terrestres.

5.4 Ibuprofeno

O IBU foi detectado em amostras de ambos os pontos de coleta. Dentre as 24 amostras analisadas o IBU foi detectado e quantificado em 5 amostras, tendo, portanto, a frequência de ocorrência e quantificação no período de estudo de 20,83%.

Ao analisar a Tabela 6 pode-se observar que no geral foram detectadas concentrações menores para o ibuprofeno quando comparado aos outros fármacos estudados, sendo a concentração máxima para este fármaco 43,54 ng.L⁻¹. Este perfil de ocorrência pode ter ocorrido para o IBU uma vez que este fármaco é mais hidrofóbico, como pode ser observado pelo seu valor de K_{ow} (3,97) e também que pela sua estrutura química que contém uma cadeia apolar.

Nos estudos conduzidos por Pasquini (2016), Madikizela; Chimuka (2017) e Ebele et al., (2020) foram detectadas altas concentrações para o ibuprofeno em matrizes de água superficial, sendo a concentração máxima detectada 1100 ng.L⁻¹. Há dados na literatura que reportam a ocorrência de efeitos tóxicos do IBU em animais aquáticos em algumas das concentrações detectadas para o ibuprofeno nos estudos citados anteriormente.

No estudo conduzido por Opriş et al (2020) foram analisadas as alterações promovidas na composição, estrutura e valor nutricional de três vegetais sendo estes: *Atriplex patula L.*, *S. oleracea* e *Lactuca sativa L.*, quando expostos a alguns AINEs. Foi possível observar que os vegetais expostos ao IBU tiveram uma redução na quantidade de clorofila, carotenoides, polifenóis e flavonoides, que são compostos importantes nutricionalmente e também para o desenvolvimento da planta. Em algumas espécies expostas ao ibuprofeno, constatou-se a presença de parede celular mais fina e porosa, folhas mais finas, células com pouco citoplasma, além de cloroplastos estruturalmente alterados. Segundo o autor, algumas dessas alterações podem ser explicadas pois o IBU tende a se acumular em concentrações mais elevadas nas raízes das plantas, bloqueando assim a absorção de água e conseqüentemente o desenvolvimento ideal de estruturas.

Heckmann et al. (2007) demonstrou em seu trabalho a ocorrência de hepatomegalia e alterações na reprodução da *Oryzias latipes*, quando exposta a diferentes concentrações de ibuprofeno (IBU). Foi observado no estudo conduzido por De Lange et al. (2006), uma redução da atividade e uma mudança no comportamento do *Gammarus pulex* na presença de concentrações de 1 e 10 ng.L⁻¹ de IBU.

Germaine; Joseph (2020) analisou a ocorrência sazonal do ibuprofeno em sedimentos, água e na biota. O IBU foi detectado em concentrações mais elevadas no sedimento, na água e na biota em períodos de seca. Foi constatada, também, persistência deste fármaco nas matrizes de sedimento e água, além de um alto potencial de bioacumulação em peixes. Esses dados de bioacumulação do IBU no ambiente são

corroborados pelo trabalho de Kovacs et al (2020) que mostrou uma maior tendência e facilidade de bioacumulação deste fármaco em todos os vegetais analisados.

Os resultados obtidos no presente trabalho e nos estudos citados anteriormente ressaltam a relevância das implicações da presença do ibuprofeno no meio ambiente na saúde pública. Além de reforçar a necessidade do monitoramento e de estudos sobre a presença deste fármaco, não somente em matrizes de água, mas também em frutas, legumes e vegetais. Dado principalmente ao grande potencial de bioacumulação do IBU no meio ambiente.

5.5 Naproxeno

O NPX foi detectado em amostras de ambos os pontos de coleta. Dentre as 24 amostras analisadas o NPX foi detectado em 10 das amostras e quantificado em 4, tendo, portanto a frequência de ocorrência, no período de estudo, de 41,67% e de quantificação de 16,67%, sendo esta a maior frequência de ocorrência dentre os fármacos monitorados.

Ao analisar a tabela 6 pode-se observar que foram encontradas no geral concentrações mais elevadas para o NPX quando comparado aos outros fármacos monitorados. Segundo Wojcieszńska; Guzik (2020) o naproxeno apresenta baixos índices de degradação no ambiente quando comparado a outros AINEs, principalmente devido a presença de dois anéis aromáticos ligados em sua estrutura, o que confere estabilidade a molécula. Sendo assim o NPX pode vir a apresentar uma alta persistência em matrizes ambientais, o que pode explicar as maiores concentrações e a maior frequência de detecção deste fármaco em relação aos outros AINEs monitorados neste trabalho. A concentração máxima encontrada para o NPX foi $863,41 \text{ ng.L}^{-1}$, com a frequência de detecção de 42% no ponto de coleta 1 e de 50% no ponto de coleta 2. Segundo Floripes et al.(2018) a não detecção ou a baixa detecção do NPX pode estar relacionada ao fato de que este fármaco é primordialmente excretado do organismo na sua forma metabolizada. Isso pode explicar a não detecção deste fármaco em uma frequência maior, uma vez que neste trabalho o NPX foi analisado em sua forma livre.

No estudo realizado por Ebele et al (2020) na cidade de Lagos, localizada na Nigéria, foram encontradas concentrações altas para o naproxeno em águas superficiais, alcançando valores de até 2120 ng.L^{-1} , sendo mais de duas vezes superior à concentração máxima detectada no presente estudo. As amostras foram coletadas nos meses de dezembro, janeiro, fevereiro, junho e julho. As altas concentrações do NPX nas amostras analisadas no estudo de Ebele e colaboradores (2020) já eram esperadas, uma vez que grande parte da população

da Nigéria não é atendida por serviços de tratamento de água e esgoto, o que contribuiu para a alta descarga de CPEs no ambiente.

No ambiente, o naproxeno está suscetível a sofrer degradação fotoquímica direta e/ou indireta (PACKER et al., 2003). Isto é preocupante uma vez que os produtos advindos da degradação fotoquímica podem ser mais tóxicos e mais persistentes do que o fármaco em sua forma inalterada e seus metabólitos excretados pelo organismo. Esta maior toxicidade pode estar relacionada ao fato dos produtos de degradação fotoquímica serem moléculas menores, apresentando uma maior permeabilidade celular e uma maior interação com ligantes endógenos devido a um menor efeito estérico (MA et al., 2014). No estudo conduzido por Isidori et al (2005) foram observados maiores efeitos tóxicos gerados por produtos de fotodegradação do naproxeno quando comparado ao fármaco inalterado para três espécies, sendo estas *B. calyciflorus*, *T. platyurus* e *C. dúbia*.

Em seu trabalho, Isidori et al. (2005), realizaram testes para avaliar a concentração que causava imobilidade (EC 50) e morte (LC 50) ,em 50% da população estudada, pelo naproxeno (NPX) e seus subprodutos. Por meio dos testes foram constatadas modificações na mobilidade de crustáceos, na reprodução de rotíferos e no desenvolvimento de algas. Essas alterações foram observadas para concentrações na ordem de 1 a 100 mg.L⁻¹. Os testes demonstraram, também, que o NPX e seus subprodutos apresentaram uma maior toxicidade crônica do que aguda, além de possuir bioatividade em baixas concentrações.

Nesbitt (2011) avaliou os efeitos crônicos advindos da exposição da *Jordanella floridae* ao naproxeno em concentrações na faixa de 0 a 100 µg.L⁻¹. Foi observada uma redução da fertilização dos ovos desta espécie quando exposta a concentração de 0,1 µg.L⁻¹, concentração na qual o NPX foi detectado em algumas amostras deste trabalho. Sendo assim a presença do NPX no ambiente é preocupante, uma vez que estudos reportaram efeitos ecotoxicológicos para este fármaco e para seus produtos de degradação em concentrações nas quais o NPX é encontrado em matrizes ambientais e também em concentrações que foram encontradas neste trabalho.

5.6 Paracetamol

O PCT foi detectado em amostras de ambos os pontos de coleta. Dentre as 24 amostras analisadas o PCT foi detectado e quantificado em 5 amostras, tendo, portanto, a frequência de ocorrência e quantificação no período de estudo de 20,83%.

Analisando a tabela 6 pode-se observar que a concentração máxima encontrada para o PCT foi 117,76 ng.L⁻¹, e que em alguns meses a concentração deste fármaco estava abaixo

do limite de detecção. A não detecção do paracetamol nas amostras pode estar relacionada ao fato de que este fármaco é primordialmente excretado do organismo na sua forma metabolizada, de acordo com Floripes et al (2018), e também ao fato do PCT apresentar biodegradabilidade de cerca de 57% (HENSCHERL et al., 1997).

No estudo realizado por Pasquini (2016) no Ribeirão Quilombo em São Paulo, foram detectadas concentrações de paracetamol semelhantes às obtidas no presente trabalho. As amostras de água foram coletadas em cinco pontos nos meses de Janeiro, Março, Maio, Julho, Setembro e Novembro. Em alguns estudos, como os realizados por Ebele et al (2020) na Nigéria e por Kasprzyk-Hordern; Dinsdale; Guwy (2009) no Reino Unido, as concentrações máximas encontradas para o PCT (1534 e 12430 ng.L⁻¹ respectivamente) foram bastante superiores à concentração máxima encontrada neste trabalho, cerca de 13 a 105 vezes mais elevadas.

Ao se tratar dos resultados obtidos no estudo realizado na Mega Cidade de Lagos (Nigéria), a diferença discrepante entre as concentrações encontradas para o paracetamol com relação ao presente estudo pode ser explicada devido à baixa qualidade da água de alguns pontos nos quais as amostras foram coletadas na Nigéria. Fato que pode ser explicado em função da disposição inadequada de esgoto sanitário e também pelo uso e a ocupação inapropriadas do solo no entorno dos mananciais dos quais as amostras foram coletadas. Ao se tratar das amostras coletadas nos rios Taff e Ely, no Reino Unido, essas concentrações elevadas podem ser explicadas devido a intensa atividade antropogênica da região que circunda os rios, o que intensifica a poluição e a presença de CPEs no ambiente.

A presença do paracetamol no ambiente é preocupante, uma vez que sabe-se que mesmo em baixas concentrações este fármaco apresenta efeitos ecotoxicológicos. Nos estudos realizados por Park et al (2018), Almeida; Nunes (2019) e Erhunmwunse; Tongo; Ezemonye (2021) foram constatados efeitos tóxicos para o PCT em concentrações relativamente baixas, de 0,5 µg.L⁻¹ a 1000 µg.L⁻¹ para organismos como: crustáceos, peixes e rotíferos marinhos. O estudo feito por Kim et al. (2007) constatou toxicidade aquática para o paracetamol (PCT) em concentrações que variaram na ordem de mg.L⁻¹. Foi observado, também, um valor de EC₅₀ correspondente a 30,1 mg.L⁻¹ para a *D. magna*. Além disso, a hepatotoxicidade gerada pelo N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI), um metabólito do paracetamol, já é descrita na literatura (MOREIRA, 2016).

Algumas das concentrações nas quais foram observados efeitos tóxicos para o paracetamol nos estudos citados acima, correspondem às mesmas nas quais a detecção deste

fármaco foi reportada na literatura em matrizes ambientais. É importante salientar que os estudos citados acima avaliaram os efeitos tóxicos do PCT isoladamente, mas que no meio ambiente há a presença de diversos compostos que podem agir sinergicamente e potencializar os efeitos tóxicos.

5.1 Precipitação Acumulada

Os dados de precipitação acumulada da Tabela 7 são referentes à Normal Climatológica de 1981-2010 da estação de Belo Horizonte. Esses dados foram obtidos a partir do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET, 2020). De acordo com o INMET (INMET, 2017) o período que vai de Outubro a Março é considerado período chuvoso, enquanto que o período de Abril a Setembro é considerado período de seca.

Tabela 7: Normal Climatológica de precipitação acumulada da estação de Belo Horizonte.

Mês	Precipitação Acumulada (mm)
Abr/18	74,7
Mai/18	28,1
Jun/18	9,7
Jul/18	7,9
Ago/18	14,8
Set/18	55,5
Out/18	104,7
Nov/18	239,8
Dez/18	358,9
Jan/19	329,1
Fev/19	181,4
Mar/19	198,0

Como pode ser observado na Tabela 7 a menor precipitação acumulada, 7,9 mm, ocorreu no mês de Julho, enquanto que a maior precipitação acumulada, 358,9 mm, ocorreu no mês de Dezembro. A média de precipitação no período chuvoso foi igual a 235,3 mm e no período de seca foi 31,8 mm. Considerando o período chuvoso e o período de seca, de acordo com o INMET, constata-se que os dois períodos são bem diferenciados na região estudada, visto que a quantidade de chuva no período chuvoso é mais que sete vezes maior que no período de seca. O total de precipitação acumulada no período (um ano) foi igual a 1602,6 mm. Esse resultado está de acordo com a média histórica de precipitação da região

sudeste observada pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), que está entre 1500 e 2000 mm (QUADRO et al., 1996) .

5.7 Influência da precipitação na variação das concentrações dos fármacos

As concentrações máximas do PCT e do NPX foram determinadas em meses que apresentaram o quinto e o sexto menor valor de precipitação acumulada durante o ano. Sendo Abril com 78,1 mm e Setembro com 55,5 mm (Tabela 7), ambos os valores inferiores à média anual e mais próximos da média de precipitação do período de seca do que da média do período chuvoso.

A concentração máxima de paracetamol encontrada em meses de baixa pluviosidade ocorreu em setembro (55,5 mm) e foi 5,30 vezes maior que sua concentração encontrada em meses de maior pluviosidade, ocorrida em outubro (104,70 mm). Um fenômeno parecido foi observado para o naproxeno cuja concentração máxima em meses de baixa pluviosidade, ocorrida em abril (74,7 mm), foi 3,54 vezes maior que a concentração máxima encontrada em meses de maior pluviosidade, ocorrida em outubro (104,7 mm). Uma explicação possível para o comportamento observado para estes dois AINEs é a sua diluição natural devido ao aumento do fluxo dos mananciais causado pela alta pluviosidade.

O NPX apresenta um alto K_{ow} (3,18), indicando uma certa hidrofobicidade. Entretanto ele geralmente ocorre no ambiente na sua forma aniônica, que por sua vez é mais hidrofílica, uma vez que seu grupo carboxílico é desprotonado em valores de pH de 5-8, segundo Vulava et al (2016). Ao estar na sua forma aniônica no ambiente, o naproxeno pode interagir com compostos básicos na água. Já o PCT apresenta um baixo K_{ow} (0,46), indicando que ele é composto hidrofílico. Em função dessas propriedades físico-químicas, o PCT e o NPX podem vir a apresentar uma maior tendência a permanecer em matrizes aquosas do que se adsorver no solo, o que pode levar esses fármacos a estarem mais suscetíveis a sofrer o efeito de diluição natural. Essa hidrofiliabilidade corrobora para que estes fármacos apresentem alta mobilidade no sistema solo/água e entre matrizes aquosas (MADIKIZELA; TAVENGWA; CHIMUKA, 2017), que é preocupante uma vez que indica um alto potencial de contaminação de águas subterrâneas por estes fármacos.

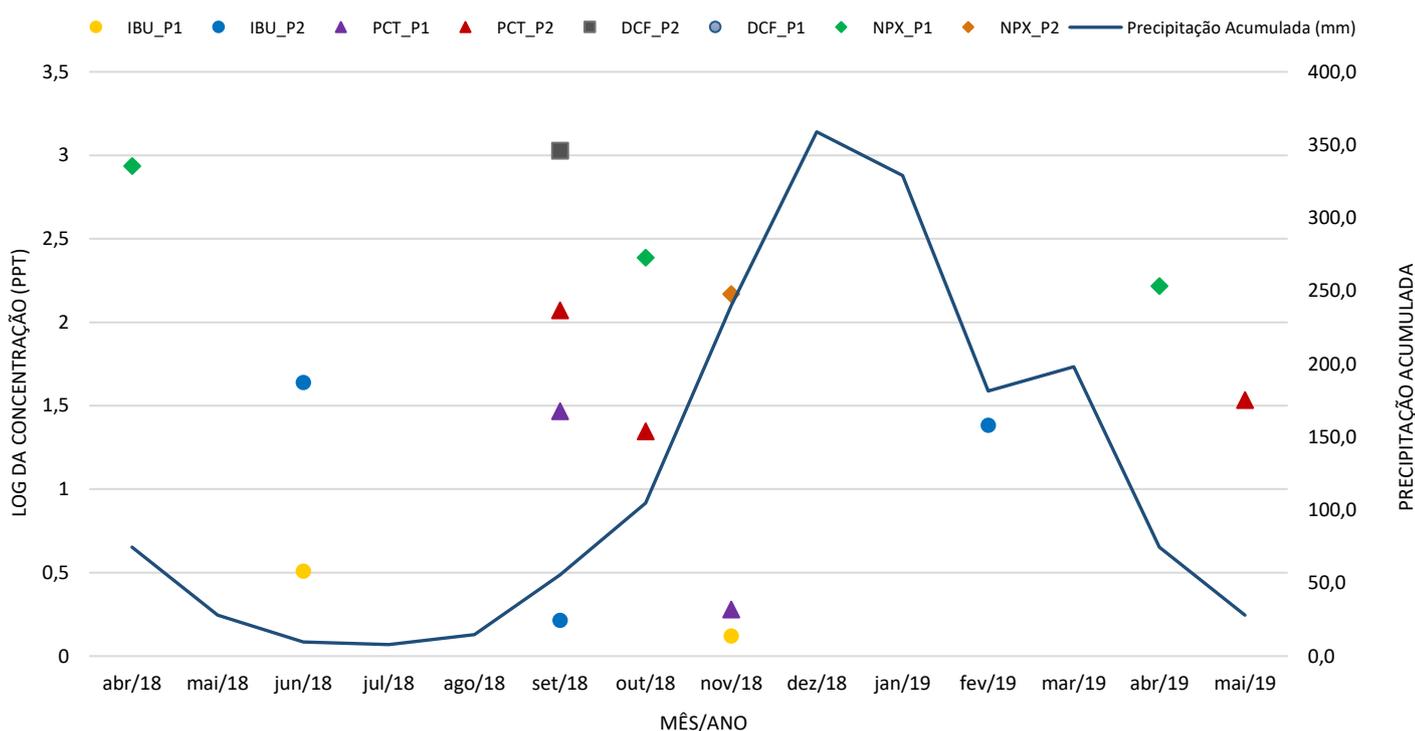
O IBU é um composto mais hidrofóbico, como pode-se observar pelo seu valor de K_{ow} (3,97) e pela sua estrutura química que possui uma cadeia carbônica com caráter mais apolar. Isto indicaria uma maior tendência desse fármaco de estar adsorvido no solo e/ou em tecidos de plantas e animais culminando em menores concentrações em matrizes hídricas. Porém assim como o NPX, o ibuprofeno ocorre no ambiente em sua forma ionizada o que

poderia levar a este fármaco a interagir com compostos básicos na água e sofrer com o efeito de diluição natural. Como pode-se observar na figura 13 o IBU apresentou tanto um valor mais baixo quanto um valor mais alto de concentração no mês de junho, que foi um mês de baixa pluviosidade. Já em setembro, que também foi um mês de baixa pluviosidade este fármaco apresentou uma baixa concentração. Sendo assim, pode-se constatar que o IBU não apresentou o mesmo perfil dos dois fármacos citados anteriormente, não sendo possível assim estabelecer uma possível correlação entre a concentração desse fármaco na matriz estudada e os índices de pluviosidade. .

No gráfico da figura 13 são apresentadas as concentrações obtidas para os AINEs estudados e o perfil de pluviosidade para o período avaliado, sendo que P1 se refere às amostras coletadas no Ponto de Coleta 1 enquanto P2 se referem àquelas coletadas no Ponto de Coleta 2.

As concentrações de PCT e de NPX encontradas foram maiores nas amostras coletadas nos meses que índices de pluviosidade foram menores. Este perfil de comportamento dos AINEs PCT e NPX que pode ser constatado na Figura 13, também foi observado em outros estudos similares a este, tais como aqueles realizados por Kosjek; Heath; Krbavčič (2005), Stelato et al (2016), Veras et al (2019), Ebele et al., (2020) e Singh; Suthar(2021).

Figura 13: Precipitação acumulada e concentração (ng.L^{-1}) para os fármacos analisados nos pontos de coleta 1 e 2.



Os dados reportados na literatura quanto à ocorrência e às implicações ecotoxicológicas de fármacos em matrizes ambientais, aliados aos resultados obtidos no presente trabalho reforçam a importância do monitoramento desta classe de CPEs. Visando auxiliar no desenvolvimento de leis que regulamentam os limites aceitáveis destes analitos no ambiente, de modo a reduzir potenciais efeitos deletérios à saúde humana/animal e ao ecossistema que possam ser causados a curto ou a longo prazo.

6. CONCLUSÕES

O método utilizado para as análises dos quatro AINEs nas amostras de água superficial coletadas neste estudo permitiu a detecção e quantificação destes analitos com precisão e exatidão adequadas. Dentre os AINEs estudados, o DCF teve a menor frequência de ocorrência, enquanto que a frequência de IBU e o PCT foram iguais e o NPX foi o fármaco quantificado em mais amostras e que apresentou maiores concentrações em relação aos demais.

Comparando a ocorrência dos fármacos analisados com o período da amostragem e a precipitação foi possível verificar uma correlação negativa para PCT e NPX, isto é, as concentrações destes AINEs foram menores em períodos de maiores índices de chuva. Uma possível explicação para esta constatação é o efeito de diluição natural. As propriedades físico-químicas do PCT e do NPX, como K_{ow} e pka , podem justificar a maior tendência destes fármacos de permanecerem em matrizes aquosas e, em função disto, sofrerem o efeito de diluição natural causado pelo aumento do fluxo dos mananciais.

Contudo apesar de apresentarem ou não uma correlação com a sazonalidade, a presença de fármacos em matrizes ambientais é extremamente relevante devido aos potenciais efeitos deletérios que estes podem causar ao meio ambiente. Sendo assim, é necessária a implementação de políticas públicas que reforcem o uso racional de medicamentos e o correto e adequado descarte dos mesmos, tais como, implementação de serviços de assistência farmacêutica nas farmácias e o estabelecimento de pontos de coletas para medicamentos vencidos e não mais utilizados, além de incentivarem estudos sobre a presença de fármacos no ambiente e suas implicações a curto e longo prazo. Ações como essas ajudam na ampliação da visibilidade deste tema possibilitando a mitigação dos efeitos da sua ocorrência para o ambiente.

7. REFERÊNCIAS

ABREU, E. T. et al. Avaliação da resistência a antibióticos de bactérias isoladas de efluente hospitalar. **Acta Scientiarum - Technology**, v. 32, n. 1, p. 1–5, 2010.

ALMEIDA, F.; NUNES, B. Effects of acetaminophen in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers of the gastropod *Phorcus lineatus*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 10, p. 9823–9831, 2019.

AMÉRICO, J. H. P. et al. OCORRÊNCIA, DESTINO E POTENCIAIS IMPACTOS DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 8, n. 2, p. 59–72, 2013.

ANDRADE-EIROA, A. et al. Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review (Part I). **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 80, p. 641–654, 2016a.

ANDRADE-EIROA, A. et al. Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review (Part ii). **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 80, p. 655–667, 2016b.

AQUINO, S. F. DE; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. DE L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187–204, 2015.

ARAÚJO, L. et al. Determination of anti-inflammatory drugs in water samples, by in situ derivatization, solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. **Talanta**, v. 75, n. 1, p. 111–115, 2008.

ASIMAKOPOULOS, A. G. et al. Determination of 89 drugs and other micropollutants in unfiltered wastewater and freshwater by LC-MS/MS: an alternative sample preparation approach. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 409, n. 26, p. 6205–6225, 2017.

BEALE, D. J. et al. Review of recent developments in GC–MS approaches to metabolomics-based research. **Metabolomics**, v. 14, n. 11, p. 1–31, 2018.

BERNARDI, R. C.; SOUZA, F. R. PRESENCE OF DRUGS IN WATER RESOURCES : A REVIEW. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 24–36, 2014.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523–530, 2003.

BOGER, B. et al. Micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em matrizes aquosas do Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência e Natura**, v. 37, n. 4, p. 725–739, 2015.

BORDIN, D. C. M. et al. Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense. **Scientia Chromatographica**, v. 7, n. 2, p. 125–143, 2015.

CALDERÓN-PRECIADO, D. et al. Uptake of microcontaminants by crops irrigated with reclaimed water and groundwater under real field greenhouse conditions. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 6, p. 3629–3638, 2013.

CETESB. **Qualidade das águas superficiais no estado de São Paulo 2014** Brasil, 2015.

COPASA. **Tratamento de água**. Disponível em: <<http://www.copasa.com.br/wps/portal/internet/agua-de-qualidade/tratamento-da-agua>>. Acesso em: 16 abr. 2020.

DALMÁZIO, I.; ALVES, T. M. A.; AUGUSTI, R. An appraisal on the degradation of paracetamol by TiO₂/UV system in aqueous medium. Product identification by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 1, p. 81–88, 2008.

DAUGHTON, C. G. Emerging Pollutants, and Communicating the Science of Environmental Chemistry and Mass Spectrometry: Pharmaceuticals in the Environment. **J Am Soc Mass Spectrom.**, v. 12, n. 01, p. 1067–1076, 2001.

DAUGHTON, C. G. Daughton Emergin Chemmicals as pollutants in the environment a 21st century perspective. **Renewable Resources Journal**, v. 23, n. 4, p. 6, 2005.

DE LANGE, H. J. et al. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 78, n. 3, p. 209–216, 2006.

DE SOUZA, M. E. T. A.; LIBÂNIO, M. Proposal of a raw water quality index influent to conventional water treatment plants. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 14, n. 4, p. 471–478, 2009.

DROZD, J. Chemical derivatization in gas chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 113, n. 13, p. 303–356, 1975.

EBELE, A. J. et al. Occurrence, seasonal variation and human exposure to pharmaceuticals and personal care products in surface water, groundwater and drinking water in Lagos State, Nigeria. **Emerging Contaminants**, v. 6, p. 124–132, 2020.

ERHUNMWUNSE, N. O.; TONGO, I.; EZEMONYE, L. I. Acute effects of acetaminophen on the developmental, swimming performance and cardiovascular activities of the African catfish embryos/larvae (*Clarias gariepinus*). **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 208, p. 111482, 2021.

FARRÉ, M. LA et al. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 991–1007, 2008.

FARRÉ, M. et al. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: Methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. **Journal of Chromatography A**, v. 938, n. 1–2, p. 187–197, 2001.

FARTO, C. et al. Contaminantes de preocupação emergente no Brasil na década 2010-2019 - Parte II: tecnologias de tratamento e eficiências de remoção em ETES e ETAS. **Revista de Gestão de Água da América Latina**, v. 18, n. 1, p. 7–0, 2020.

FATTA-KASSINOS, D.; MERIC, S.; NIKOLAOU, A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: Current state of knowledge and future research. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 399, n. 1, p. 251–275, 2011.

FENT, K.; WESTON, A. A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 76, n. 2, p. 122–159, 2006.

FLORÊNCIO, T. et al. Neotropical bioindicators of ecotoxicity and environmental risk of drugs with aquaculture interest. **Boletim do Instituto de Pesca**, v. 40, n. 4, p. 569–576, 2014.

FLORIPES, T. C. et al. Ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em esgoto bruto e tratado na cidade de Belo Horizonte (MG). **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 23, n. 6, p. 1199–1211, 2018.

GAFFNEY, V. DE J. et al. Análise de fármacos em águas por SPE-UPLC-ESI-MS/MS. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 138–149, 2014.

GERMAINE, A. O.; JOSEPH, K. S. Seasonal Occurrence of Ibuprofen in Sediment, Water, and Biota in River Owena and Ogbese, and its Ecological Risk Assessment. **Annals of Science and Technology**, v. 5, n. 1, p. 11–19, 2020.

GOLDSTEIN, M.; SHENKER, M.; CHEFETZ, B. Insights into the uptake processes of wastewater-borne pharmaceuticals by vegetables. **Environmental Science and Technology**, v. 48, n. 10, p. 5593–5600, 2014.

GONZÁLEZ GARCÍA, M. et al. Absorption of carbamazepine and diclofenac in hydroponically cultivated lettuces and human health risk assessment. **Agricultural Water Management**, v. 206, p. 42–47, 2018.

GONZÁLEZ PAREDES, R. M. et al. In situ derivatization combined to automated

microextraction by packed sorbents for the determination of chlorophenols in soil samples by gas chromatography mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1359, p. 52–59, 2014.

HECKMANN, L. H. et al. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. **Toxicology Letters**, v. 172, n. 3, p. 137–145, 2007.

HENSCHERL, K. P. et al. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 220–225, 1997.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. [s.l.] Artmed Editora, 2012.

HLENGWA, N. B.; MAHLAMBI, P. N. Ultrasonic Followed by Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography-Photodiode Array for Determination of Pharmaceutical Compounds in Sediment and Soil. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 104, n. 4, p. 464–470, 2020.

INMET. Nota técnica: 004/17 ESTAÇÃO CHUVOSA EM MINAS GERAIS. **Instituto Nacional De Meteorologia – Inmet**, n. 31, p. 13, 2017.

INMET. **Instituto Nacional de Meteorologia**. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/portal/>>. Acesso em: 8 abr. 2020.

ISIDORI, M. et al. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. **Science of the Total Environment**, v. 348, n. 1–3, p. 93–101, 2005.

JARDIM, I. C. S. F. Solid phase extraction: theoretical basics and new strategies for solid phase preparation. **Scientia Chromatographica**, v. 2, n. 1, p. 13- 25. (In Portuguese), 2010.

KASPRZYK-HORDERN, B.; DINSDALE, R. M.; GUWY, A. J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. **Water Research**, v. 43, n. 2, p. 363–380, 2009.

KIM, Y. et al. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. **Environment International**, v. 33, n. 3, p. 370–375, 2007.

KOSJEK, T.; HEATH, E.; KRBAVČIČ, A. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. **Environment International**, v. 31, n. 5, p. 679–685, 2005.

KOUREMENOS, K. A. et al. One-pot microwave derivatization of target compounds relevant to metabolomics with comprehensive two-dimensional gas chromatography. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 878, n. 21, p. 1761–1770, 2010.

KOVACS, E. D. et al. Determination of the Uptake of Ibuprofen , Ketoprofen , and Diclofenac by Tomatoes , Radishes , and Lettuce by Gas Chromatography – Mass Spectrometry (GC – MS). **Analytical Letters**, v. 54, p. 314–330, 2020.

MA, D. et al. Photodegradation of naproxen in water under simulated solar radiation: Mechanism, kinetics, and toxicity variation. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21, n. 13, p. 7797–7804, 2014.

MADIKIZELA, L. M.; CHIMUKA, L. Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 189, n. 7, p. 1–12, 2017.

MADIKIZELA, L. M.; TAVENGWA, N. T.; CHIMUKA, L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. **Journal of Environmental Management**, v. 193, p. 211–220, 2017.

MARTEL-PELLETIER, J. et al. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, p. 501–509, 2003.

MASELLI, B. DE S. et al. Ecotoxicidade de efluentes brutos e tratados gerados por uma fábrica de medicamentos veterinários. **Revista Ambiente e Agua**, v. 9, n. 3, p. 445–458, 2014.

MASTRANGELO, A. et al. From sample treatment to biomarker discovery: A tutorial for untargeted metabolomics based on GC-(EI)-Q-MS. **Analytica Chimica Acta**, v. 900, p. 21–35, 2015.

MIARI, J. M. C. **Avaliação da Presença de Microcontaminantes de Preocupação Emergente , por GC-MS , e de Elementos Inorgânicos , por TXRF , nas Águas Superficiais da Bacia do Rio Paraopeba / MG**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2018.

MIRANDA, A. C. et al. Avaliação Do Conhecimento Dos Consumidores De Duas Cidades Da Grande Sp, Brasil, Sobre Os Impactos Causados Pelo Descarte Incorreto De Medicamentos Tt - Evaluación Del Conocimiento De Los Consumidores De Dos Ciudades Del Gran Sao Paulo, Brasil, Sobre Los. **Interciencia**, v. 43, n. 8, p. 580–584, 2018.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 9, n. 2, p. 53–63, 2008.

MOREIRA, J. R. M. **Intoxicações por Paracetamol : Metabolismo , Mecanismos de Toxicidade e Novas Abordagens da Terapêutica**. [s.l.] Universidade de Coimbra, 2016.

NASCIMENTO, R. F. DO et al. **Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos**. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2018.

NESBITT, R. **Effects of chronic exposure to ibuprofen and naproxen on Florida flagfish (*Jordanella floridae*) over one complete life-cycle**. Oshawa: University of Ontario Institute of Technology, 2011.

NUNES, B. Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas. **Captar ciência e ambiente para todos**, v. 2, n. 1, p. 9–20, 2010.

OLIVEIRA, A. F. F.; DE FIGUEIREDO, E. C.; DOS SANTOS-NETO, Á. J. Analysis of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma by liquid-phase microextraction and injection port derivatization GC-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 73, p. 53–58, 2013.

OPRIŞ, O. et al. Investigating the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the composition and ultrastructure of green leafy vegetables with important nutritional values. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 151, p. 342–351, 2020.

PACKER, J. L. et al. Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibrac acid, and ibuprofen. **Aquatic Sciences**, v. 65, n. 4, p. 342–351, 2003.

PARK, J. C. et al. Adverse effects of two pharmaceuticals acetaminophen and oxytetracycline on life cycle parameters, oxidative stress, and defense system in the marine rotifer *Brachionus rotundiformis*. **Aquatic Toxicology**, v. 204, p. 70–79, 2018.

PASQUINI, N. C. MONITORAMENTO DE FÁRMACOS NO RIBEIRÃO QUILOMBO, ESTADO DE SÃO PAULO, BR. **Saúde e Meio Ambiente**, v. 5, n. 1, p. 63–77, 2016.

PEREIRA, L. G. **Desenvolvimento De Sistema De Indicadores De Desempenho Operacional De Estações Convencionais De Tratamento De Água**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2016.

PERES, T. Noções básicas de cromatografia. **Revista Biológica, São Paulo**, p. 227–229, 2002.

PŁOTKA-WASYLKA, J. et al. Modern trends in solid phase extraction: New sorbent

media. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 77, p. 23–43, 2016.

POMPEI, C. M. E. et al. Occurrence of PPCPs in a Brazilian water reservoir and their removal efficiency by ecological filtration. **Chemosphere**, v. 226, p. 210–219, 2019.

QUADRO, M. F. L. DE et al. **Climatologia de precipitação e temperatura. Climanálise (Boletim de Monitoramento e Análise Climática)**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://climanalise.cptec.inpe.br/~rclimanl/boletim/cliesp10a/chuesp.html#:~:text=A>>. Acesso em: 15 nov. 2020.

QUEIROZ, S. C. N.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. Methods of extraction and/or concentration of compounds found in biological fluids for subsequent chromatographic determination. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 68–76, 2001.

RIVERA-JAIMES, J. A. et al. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, v. 613–614, p. 1263–1274, 2018.

RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D. Advantages and limitations of on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography-mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. **Journal of Chromatography A**, v. 1152, n. 1–2, p. 97–115, 2007.

SABESP. **Tratamento de água**. Disponível em: <<http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=47>>. Acesso em: 16 abr. 2020.

SANSON, A. L. **Estudo da Extração e Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Simultânea de Microcontaminantes Orgânicos em Água Superficial por GC-MS e Métodos Quimiométricos**. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2012.

SANSON, A. L. et al. Equipamento de baixo custo para extração em fase sólida em amostras aquosas de grande volume utilizando pressão positiva de N₂. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 150–152, 2014.

SANTANA, K. D. S. et al. O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. 1, p. 399, 2018.

SANTOS, C. E. M. DOS. **Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação da toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (in silico) para fins de gestão ambiental**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2015.

SANTOS, L. H. M. L. M. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials journal**, v. 175, p. 45–95, 2010.

SARAFRAZ-YAZDI, A. et al. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in water samples by solid-phase microextraction based sol-gel technique using poly(ethylene glycol) grafted multi-walled carbon nanotubes coated fiber. **Analytica Chimica Acta**, v. 720, p. 134–141, 2012.

SAÚDE, M. DA. **PORTARIA 888**Brasil, 2021.

SCHMITT-JANSEN, M. et al. Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, n. 4, p. 1389–1396, 2007.

SCHUMMER, C. et al. Comparison of MTBSTFA and BSTFA in derivatization reactions of polar compounds prior to GC/MS analysis. **Talanta**, v. 77, n. 4, p. 1473–1482, 2009.

SILVA, F. A. DA; DUARTE, H. K. O. S.; RAIMUNDO, R. J. DE S. ESTUDO SOBRE AUTOMEDICAÇÃO NO USO DE ANTI- INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROÍDES NA CIDADE DE VALPARAÍSO DE GOIÁS. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 142–153, 2016.

SINGH, V.; SUTHAR, S. Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. **Chemosphere**, v. 268, p. 129331, 2021.

SKOOG, A. .; HOLLER, J. . **Princípios de análise instrumental**. São Paulo: Bookman, 2001.

SKOOG, D. et al. **Fundamentos de Química Analítica**. São Paulo: Thomson, 2005.

SOCORRO, I. DE; SILVA, R. AUMENTO DO USO DE ANTIINFLAMATÓRIO APÓS A RDC 20/2011. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 26–36, 2016.

SODRÉ, F. F. et al. 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.

STATES, U.; AGENCY, E. P. **Method 1694 : Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water , Soil , Sediment , and Biosolids by HPLC / MS / MSEPA Method**United States, 2007.

STELATO, E. DA S. et al. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE RESÍDUOS DE

ANTI - INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES NOS CÓRREGOS VEADO E CEDRO DO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE PRUDENTE (SP), BRASIL. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, p. 97–113, 2016.

STUMPF, M. et al. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 225, n. 1–2, p. 135–141, 1999.

SZYMONIK, A.; LACH, J.; MALIŃSKA, K. FATE AND REMOVAL OF PHARMACEUTICALS AND ILLEGAL DRUGS PRESENT IN DRINKING WATER AND WASTEWATER The most common pharmaceuticals in treated wastewater and potential methods for removal. **Ecological Chemistry and Engineering S**, v. 24, n. 1, p. 65–85, 2017.

TRIEBSKORN, R. et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Aquatic Toxicology**, v. 68, n. 2, p. 151–166, 2004.

UEDA, J. et al. IMPACTO AMBIENTAL DO DESCARTE DE FÁRMACOS E ESTUDO DA CONSCIENTIZAÇÃO DA POPULAÇÃO A RESPEITO DO PROBLEMA. **Revista Ciências do Ambiente On-Line**, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2009.

VERAS, T. B. et al. 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.

VETTORELLO, G. et al. Micropoluentes em água- um novo desafio emergente. **Caderno Pedagógico**, v. 14, n. 1, p. 72–83, 2017.

VULAVA, V. M. et al. Sorption, photodegradation, and chemical transformation of naproxen and ibuprofen in soils and water. **Science of the Total Environment**, v. 565, p. 1063–1070, 2016.

WIERUCKA, M.; BIZIUK, M. Application of magnetic nanoparticles for magnetic solid-phase extraction in preparing biological, environmental and food samples. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 59, p. 50–58, 2014.

WOJCIESZYŃSKA, D.; GUZIK, U. Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 5, p. 1849–1857, 2020.

WORKGROUP, O. E. C. **AQUATIC LIFE CRITERIA FOR CONTAMINANTS OF EMERGING CONCERN** United States, 2008.