FURG

Dissertação de Mestrado

OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL EM ÁGUAS E SEDIMENTOS DE ESTUÁRIOS DE ÁREA PROTEGIDA DE SÃO LUÍS (MARANHÃO, BRASIL)

Marisa de Jesus Silva Chaves

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2019

OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL EM ÁGUAS E SEDIMENTOS DE ESTUÁRIOS DE ÁREA PROTEGIDA DE SÃO LUÍS (MARANHÃO, BRASIL)

Por

MARISA DE JESUS SILVA CHAVES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA.

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2019

Universidade Federal do Rio Grande
Escola de Química e Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química
Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado

OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL EM ÁGUAS E SEDIMENTOS DE ESTUÁRIOS DE ÁREA PROTEGIDA DE SÃO LUÍS (MARANHÃO, BRASIL)

Elaborada por

MARISA DE JESUS SILVA CHAVES

Como requisito parcial para a obtenção do título de

Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. EDNEI GILBERTO PRIMEL (FURG - RS)

_____

Prof.ª Dra. TERESA CRISTINA RODRIGUES DOS SANTOS FRANCO (UFMA - MA)

_____

Prof. Dr. FÁBIO FERREIRA GONÇALVES (FURG - RS)

Rio Grande, 27 de fevereiro de 2020.

Seja um padrão de qualidade. As pessoas não estão acostumadas a um ambiente onde o melhor é o esperado. Tenha coragem de seguir o que seu coração e sua intuição dizem. Eles já sabem o que você realmente deseja. Todo o resto é secundário.

Steve Jobs

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Universidade Federal do Rio Grande - FURG** por contribuir para meu aprendizado e formação acadêmica e disponibilizar à comunidade ensino gratuito e de qualidade.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES**, pela concessão de bolsa de estudo para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Ednei Gilberto Primel** pela orientação, apoio, confiança e oportunidade de realizar este estudo em seu grupo de pesquisa.

À **Sergi**, pela orientação, apoio, incentivo, ajuda essencial e paciência no decorrer do trabalho. Por me acolher no LACOM, pelos ensinamentos, disponibilidade, confiança, estimular a busca por mais conhecimentos e principalmente pelo carinho.

Ao **Ítalo Braga Castro** e à **Sergi** pela participação e pelas importantes contribuições no exame de qualificação.

Aos professores **Fábio Ferreira Gonçalves** e **Teresa Cristina Franco** pela participação na minha defesa de dissertação, pelas sugestões e contribuições.

Aos colegas do LACOM, por toda ajuda durante a realização deste trabalho. À **Lizi, Júlia, Karina, Álisson, Laísa**, **Cassiane e Thomas,** que apesar de não estarem mais no laboratório, contribuíram e me apoiaram durante os experimentos.

Agradeço de modo especial àqueles que além de colegas de grupo se tornaram amigas: **Maiara, Duane, Paula, Sergi, Larissa e Luanne**, obrigada por toda ajuda, pelas discussões, apoio, pelos agradáveis momentos de descontração e principalmente pela amizade e companheirismo, sem dúvidas foram fundamentais e de grande importância para mim.

À **Maiara**, que desde o início se mostrou super parceira, pela companhia durante longas horas de estudo, pelo apoio e silêncio quando necessário.

À **Duane**, por ser essa pessoa fofa, carinhosa e meiga, que por tantas vezes me mostrou o quanto podemos ser diferentes, ver as coisas de outras formas, e por defender a ideia de que podemos melhorar o mundo com nossas ações.

À **Rosane**, ex-secretária do PPGQTA, pela ajuda, esclarecimentos e por ser sempre muito atenciosa com os alunos.

À **profª Teresa Cristina** por sempre estar disposta a ajudar e manter o LAEC de portas abertas para mim. Foi de fundamental importância na etapa de coletas no Maranhão. Agradeço por ter me iniciado na pesquisa e ter sido meu exemplo de profissional nesse início, me mostrando com todo cuidado e generosidade que devemos ser humildes e acima de tudo reconhecer e acreditar na capacidade dos outros (apesar de eu não ter aprendido direito).

Aos integrantes do LAEC-UFMA, pelo apoio durante as coletas, e em especial à **Virgínia**, por toda ajuda e disponibilidade de me acompanhar nessa etapa. E ao **sr. Ferreira** que foi de grande importância durante as amostragens.

À **Profª Cáritas Mendonça** pelo apoio, incentivo, amizade e ajuda não somente durante as coletas, mas também em todos os momentos que precisei. A **Lionel e Thâmara**, pela ajuda e por me receberem sempre com muito carinho.

À **profª Marianna Jorge** pelo auxílio nas coletas e por disponibilizar o Laboratório de Ecotoxicologia (UFMA) para realizar a caracterização das amostras de sedimentos. À **profª Jaciene Cardoso e Liane** (Laboratório de Interfaces e Materiais - UFMA) pela ajuda na liofilização das amostras.

À minha **família** por todo apoio, carinho e dedicação, em especial minha irmã **Julieta**, que sempre me incentivou e mostrou desde cedo que o estudo e determinação são as melhores ferramentas para um futuro melhor.

À **Marta, Matheus e Jeiza** pela amizade, companheirismo e por terem tornado minha chegada e estadia em Rio Grande mais divertida e prazerosa.

Agradeço também a **Deus** pela saúde, por me dar força, serenidade e sabedoria nos momentos mais difíceis, e principalmente por colocar tantas pessoas maravilhosas no meu caminho.

Enfim, meu muito obrigada a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse possível, compartilhando comigo momentos e situações de significativo aprendizado. Agradeço enormemente por fazerem parte da minha vida e por todo apoio e motivação.

RESUMO

Título: OCORRÊNCIA DE FÁRMACOS E PRODUTOS DE CUIDADO PESSOAL EM ÁGUAS E SEDIMENTOS DE ESTUÁRIOS DE ÁREA PROTEGIDA DE SÃO LUÍS (MARANHÃO, BRASIL)

Autor: Marisa de Jesus Silva Chaves

Orientador: Prof. Dr. Ednei Gilberto Primel

Coorientadoras: Sergiane Caldas Barbosa e Teresa Cristina R. dos Santos Franco

Neste estudo investigou-se a ocorrência sazonal e espacial de 33 fármacos e produtos de cuidado pessoal (PPCPs) em amostras de águas superficiais e sedimentos dos rios Anil e Bacanga, localizados em área protegida de Importância Internacional da Convenção de Ramsar, influenciada por descarga de efluentes. As amostras aquosas foram preparadas pela técnica de extração em fase sólida, enquanto que para os sedimentos, foi aplicado o método QuEChERS. A determinação foi feita por LC-MS/MS. Ambos os métodos utilizados foram validados, apresentando coeficientes de correlação linear superiores a 0,99 e recuperações entre 50% e 120%. Dos 33 PPCPs estudados, na estação seca, 09 foram detectados em amostras de água e 12 em sedimentos, enquanto que na estação chuvosa, detectou-se 12 em água e 07 em sedimentos. Nas amostras aquosas, a cafeína foi identificada com maior frequência (86% dos pontos amostrais) em níveis de 40,5 a 13.798,2 ng L^{-1}, seguida pelo acetaminofeno (455,3 - 1.694,9 ng L^{-1}), ibuprofeno (112,7 - 319,5 ng L^{-1}), sulfametoxazol (60,4 - 118,7 ng L^{-1}) e carbamazepina (19,7 - 83,0 ng L^{-1}). Já nas amostras de sedimentos, os analitos mais frequentemente detectados foram o triclocarban (1,4 - 1.318,3 ng g^{-1}) e o filtro solar benzofenona-3 (4,6 - 16,5 ng g^{-1}). Foi possível identificar maiores concentrações dos analitos na estação seca e em pontos amostrais próximos aos emissários das estações de tratamento de efluentes. Verificou-se assim, grande influência da urbanização e ação antrópica na contaminação ambiental por PPCPs na área estudada. Além disso, os níveis de acetaminofeno, cafeína, carbamazepina, ibuprofeno, propranolol, triclosan e triclocarban medidos são suficientes para induzir efeitos deletérios em organismos aquáticos. Essas descobertas indicam ameaças potenciais à biodiversidade supostamente protegida e, portanto, são necessárias ações urgentes para proteger efetivamente essa área única e vulnerável.

ABSTRACT

Title: OCCURRENCE OF PHARMACEUTICALS AND PERSONAL CARE PRODUCTS IN WATER AND SEDIMENTS OF ESTUARY OF PROTECTED AREA OF SÃO LUÍS (MARANHÃO, BRAZIL)

Author: Marisa de Jesus Silva Chaves

Advisor: Prof. Dr. Ednei Gilberto Primel

Co-Advisors: Sergiane Caldas Barbosa e Teresa Cristina R. dos Santos Franco

The present study investigated the seasonal and spatial occurrence of 33 Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in surface water and sediment samples from the Anil and Bacanga rivers, located in a protected area of International Importance by Ramsar Convention, influenced by effluent discharges. Aqueous samples were prepared by the solid phase extraction technique, while for sediments the QuEChERS method was applied. The determination was performed by LC-MS/MS. Both methods used were validated presenting linear correlation coefficients greater than 0.99 and recovery between 50% and 120%. Of the 33 PPCPs studied, in the dry season, 09 were detected in water samples and 12 in sediments, while in the rainy season, 12 were detected in water and 07 in sediments. In aqueous samples, caffeine was more frequently quantified (86% of sample points) at levels of 40.5 to 13798.2 ng L^{-1}, followed by acetaminophen (455.3 - 1694.9 ng L^{-1}), ibuprofen (112.7 - 319.5 ng L^{-1}), sulfamethoxazole (60.4 - 118.7 ng L^{-1}) and carbamazepine (19.7 - 83.0 ng L^{-1}). In the sediment samples, the most frequently detected analytes were the triclocarban (1.4 - 1318.3 ng g^{-1}) and the benzophenone-3 sunscreen (4.6 - 16.5 ng g^{-1}). It was possible to identify higher concentrations of analytes in the dry season and at sampling points close to the outfalls of the effluent treatment stations. Therefore, there is a great influence of urbanization and anthropic action on environmental contamination by PPCPs in the studied area. In addition, the levels of acetaminophen, caffeine, carbamazepine, ibuprofen, propranolol, triclosan and triclocarban measured are sufficient to induce deleterious effects in aquatic organisms. These findings indicate potential threats to the allegedly protected biodiversity and, therefore, urgent actions to effectively protect this unique and vulnerable area are needed.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Detecção de PPCPs em amostras de águas de superfície de diferentes países e respectivas concentrações encontradas. * = Concentração média 24

Tabela 2: Detecção de PPCPs em matrizes ambientais sólidas em diversos países e respectivas concentrações encontradas. * = Concentrações médias. 26

Tabela 3: Efeitos causados por PPCPs em diferentes organismos vivos. 29

Tabela 4: Uso do método QuEChERS no preparo de amostras ambientais sólidas. 40

Tabela 5: Propriedades físico-químicas dos PPCPs estudados, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.....60

Tabela 6: Condições estabelecidas no LC-MS/MS para os compostos analisados no modo de ionização positivo (ESI+).....67

Tabela 7: Condições estabelecidas no LC-MS/MS para os compostos analisados no modo de ionização negativo (ESI-) 68

Tabela 8: Gradiente de eluição utilizado na separação dos compostos em estudo (onde A é metanol e B, uma solução aquosa com 0,1% de ácido acético 71

Tabela 9: Limites de detecção e quantificação instrumental (LODi e LOQi) e dos métodos (LODm e LOQm) obtidos pela relação sinal/ruído no software Masslynx 4.1 87

Tabela 10: Curvas analíticas no solvente e nos extratos da SPE e do QuEChERS e determinação por LC-MS/MS obtidas para a avaliação da linearidade.....89

Tabela 11: Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método por SPE para amostras de água de superfície em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3). 92

Tabela 12: Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método QuEChERS para amostras de sedimento em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3).....95

Tabela 13: Classificação do tipo e classe de águas de cada ponto amostral coletado 99

Tabela 14: Resultados dos parâmetros físico-químicos para as amostras de água coletadas em dezembro/2018 e julho/2019.....100

Tabela 15: Resultados de caracterização das amostras de sedimentos coletados em dezembro de 2018 e julho de 2019 (granulometria, teor de matéria orgânica e teor de carbono orgânico total).....102

Tabela 16: PPCPs encontrados em águas de superfície de São Luís, MA, Brasil, coletadas em dezembro de 2018 e suas respectivas concentrações médias (ng L^{-1}) ± desvio padrão (ng L^{-1}) 104

Tabela 17: PPCPs encontrados em águas de superfície de São Luís, MA, Brasil, coletadas em julho de 2019 e suas respectivas concentrações (ng L-1) ± desvio padrão (ng L-1)..... 105

Tabela 18: Efeitos obtidos por meio de bioensaios em água para, nos mesmos níveis de concentração encontrados neste estudo..... 107

Tabela 19: PPCPs encontrados em amostras de sedimentos de São Luís, MA, Brasil, coletados em dezembro de 2018 e suas concentrações (ng g^{-1}) ± desvio padrão (ng g^{-1})..... 108

Tabela 20: PPCPs encontrados em amostras de sedimentos de São Luís, MA, Brasil, coletados em julho de 2019 e suas concentrações (ng g^{-1}) ± desvio padrão (ng g^{-1})..... 109

Tabela 21: Efeitos obtidos por meio de bioensaios em solos, nos mesmos níveis de concentração encontrados neste estudo para o propranolol, triclosan e triclocarban. 112

Tabela 22: Coeficientes de distribuição sedimento/água para PPCPs detectados na primeira amostragem 119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração das etapas envolvidas no método QuEChERS original. 39

Figura 2: Esquema representativo do princípio de funcionamento de um espectrômetro de massas sequencial. 42

Figura 3: Fluxogramas representativos das etapas envolvidas no estabelecimento das condições de extração das amostras aquosas por SPE. 48

Figura 4: Mapa ilustrativo da distribuição dos pontos amostrais em São Luís, MA. A parte cinza no mapa representa a demarcação de área não pertencente ao Sítio Ramsar Estuário do Amazonas e seus Manguezais. 53

Figura 5: Respostas obtidas para os analitos utilizando diferentes componentes na fase móvel e solução de 37 PPCPs na concentração de 1 mg L^{-1} 70

Figura 6: Cromatogramas no modo de monitoramento de reações selecionadas para os PPCPs em estudo nas condições descritas anteriormente 72

Figura 7: Quantidade de analitos com recuperações entre 50 e 120% durante a avaliação do material adsorvente e pH das amostras (Condições de extração: 250 mL de amostra, eluição com 3 mL de metanol).....76

Figura 8: Quantidade de analitos com recuperação entre 50 e 120% durante a avaliação de solvente de eluição para o sorvente Strata-X.....77

Figura 9: Quantidade de analitos com recuperações entre 50 e 120% durante a avaliação do volume do solvente de eluição (metanol) e pH das amostras para o adsorvente Strata-X. 78

Figura 10: Esquema representativo do procedimento de SPE com as condições estabelecidas para extração de 31 dos 37 PPCPs avaliados. 79

Figura 11: Recuperações (%) obtidas para os 37 PPCPs para avaliação do solvente extrator utilizando o método QuEChERS original (Condições: 10 g de amostra, 10 mL de água, 10 mL de MeCN, 4 g de $MgSO_4$, 1 g de NaCl). As letras a e b foram utilizadas para indicar diferenças estatísticas significativas entre os dois tratamentos, utilizando o teste de Student. 81

Figura 12: Efeito matriz (%) obtidos para os 37 PPCPs para avaliação do solvente extrator seguindo o procedimento do método QuEChERS (Condições de extração: 10 g de amostra, 10 mL de água, 10 mL de MeCN, 4 g de $MgSO_4$, 1 g de NaCl) 82

Figura 13: Recuperação dos analitos obtidos pelo método QuEChERS utilizando diferentes adsorventes na etapa de limpeza. As letras a, b e c foram utilizadas para

indicar diferenças estatísticas significativas entre os tratamentos, utilizando o teste de Tukey.....84

Figura 14: Efeito matriz (%) obtidos para a avaliação da etapa de limpeza do método QuEChERS calculados pela comparação da área do sinal dos analitos no extrato da matriz e no solvente 85

Figura 15: Esquema representativo do procedimento do método QuEChERS padronizado para a extração de 32 PPCPs dos 37 PPCPs avaliados. 86

Figura 16: Efeito matriz obtido para os analito utilizando a SPE no preparo de amostras de água de superfície e determinação por LC-MS/MS 97

Figura 17: Efeito matriz obtido para os analito utilizando o método QuEChERS no preparo de amostras de sedimentos e determinação por LC-MS/MS. 98

Figura 18: Gráficos de *scores* e *loadings* para a análise de componentes principais das propriedades físico químicas das amostras de água e a somatória de PPCPs encontrados nas duas amostragens realizadas 113

Figura 19: Gráficos de *scores* e *loadings* para a PCA realizada com os resultados das caracterizações das amostras de sedimentos e a quantidade total de PPCPs encontrados nas duas amostragens realizadas 115

Figura 20: Gráfico de *scores* e *loadings* para a PCA das propriedades físico-químicas dos analitos encontrados e a concentração média destes nas amostras de água e sedimentos nas duas amostragens realizadas.....116

Figura 21: Distribuição espacial da somatória de PPCPs encontrados em cada ponto amostral nas estações seca (vermelho) e chuvosa (preto) 117

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APCI - Ionização Química a Pressão Atmosférica, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*

C18 – Sílica modificada com hidrocarboneto linear C_{18}, octadecilsilano

CECs - Contaminantes de Preocupação Emergente, do inglês *Contaminants of Emerging Concern*

CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente

DLLME - Microextração Líquido-Líquido Dispersiva, do inglês *Dispersive Liquid-Liquid Microextraction*.

EDCs - Químicos Desreguladores Endócrinos, do inglês *Endocrine Disrupting Chemicals*

EI - Ionização por impacto de elétrons, do inglês *Electron Ionization*

EM - Efeito Matriz

ESI – Ionização por Electrospray, do inglês *Electrospray Ionization*

ETE - Estação de Tratamento de Esgoto

FURG – Universidade Federal do Rio Grande

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial

HPAs - Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos

IQA - Índice de Qualidade das Águas

K_a - Constante de Acidez

K_{oc} - Coeficiente de partição do carbono orgânico

K_{ow} - Coeficiente de partição octanol-água

LACOM – Laboratório de Análises de Compostos Orgânicos e Metais

LAEC – Laboratório de Química Analítica e Ecotoxicologia

LC – Cromatografia Líquida, do inglês *Liquid Chromatography*

LC-MS/MS – Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas, do inglês *Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry*

LLE - Extração Líquido-Líquido, do inglês *Liquid-Liquid Extraction*

LOD – Limite de Detecção, do inglês *Limit of Detection*

LOQ – Limite de Quantificação, do inglês *Limit of Quantification*

MAE - Extração Assistida por Microondas, do inglês *Microwave Assisted Extraction*

MeCN - Acetonitrila

MeOH - Metanol

m/z – razão massa/carga

MS – Espectrometria de Massas, do inglês *Mass Spectrometry*

MSPD - Dispersão da Matriz em Fase Sólida, do inglês *Matrix Solid Phase Dispersion*

ORP - Potencial de Óxido-Redução, do inglês *Oxidation-Reduction Potential*

PCA - Análise de Componentes Principais, do inglês *Principal Component Analysis*

PCP – Produtos de Cuidado Pessoal, do inglês *Personal Care Products*

pH – Potencial hidrogeniônico

pK_a - Coeficiente de dissociação ácida

PLE - Extração por Líquido Pressurizado, do inglês *Pressurized Liquid Extraction*

PPCPs – Fármacos e Produtos de Cuidado Pessoal, do inglês *Pharmaceuticals and Personal Care Products*

PSA – Amina Primária Secundária, do inglês *Primary Secondary Amine*

r – Coeficiente de correlação linear

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RSD – Desvio Padrão Relativo, do inglês *Relative Standard Deviation*

SPE - Extração em Fase Sólida, do inglês *Solid Phase Extraction*

SFE - Extração por Fluído Supercrítico, do inglês *Supercritical Fluide Extraction*

SNIS - Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

TDS - Sólidos Totais Dissolvidos, do inglês *Total Dissolved Solids*

t_R – Tempo de retenção

UAE – Extração Assistida por Ultrassom, do inglês *Ultrasonic Assisted Extraction*

USEPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, do inglês *United States Environmental Protection Agency*

UFMA – Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 18
2. OBJETIVOS 20
2.1. Geral 20
2.2. Específicos 20
3. REVISÃO DA LITERATURA 21
3.1. Substâncias de preocupação emergente 21
3.2. Fármacos e Produtos de Cuidado Pessoal (PPCPs) 22
3.3. Ocorrência de PPCPs no meio ambiente 23
3.4. Efeitos da contaminação por PPCPs no ambiente 28
3.5. Saneamento Ambiental no Brasil 31
3.6. Parâmetros e indicadores de qualidade da água 32
3.6.1. Parâmetros físicos 33
3.6.1.1. Temperatura 33
3.6.1.2. Condutividade Elétrica 33
3.6.1.3. Turbidez 34
3.6.1.4. Sólidos Totais Dissolvidos (TDS) 34
3.6.2. Parâmetros químicos 35
3.6.2.1. Potencial Hidrogeniônico (pH) 35
3.6.2.2. Salinidade 36
3.7. Preparo de amostras para análise em matrizes ambientais 36
3.7.1. Amostras Ambientais Aquosas 36
3.7.1.2. Extração em Fase Sólida 37
3.7.2. Amostras Ambientais Sólidas - Sedimentos 38
3.7.2.1. Método QuEChERS 39

3.8. Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas 41
3.9. Sítio Ramsar (São Luís, Maranhão) 43
4. MATERIAL E MÉTODOS 44
4.1. Instrumentação 44
4.2. Solventes, reagentes e padrões analíticos 45
4.3. Preparo das soluções analíticas 46
4.4. Escolha dos analitos 46
4.5. Condições cromatográficas 47
4.6. Preparo das Amostras 47
4.6.1. Padronização da Extração em Fase Sólida 47
4.6.2. Padronização do Método QuEChERS 49
4.7. Validação dos métodos propostos 50
4.7.1. Limite de detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ) 50
4.7.2. Linearidade e Faixa de trabalho 50
4.7.3. Exatidão 51
4.7.4. Precisão 52
4.7.5. Efeito Matriz 52
4.8. Descrição da Área de Estudo 53
4.9. Amostragem 54
4.10. Parâmetros Indicadores de qualidade das águas 55
4.11. Caracterização dos sedimentos 55
4.11.1. Análises Granulométricas 56
4.11.2. Matéria Orgânica Total (MOT) 56
4.11.3. Carbono Orgânico Total (COT) 56
4.12. Controle de qualidade nas determinações 57
4.13. Análises estatísticas 57

4.14. Tratamento de Resíduos 58

5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 59

5.1. Escolha dos analitos 59

5.2. Estabelecimento das condições de detecção no espectrômetro de massas ... 67

5.3. Avaliação das condições cromatográficas 69

5.4. Estabelecimento das condições da Extração em Fase Sólida 76

5.4.1. *Avaliação do material adsorvente, solvente de eluição e pH* 76

5.4.2. Avaliação do volume de eluição e pH 78

5.5. Padronização do método QuEChERS 80

5.5.1. Avaliação do solvente extrator 80

5.5.2. Avaliação da etapa de limpeza 83

5.6. Validação dos métodos propostos por SPE e QuEChERS 87

5.6.1. Limite de detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ) 87

5.6.2. Linearidade e Curva analítica 88

5.6.3. Exatidão e Precisão 91

5.6.4. Efeito Matriz 97

5.7. Verificação da ocorrência de PPCPs em águas e sedimentos de estuários de São Luís, Maranhão 98

5.7.2. Parâmetros físico-químicos indicativos de qualidade das águas 99

5.7.3. Caracterização das amostras de sedimentos 101

5.7.4. Determinação das concentrações de PPCPS 103

5.7.5. Análise de componentes principais 112

5.7.6. Variações espaciais e sazonais 117

5.7.5. Coeficientes de distribuição sedimento-água 119

6. CONCLUSÕES 120

7. REFERÊNCIAS 121

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem sido frequente a detecção de contaminantes de preocupação emergente (CECs, do inglês *Contaminants of Emerging Concern*) em águas de rios e lagos, águas subterrâneas (YANG *et al.*, 2017; KIBUYE *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2019), sedimentos e organismos (PEREIRA *et al.*, 2016; PAÍGA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018; ONDARZA *et al.*, 2019; PAÍGA *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2019).

Isso tem despertado a atenção da comunidade científica, uma vez que são ainda desconhecidos os efeitos causados por tais substâncias no meio ambiente. Entre os produtos considerados CECs, os fármacos chamam atenção devido à crescente utilização de medicamentos e contaminação ambiental por moléculas que são biologicamente ativas (EVGENIDOU *et al.*, 2015; PETRIE *et al.*, 2015).

A introdução de substâncias artificiais e que não são próprias do meio é uma das principais formas de contaminação das águas. A descarga de esgotos tratados ou *in natura* em rios e lagos é a principal via de entrada de resíduos de fármacos e produtos de cuidado pessoal (PPCPs, do inglês *pharmaceuticals and personal care products*) em ambientes aquáticos (DIMPE e NOMNGONGO, 2016; EBELE *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018; NAWAZ e SENGUPTA, 2019).

Por serem substâncias desenvolvidas para desempenhar respostas biológicas, os PPCPs podem atingir os organismos vivos e comprometer o tempo de vida bem como a reprodução das espécies, o que pode levar à extinção dessas (QUADRA *et al.*, 2017). Os PPCPs incluem moléculas que apresentam uma diversidade de grupos químicos, portanto possuem diferentes propriedades físico-químicas, estando sujeitos a particionamento em diferentes compartimentos ambientais, tais como a coluna d'agua e os sedimentos superficiais, comprometendo organismos de vários compartimentos.

Considerando que as legislações ambientais vigentes em vários países não contemplam os PPCPs, assim como seu lançamento continuo no ambiente, essas moléculas têm sido consideradas um risco potencial para organismos aquáticos e saúde pública, sendo necessário estudos de ocorrência e geração de dados para subsídio de tomadas de decisões por parte dos órgãos ambientais.

Para a determinação de tais contaminantes em matrizes ambientais a cromatografia tem sido a técnica mais empregada (MATTREY *et al.*, 2017). A cromatografia líquida acoplada a detector de espectrometria de massas em série (LC-MS/MS, do inglês *Liquid Chromatography - Mass Spectrometry*) destaca-se por apresentar alta seletividade e pela capacidade de determinar simultaneamente compostos com diferentes propriedades físico-químicas, ao contrário da cromatografia gasosa, a qual demanda compostos com características específicas, como a volatilidade e estabilidade térmica. (PÉREZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, estudos sobre a avaliação dos níveis de contaminação ambiental por PPCPs têm sido publicados em diversos países e continentes, como a Antártida (HERNÁNDEZ *et al.*, 2019), Alemanha (HERMES *et al.*, 2018), Argentina (ONDARZA *et al.*, 2019) Coreia (LEE *et al.*, 2019), China (LI *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018; XIE *et al.*, 2019), Espanha (ČELIĆ *et al.*, 2019; PICO *et al.*, 2019), Estados Unidos (FURLONG *et al.*, 2017; KIBUYE *et al.*, 2019), Grécia (DÍAZ-CRUZ *et al.*, 2019), Inglaterra (WILKINSON *et al.*, 2016), Itália (MANDARIC *et al.*, 2017; MANDARIC *et al.*, 2018), Índia (SHARMA *et al.*, 2019), Portugal (MANDARIC *et al.*, 2017; PAÍGA *et al.*, 2019), entre outros.

No Brasil, estudos relacionados a este tema ainda são escassos, sendo relatadas pesquisas principalmente na região Sul (CALDAS *et al.*, 2013; ARSAND *et al.*, 2018; CERQUEIRA *et al.*, 2018; MARTA-SANCHEZ *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018; CALDAS *et al.*, 2019) e Sudeste (PEREIRA *et al.*, 2016; CAMOTTI BASTOS *et al.*, 2018; SOUSA *et al.*, 2018), principalmente em amostras aquosas. Apesar disso, em estados da Região Nordeste do Brasil, os resultados de avaliações sobre a ocorrência ambiental desses compostos são ainda insipientes.

Adicionalmente, por não haver limites estabelecidos para PPCPs em matrizes ambientais e considerando os potenciais efeitos adversos que podem causar aos seres humanos e outros organismos vivos, destaca-se a necessidade do desenvolvimento e validação de métodos analíticos que sejam suficientemente sensíveis, exatos e precisos e a realização de estudos de ocorrência para geração de subsídios para auxiliar em discussões de uso adequado e criação de políticas de proteção ambiental.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Investigar as fontes potenciais, ocorrência, sazonalidade e distribuição de fármacos e produtos de cuidado pessoal em águas de superfície e sedimentos dos Rios Anil e Bacanga, localizados em uma área protegida chamada Estuário da Amazônia e seus Manguezais (São Luís, Maranhão, Brasil).

2.2. Específicos

- ✓ Estabelecer as condições instrumentais de análise por LC-MS/MS para PPCPs;
- ✓ Estabelecer as melhores condições do preparo de amostras de água de superfície empregando a técnica de Extração em Fase Sólida para extração de PPCPs;
- ✓ Estabelecer as melhores condições do preparo de amostras para sedimentos utilizando o método QuEChERS (acrônimo das palavras *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe*) para extração de PPCPs;
- ✓ Validar os métodos propostos, avaliando os seguintes parâmetros: Limites de detecção e quantificação, linearidade e faixa de trabalho, precisão, exatidão e efeito matriz;
- ✓ Investigar a ocorrência dos PPCPs em amostras ambientais de água de superfície e sedimentos coletados nos rios Anil e Bacanga, em São Luís, MA.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Substâncias de preocupação emergente

Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*), contaminantes de preocupação emergente são substâncias naturais ou sintéticas que estão presentes em produtos consumidos diariamente e que não estão incluídas em regulamentações ambientais. Nesse aspecto, essas moléculas são candidatas para legislações futuras, dependendo de pesquisas sobre ecotoxicidade, efeitos sobre o ambiente, percepção pelo público e dados sobre sua ocorrência (USEPA, 2008).

O termo emergente se refere a preocupações que surgiram nas últimas décadas a respeito de substâncias potencialmente perigosas, devido aos estudos sobre ocorrência ambiental, riscos à saúde de animais aquáticos e seres humanos (NAWAZ e SENGUPTA, 2019). Abrange compostos que são utilizados há muitos anos e também novas substâncias resultantes dos avanços tecnológicos (LORENZO *et al.*, 2018) os quais são constantemente introduzidas no meio ambiente.

Os contaminantes emergentes são divididos em grupos, de acordo com suas características, efeitos e uso, abrangendo produtos químicos industriais, agrícolas e domésticos. Os CECs mais estudados e considerados contaminantes prioritários são os agrotóxicos, assim como os fármacos, as drogas ilícitas, os produtos de cuidado pessoal, os aditivos para gasolina, compostos fluorados, ftalatos e nanomateriais, dentre outros (PETRIE *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2017; BARRIOS-ESTRADA *et al.*, 2018; NAWAZ e SENGUPTA, 2019).

A introdução de tais contaminantes no ambiente foi intensificada nas últimas décadas devido ao crescimento populacional e às atividades industriais, as quais geram grandes quantidades de resíduos nos centros urbanos. De forma geral, a contaminação por PPCPs afeta os oceanos, rios e lagos, os solos, os animais, a nossa sociedade e mesmo a saúde humana, pois milhares de substâncias químicas são consumidas diariamente e descartadas em redes coletoras de esgotos ou diretamente no ambiente (ARCHER *et al.*, 2017; EBELE *et al.*, 2017).

Mesmo que coletados adequadamente, a remoção de CECs pelos processos tradicionais de tratamento de efluentes muitas vezes é ineficiente (SILVA

et al., 2016; YANG *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018) e estas moléculas acabam atingindo os leitos de rios e lagos, os quais são ambientes altamente dinâmicos, transportando assim tais contaminantes para outros compartimentos ambientais.

O comportamento de contaminantes orgânicos nos corpos hídricos depende de algumas características e propriedades físico-químicas, entre as quais destacam-se a constante de acidez (K_a), a qual determina o grau de dissociação dos grupos ácidos das moléculas em meio aquoso; o coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), definido como uma medida da lipofilicidade do composto; e o coeficiente de distribuição do carbono orgânico (K_{oc}), que representa uma estimativa da adsorção do contaminante na matéria orgânica presente em fases sólidas (HARRIS, 2008; PÉREZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017), além da solubilidade em água, persistência e estabilidade dos copostos.

Compostos com valores de pK_a inferiores a 7 são ácidos, por isso encontram-se em águas naturais com pH a partir de 7, na forma desprotonada. Isso dificulta a adsorção destes contaminantes nos sedimentos, contribuindo para seu maior particionamento na fase aquosa. De forma contrária, contaminantes com valores de pKa elevados (>7), tendem a permanecer na forma protonada, o que facilita interações de natureza não eletrostática, tais como as interações de Van Der Walls com a matéria orgânica (BAIRD, 2002).

A tendência de contaminantes estarem adsorvidos nos sedimentos com elevados teores de matéria e carbono orgânico também pode ser evidenciada pelos valores de K_{ow} e K_{oc}, os quais indicam a grande afinidade desses compostos por materiais hidrofóbicos (ROCHA *et al.*, 2009). Assim, o conhecimento das propriedades físico-químicas dos PPCPs é essencial para prever o destino destes contaminantes no meio ambiente e para avaliar seus impactos.

3.2. Fármacos e Produtos de Cuidado Pessoal (PPCPs)

Os PPCPs são um dos principais grupos de CECs encontrados no meio ambiente, os quais geram grande preocupação devido a possibilidade de causarem efeitos adversos a organismos, mesmo em baixas concentrações (ARCHER *et al.*, 2017; EBELE *et al.*, 2017). Muitos deles vem sendo utilizados como indicadores da contaminação antropogênica, principalmente pelo descarte de esgotos em corpos

hídricos, tais como a cafeína, ibuprofeno, diclofenaco e carbamazepina (MONTAGNER *et al.*, 2017; CETESB, 2018; NAWAZ e SENGUPTA, 2019).

Os fármacos são moléculas biologicamente ativas desenvolvidas para desempenhar efeitos fisiológicos. São divididos em classes de acordo com seus efeitos, características e finalidades. Os principais grupos de fármacos encontrados no meio ambiente são os analgésicos, antibióticos, β-bloqueadores, antiepiléticos, antidepressivos, hormônios, esteroides e estimulantes (YANG *et al.*, 2017; NAWAZ e SENGUPTA, 2019). Enquanto os produtos de cuidado pessoal (PCPs) incluem substâncias que são utilizadas como conservantes, bactericidas, repelentes de insetos, fragrâncias, filtros solares, entre outros.

Segundo o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico publicado no ano de 2018, referente a 2017, há um total de 6.587 produtos farmacêuticos cadastrados e em comercialização no Brasil, somando um total de 1.794 princípios ativos distintos. Destes, estão no ranking dos mais comercializados o paracetamol, ibuprofeno, nimesulida, atenolol, maleato de enalapril, diclofenaco sódico em associação com cafeína, albendazol, entre outros (ANVISA, 2018).

É importante ressaltar que a maioria dos medicamentos à base destes princípios ativos estão no mercado há mais de uma década, portanto, devido à grande utilização e constante introdução no meio ambiente, são contaminantes considerados pseudo-persistentes. Estes compostos estão sujeitos a degradação por processos bióticos e abióticos, contudo a sua introdução contínua e disseminada no ambiente excede a capacidade de degradação e atenuação ambiental (MARCOUX *et al.*, 2013).

3.3. Ocorrência de PPCPs no meio ambiente

Nas últimas três décadas, inúmeros trabalhos têm sido publicados sobre a contaminação ambiental por PPCPs. O primeiro estudo relatado sobre o tema é da década de 1970, no qual Garrisson e colaboradores (1976) detectaram o ácido clofíbrico em águas residuais tratadas dos Estados Unidos. Desde então, os PPCPs vem sendo frequentemente detectados em níveis de concentração de µg - ng L^{-1} em águas, como pode ser observado na **Tabela 1**.

Tabela 1: Detecção de PPCPs em amostras de águas de superfície de diferentes países e respectivas concentrações encontradas. * = Concentração média

Referências	País	Analitos	Concentrações (ng L^{-1})	Técnicas empregadas
(CARMONA *et al.*, 2014)	Espanha	Ácido salicílico Bisfenol-A Butilparabeno Diclofenaco Etilparabeno Ibuprofeno Metilparabeno Propilparabeno Triclosan Triclocarban	7,0 - 245,0 21,0 - 325,0 5,0 - 181,0 6,0 - 865,0 6,0 - 114,0 6,0 - 16482,0 11,0 - 510,0 10,0 - 1088,0 9,0 - 16,0 10, - 57,0	SPE utilizando cartuchos Strata-X; determinação por UHPLC-MS/MS
(MATONGO *et al.*, 2015)	África do Sul	Acetaminofeno Cafeína Carbamazepina Ibuprofeno Sulfametoxazol	1740,0 * 3320,0 320,0 2800,0 1090,0	SPE utilizando cartuchos Oasis HLB; determinação por LC-MS/MS
(LIN *et al.*, 2016)	China	Acetaminofeno, Carbamazepina, Cafeína, Sulfametoxazol Trimetoprima	7,0 - 37,1 0,5 - 1,0 9,6 - 14,2 8,7 - 35,4 4,1 - 17,0	SPE e determinação por LC-MS/MS
(PEREIRA *et al.*, 2016)	Brasil	Atenolol Acetaminofeno Cafeína Ibuprofeno Diclofenaco	< 6,9 17,4 - 29,1 84,4 - 511,3 1553,3 - 2094,4 < 7,4 - 19,4	SPE utilizando cartuchos Chromabond HR-X; determinação por LC-MS/MS
PAÍGA *et al.,* 2017	Portugal	Ácido salicílico Ácido acetilsalicílico Acetaminofeno Nimesulida Diclofenaco Ibuprofeno Carbamazepina Sulfametoxazol	73,4 - 169,1 < 1,6 - 5,1 53,2 - 269,7 < 0.1 - 5,2 2,4 - 4,0 9,4 - 40,6 25,2 – 31,4 < 0,9 - 1,7	SPE utilizando cartuchos Strata-X; determinação por UHPLC-MS/MS
SOUSA *et al.*, 2018	Brasil	Atenolol Cafeina Carbamazepina Diclofenaco Ibuprofeno Propranolol, Triclosan	174,0 - 665,0 3051,0 - 24961,0 80,9 - 659,0 110,0 - 364,0 58,3 - 373,0 11,6 - 48,1 4,8 - 43,7	SPE utilizando cartuchos Oasis-HLB; determinação por LC-MS/MS

Tabela 1 (continuação): Detecção de PPCPs em amostras de águas de superfície de diferentes países e respectivas concentrações.

Referências	País	Analitos	Concentrações (ng L^{-1})	Técnicas empregadas
(ZHANG *et al.*, 2018)	China	Acetaminofeno Azitromicina Cafeína Carbamazepina Eritromicina Sulfametoxazol Trimetoprima	86,6 - 902,2 < 0,9 - 25,7 131,0 - 708,0 < 0,3 - 11,5 < 0,3 - 63,7 < 0,45 - 42,6 < 0,45 - 20,2	SPE utilizando cartuchos Oasis-HLB; determinação por LC-MS/MS
(CALDAS *et al.*, 2019)	Brasil	Avobenzona Cafeína Glibenclamida Metilparabeno Nimesulida Propilparabeno	n. d. - 340,0 < 40,0 91,0 - 120,0 262,0 - 840,0 238,0 - 730,0 115,0 - 190,0	SPE utilizando cartuchos Chromabond C18; determinação por LC-MS/MS
(POMPEI *et al.*, 2019)	Brasil	Acetaminofeno Benzofenona-3 Diclofenaco Ibuprofeno Metilparabeno	n. d. – 130,0 300,0 – 2100,0 n. d. – 50,0 n. d. – 130,0 0,1 – 1192400,0	SPE utilizando cartuchos Strata-X; determinação por LC-MS/MS
(SHARMA *et al.*, 2019)	India	Acetaminofeno Atenolol Cafeína Carbamazepina Diclofenaco Ibuprofeno Sulfametoxazol Triclosan Triclocarban	0,6 - 4,2 < 0,1 - 0,4 26,6 - 743,0 0,1 - 16,1 1,4 - 41,3 < 1,2 - 22,8 0,4 - 27,5 1,4 - 5,4 0,7 - 3,3	SPE utilizando cartuchos Oasis-HLB; determinação por UPLC-MS/MS

Apesar da água ser a matriz ambiental mais estudada, os trabalhos não se restringem a este compartimento. Embora com menor frequência, a ocorrência de PPCPs em sedimentos e outras matrizes sólidas são relatadas na literatura, conforme pode ser observado na **Tabela 2**.

É importante ressaltar que contaminantes como a carbamazepina, ibuprofeno, diclofenaco, sulfametoxazol, eritromicina e cafeína são detectados com frequência tanto nas águas quanto nos sedimentos. Dentre essas substâncias, a eritromicina e o diclofenaco são considerados contaminantes prioritários e candidatos a serem incluídos em futuras legislações pela USEPA e União Europeia

(COMMISSION, 2013; USEPA, 2013) devido seus potenciais efeitos adversos ao meio ambiente.

Tabela 2: Detecção de PPCPs em matrizes ambientais sólidas em diversos países e respectivas concentrações encontradas. * = Concentrações médias.

Referências	País (amostra)	Analitos	Concentrações (ng g^{-1})	Técnicas empregadas
(BERETTA *et al.*, 2014)	Brasil (sedimentos)	Cafeína	0,3 - 23,4	Extração com solvente assistida por ultrassom (UAE); determinação por LC-MS/MS
		Ibuprofeno	0,8 - 18,8	
		Atenolol	0,5 - 9,84	
		Carbamazepina	< 0,1 - 4,8	
		Eritromicina	< 0,1 - 2,3	
		Diclofenaco	< 0,1 - 1,06	
(CARMONA et al., 2014)	Espanha (sedimentos)	Ácido salicílico	318,0*	QuEChERS e determinação por UHPLC-MS/MS
		Bisfenol A	7,0	
		Butilparabeno	3,0	
		Diclofenaco	15,0	
		Etilparabeno	23,0	
		Ibuprofeno	30,0	
		Metilparabeno	152,0	
		Propilparabeno	9,0	
		Triclosan	6,0	
(MATONGO et al., 2015)	África do Sul (Sedimento)	Acetaminofeno	7,3 - 15,8	UAE e determinação por LC-MS/MS
		Cafeína	< 2,1 - 1,3	
		Carbamazepina	1,2 - 6,1	
		Eritromicina	< 0,003	
		Ibuprofeno	0,5 - 65,9	
		Trimetoprima	< 0,8 - 87,5	
		Triclocarban	1000,0 - 2000,0	
		Triclosan	150,0 - 580,0	
Li et al., 2016	China (lodo de ETE)	Bisfenol-A	1,0 - 250,0	
		Diclofenaco	2,5 - 15,0	
		Metilparabeno	5,0 - 40,0	
		Propilparabeno	5,0 – 45,0	
(BIEL-MAESO et al., 2017)	Espanha (sedimento)	Atenolol	< 0,1 - 0,4	Extração por líquido pressurizado (PLE); determinação por UPLC-MS/MS
		Cafeína	1,21 - 7,36	
		Carbamazepina	0,1 - 0,8	
		Diclofenaco	5,0 - 11,0	
		Ibuprofeno	5,8 - 24,9	
		Trimetoprima	0,02 - 0,3	

Tabela 2 (continuação): Detecção de PPCPs em matrizes ambientais sólidas em diversos países e respectivas concentrações. * = Concentrações médias.

Referências	País (amostra)	Analitos	Concentrações (ng g^{-1})	Técnicas utilizadas
(CARMONA *et al.*, 2017)	Espanha (sedimento)	Acetaminofeno	30,0*	Extração sólido-líquido com McIlvaine-Na_2EDTA e SPE ou QuEChERS; determinação por UHPLC-MS/MS
		Ácido salicílico	39,0	
		Bisfenol A	35,0	
		Butilparabeno	60,0	
		Ciprofloxacino	14,0	
		Ibuprofeno	31,0	
		Metilparabeno	9,0	
		Triclosan	212,0	
CERQUEIRA *et al.*, 2018	Brasil (lodo de ETE)	Albendazol	< 1,2 – 15,0	MSPD e determinação por LC-MS/MS
		Cetoconazol	148,0 – 317,0	
		Carbamazepina	10,2 – 23,8	
		Diclofenaco	<25,0 – 60,6	
		Mebendazol	50,8 – 76,3	
		Propanolol	61,2 – 94,3	
		Tiabendazol	<1,25 – 4,4	
		Triclocarban	565,0 – 1604,0	
		Triclosan	2086,0 – 5466,0	
(SOUSA *et al.*, 2018)	Brasil (sedimentos)	Cafeína	2,7 - 37,5	UAE e determinação por UPLC-MS/MS
		Carbamazepina	1,0 - 3,5	
		Diclofenaco	2,3 - 2,9	
		Ibuprofeno	1,3 - 2,1	
		Propranolol	4,2 - 41,5	
		Triclosan	5,6 - 903	
ZHANG *et al.*, 2018	China (sedimentos)	Acetaminofeno	314,0 – 643,0	UAE e determinação por LC-MS/MS
		Azitromicina	1,5 – 8,1	
		Cafeina	134,0 – 8432,0	
		Carbamazepina	2,1 – 11,6	
		Eritromicina	0,6 – 6,0	
		Sulfametoxazol	0,6 – 8,2	
		Trimetoprima	0,6 – 6,1	
(SANTOS *et al.*, 2018)	Brasil (sedimentos)	Triclosan	1,0 - 5,0	QuEChERS e LC-MS/MS
		Bisfenol A	5,1 - 7,1	
(HE, K. *et al.*, 2019)	Estados Unidos (sedimentos)	Benzofenona-3	6,9 - 10,8	QuEChERS e LC-MS/MS
(MITCHELMORE *et al.*, 2019)	Estados Unidos (sedimentos)	Benzofenona-3	0,2 - 4,5	QuEChERS e LC-MS/MS

3.4. Efeitos da contaminação por PPCPs no ambiente

Muitos PPCPs são classificados como desreguladores endócrinos (EDCs, do inglês *Endocrine Disrupting Chemicals*). Dentre eles, pode-se citar os hormônios sintéticos, alguns parabenos, triclosan, bisfenol A e antibióticos como o sulfametoxazol e diclofenaco (PAN e XING, 2011; YANG *et al.*, 2017; BARRIOS-ESTRADA *et al.*, 2018). Os EDCs são compostos que alteram as funções normais dos hormônios, resultando em uma variedade de efeitos na saúde.

A alteração dos níveis hormonais pode levar a efeitos no sistema reprodutivo em organismos aquáticos. Assim, mesmo com baixa toxicidade aguda, causam efeitos significativos em níveis muito baixos de exposição (USEPA, 2011). A diminuição na eclosão de ovos de pássaros, peixes e tartarugas, problemas no sistema reprodutivo, feminização de peixes, alterações no sistema imunológico de mamíferos marinhos e até declínio de populações são alguns problemas que podem ser causados pela exposição aos EDCs (BILA e DEZOTTI, 2007).

Um outro efeito relatado na literatura causado pela contaminação por PPCPs é a indução de bactérias super-resistentes a antibióticos (EVGENIDOU *et al.*, 2015; PETRIE *et al.*, 2015; EBELE *et al.*, 2017). Segundo um relatório britânico (*Review on Antimicrobial Resistance*; 2016), 700 mil pessoas morrem todos os anos no mundo devido à resistência das superbactérias a antibióticos (O'NEILL, 2016). Além desses efeitos, a bioacumulação dos contaminantes em organismos aquáticos também tem sido estudada. Porém, pouco ainda é conhecido sobre o destino e o comportamento dessas substâncias no ambiente e nos organismos vivos (BOGER *et al.*, 2015).

Além dos efeitos isolados, estudos têm demonstrado que PPCPs podem ter efeitos sinérgicos, isto é, duas ou mais substâncias juntas podem potencializar seus efeitos tornando-se potencialmente perigosas (AGUIRRE-MARTÍNEZ *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2017). Assim, a problemática se agrava, uma vez que essas substâncias são encontradas no meio ambiente como misturas complexas, incluindo além dos PPCPs, contaminantes persistentes e metais tóxicos.

Na **Tabela 3** são apresentados alguns efeitos observados em diferentes organismos expostos a PPCPs em níveis de concentração de $\mu g\ L^{-1}$. Pode-se observar problemas relacionados com a reprodução de diferentes espécies assim como comprometimento imunológico e redução do tempo de vida.

Tabela 3: Efeitos causados por PPCPs em diferentes organismos vivos.

Referências	Analitos	Concentrações de efeito (µg L^{-1})	Organismo teste	Efeitos observados (tempo de exposição)
(KIM *et al.*, 2014)	Benzofenona-3	26,0 e 90,0	*Oryzias latipes* (medaka japonesa - peixe)	Alteração nos hormônios sexuais e efeitos nas transcrições de genes no fígado e gônadas em 14 dias de exposição; Redução da reprodução (a partir de 22 dias de exposição)
(AGUIRRE-MARTÍNEZ, 2015)	Cafeína Carbamazepina Ibuprofeno	0,1; 5; 15; ou **50** 0,1; 5; 10; **50** 0,1; 1; 10; ou **50**	*Corbicula fluminea* (molusco)	Stress geral, alterações de respostas bioquímicas, peroxidação lipídica; **danos ao DNA e genotoxicidade em glândulas digestivas (21 dias)**
(CHEN *et al.*, 2015)	Diclofenaco	100, 200, 400, 800, **1600, 3200** mg Kg^{-1}	*Folsomia cândida* (poliqueta)	Redução do tempo de vida e comprometimento da imunidade (28 dias); EC_{50} = 321 mg kg^{-1} e LC_{50} = 1215 mg K^{-1}.
(XU *et al.*, 2015)	Triclosan Triclocarban	100 - 500 1 - 100	*Artemia salina* (crustáceo)	Redução do tempo de vida; Apoptose e estresse oxidativo; $LC_{50\text{-}24h}$ (µg L^{-1}): TCS 171,1; TCC 17,8
(HAN *et al.*, 2016)	Triclosan Triclocarban	100; **200**	*Brachionus koreanus* (rotífero)	Stress oxidativo e modulação proteica; **redução da fecundidade, crescimento populacional e do tempo de vida;** $LC_{50\text{-}48h}$: TCS = 393,1 µg L^{-1}; TCC: 388,1 µg L^{-1}
(MEZZELANI *et al.*, 2016)	Acetaminofeno (AMP), diclofenaco (DIC), ibuprofeno (IBU), nimesulida	25	*Mytilus galloprovin-cialis* (Mexilhões)	Bioacumulação: DIC, IBU e NIM; comprometimento imunológico, início da genotoxicidade, efeitos neurotóxicos e danos ao DNA.

Tabela 3 (continuação): Efeitos causado por PPCPs em diferentes organismos vivos.

Referências	Analitos	Concentrações de efeito (µg L^{-1})	Organismo teste	Efeitos observados (tempo de exposição)
(VASCONCELOS *et al.*, 2017)	Sulfametoxazol Trimetoprima Mistura	3,91 - 500 7,81 - 1000 0,125 - 1	*Vibrio fischeri;* *D. subspicatus* (alga)	Inibição da bioluminescência Inibição da atividade fotossintética (30 minutos de exposição)
(XIA *et al.*, 2017)	Acetaminofeno Diclofenaco (DIC) Ibuprofeno (IBU)	Nenhum efeito 5; **50 e 500** **50 e 500**	Embriões de *Danio rerio (peixe)*	IBU e DIC: **Reduções na taxa de eclosão dos ovos**, locomotividade do embrião e efeitos neurotóxicos
(GARCÍA-ESPIÑEIRA *et al.*, 2018)	Bisfenol A (BPA) Propilparabeno (PPB) Triclosan (TCS)	11,41 - **114150,0** 9,01 - **90100,00** 14,48 - **144800,0**	*Caenorhabditis elegans* (nematóde)	BPA, PPB e TCS: alterações na fisiologia do crescimento, acúmulo de lipídios, expressão gênica, reprodução e **mortalidade**. LC50 (mg L^{-1}): BPA 25,91; PPB 47,16; TCS 12,51 (24 h).
(PUSCEDDU *et al.*, 2018)	Ibuprofeno (IBU) Triclosan (TCS)	**0,15**; 15 ng g^{-1} **0,08**; 75 ng g^{-1}	*Lytechinus variegatus* *Perna perna* (ouriço do mar e bivalve)	Alterações no desenvolvimento embrionário-larval; **cito toxicidade; redução da estabilidade da membrana lisossomal**; quociente de risco maior que 1.
(NKOOM *et al.*, 2019)	Carbamazepina	5,0 e 100,0	*Daphnia magna* (crustáceo)	Neurotoxicidade, estresse oxidativo, alterações fisiológicas e bioquímicas; fator de bioconcentração: 202,6 e 19,95 (28 dias de exposição).
(HE, T. *et al.*, 2019)	Benzofenona-3	10,0 - **1000,0**	*Pocillopora damicornis* ***Seriatopora caliendrum***	**Branqueamento larval**; retração total do pólipo; **risco médio a alto para larvas de corais;** bioacumulação (exposição: 14 dias).

Apesar dos potenciais efeitos causados por tais compostos, estes não estão incluídos na legislação ambiental brasileira, embora existam estudos comprovando a presença dessas substâncias em ambientes aquáticos. Portanto, diante dos dados já expostos, fica evidente a necessidade da efetivação de ações que visem a proteção ambiental, para que seja possível minimizar, controlar, tratar e legislar os contaminantes emergentes presentes nas águas brasileiras.

3.5. Saneamento Ambiental no Brasil

No Brasil, o sistema de saneamento ambiental ainda é precário. De acordo com dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) apenas 51,9% da população brasileira possui acesso à rede coletora de esgoto, sendo que apenas 44,9% dos esgotos gerados recebem algum tipo de tratamento antes de serem lançados nos corpos d‘água. Avaliando por regiões, somente o sul, sudeste e centro-oeste possuem média de tratamento dos esgotos coletados acima de 40% (SNIS, 2018).

Em relação à região Nordeste do Brasil, apenas 26,8% da população tem atendimento da rede coletora de esgotos sendo que, do total recolhido, somente 36,2% é tratado, devido à baixa capacidade de tratamento nas estações de tratamento de esgoto (ETE). No Maranhão, 12,1% da população tem acesso à rede coletora de esgoto, e somente 40,8% do recolhido recebe tratamento (SNIS, 2018).

Portanto, além dos problemas ambientais causados por micropoluentes, há ainda a preocupação com os danos ambientais e à saúde causados por macropoluentes provenientes de efluentes despejados em corpos d’águas superficiais sem tratamento prévio adequado.

Países da União Europeia (COMMISSION, 2013), Estados Unidos (ROBERSON et al., 2015; USEPA, 2016), China (LI et al., 2019), entre outros, já implementaram sistemas de monitoramento de CECs baseados em dados de contaminação ambiental e estudos de efeitos causados por estes. As listas de contaminantes prioritários são utilizadas para o recolhimento de dados de monitoramento e avaliação dos riscos que essas substâncias constituem, para facilitar a adoção de medidas adequadas e para que se possa legislar sobre elas futuramente.

3.6. Parâmetros e indicadores de qualidade da água

Esgotos domésticos e industriais despejados nos corpos hídricos têm a capacidade de modificar as características próprias desses ambientes, tais como temperatura, pH, sólidos totais dissolvidos, oxigênio dissolvido, salinidade, dentre outros (MEGGO e SCHNOOR, 2011; OH *et al.*, 2016). Tais parâmetros físico-químicos são utilizados como indicadores de qualidade das águas (CETESB, 2018) e influenciam tanto na persistência quanto na disponibilidade dos PPCPs no meio ambiente, podendo intensificar ou diminuir seus efeitos, de acordo com as condições do meio (PAN e XING, 2011; OH *et al.*, 2016; ROWETT *et al.*, 2016).

Em 1970 foi criado pela Fundação Nacional de Saneamento dos Estados Unidos, o Índice de Qualidade das Águas (IQA), o qual foi adaptado pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo, em 1975, (CETESB, 2018) tornando-se o principal guia de avaliação da qualidade das águas brutas brasileiras, visando ao seu uso para o abastecimento público (ROCHA *et al.*, 2009).

Alguns dos parâmetros avaliados no IQA estão presentes também nas Resoluções do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 357/2005 e 430/2011, as quais dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes (CONAMA, 2005; CONAMA, 2011). Tais parâmetros são utilizados para demostrar os níveis de contaminação por fontes antrópicas, principalmente pelo lançamento de esgotos domésticos e industriais, direta ou indiretamente, nos corpos hídricos.

Tanto no IQA quanto nas resoluções CONAMA são avaliados parâmetros físicos, químicos e biológicos, entretanto neste trabalho será dado enfoque aos parâmetros físicos (temperatura, condutividade elétrica, turbidez e sólidos totais dissolvidos) e químicos (pH e salinidade), os quais podem ser relacionados ao nível de contaminação por fontes antrópicas e que são importantes para a manutenção da biodiversidade e qualidade das vidas aquáticas.

O IQA incorpora nove parâmetros (temperatura da amostra, pH, oxigênio dissolvido, demanda bioquímica de oxigênio, coliformes fecais, nitrogênio total, fósforo total, resíduo total e turbidez), considerados relevantes para a avaliação da qualidade das águas, visando o uso principal para o abastecimento público.

3.6.1. Parâmetros físicos

3.6.1.1. Temperatura

A temperatura é um dos principais parâmetros avaliados para indicar a qualidade das águas naturais. Além de causar efeitos próprios, influencia também em outras variáveis, como a viscosidade, tensão superficial, condutividade, pressão de vapor, entre outras (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014b). A alteração da temperatura das águas pode ocorrer por mudanças das condições climáticas ou por influências antrópicas, como o lançamento de efluentes municipais ou industriais nos corpos hídricos, sendo esta última chamada de poluição térmica (NOYES e LEMA, 2015; CETESB, 2016).

Analisando individualmente, o aumento da temperatura modifica as propriedades físico-químicas do ambiente, geralmente aumentando a solubilidade e toxicidade de compostos orgânicos presentes no meio (NOYES e LEMA, 2015; MEHTA, 2017).Também afeta as taxas metabólicas e a atividade biológica de organismos aquáticos (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014b; MEHTA, 2017). A Resolução CONAMA nº 430/2011 estabelece um limite de temperatura para o descarte de efluentes em rios e lagos de 40 °C (CONAMA, 2011).

3.6.1.2. Condutividade Elétrica

Outro parâmetro físico utilizado como indicador de qualidade das águas é a condutividade elétrica, a qual representa a capacidade que a água possui de conduzir corrente elétrica. Este parâmetro está relacionado com a presença de íons dissolvidos na água, provenientes de compostos orgânicos e materiais inorgânicos, como cloretos, sulfatos, nitratos, fosfatos carbonatados, entre outros (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a). Além destes, cátions de sódio, magnésio, cálcio, ferro, alumínio e amônio também influenciam na condutividade.

A condutividade é um indicador importante de alterações em um sistema aquático, pois está relacionado tanto com a salinidade quanto com os sólidos totais dissolvidos. Indica a quantidade de sais existentes nos corpos d’água e pode ser utilizado como uma medida indireta da quantidade de contaminantes no ambiente

aquático. Em geral, níveis superiores a 100 µS/cm indicam ambientes impactados (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a).

3.6.1.3. Turbidez

A turbidez é a medida da dificuldade de um feixe de luz atravessar uma certa quantidade de água. Está relacionada a quantidade de luz espalhada pelas partículas na coluna de água (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc. , 2014; CETESB, 2016). Esta grandeza é, normalmente, expressa em Unidades Nefelométricas de Turbidez (NTU, do inglês *Nephelometric Turbidity Unit*). A turbidez das águas pode ser resultante de sólidos em suspensão, como silte, argila, sílica, coloides e materiais inorgânicos ou matéria orgânica, como algas, plâncton e material em decomposição, além de corantes naturais ou sintéticos (BAIRD, 2002; ROCHA *et al.*, 2009).

A Resolução CONAMA 357/2005 estabelece o valor limite de turbidez de 100 NTU para águas doces da classe 2, aqueles que possuem valores de salinidade de até 0,5 mg L^{-1} e que seus usos preponderantes são o abastecimento para consumo humano, após tratamento convencional, à proteção das comunidades aquáticas, à irrigação de hortaliças, plantas frutíferas e de parques, jardins, campos de esporte e lazer, com os quais o público possa vir a ter contato direto e à aquicultura e à atividade de pesca (CONAMA, 2005).

Um corpo d’água com turbidez alta pode reduzir a penetração da luz solar na coluna d´água, prejudicando a fotossíntese das algas e plantas aquáticas submersas, além de poder recobrir os ovos dos peixes e invertebrados bênticos (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc. , 2014). Águas turvas possuem maior probabilidade de carrear agrotóxicos e compostos orgânicos, assim como aumentar a persistência desses (BAIRD, 2002).

3.6.1.4. Sólidos Totais Dissolvidos (TDS)

O parâmetro designado sólidos totais dissolvidos (TDS, do inglês *Total Dissolved Solids*) representa as substâncias orgânicas e inorgânicas contidas em solução, podendo estar em formas moleculares, ionizadas ou micro granulares, incluindo os eletrólitos dissociados que compõem as concentrações de salinidade e

outros compostos, como matéria orgânica dissolvida. As medições de TDS são derivadas da condutividade e expressas em mg L^{-1} (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a).

Rotineiramente, os valores de TDS em um corpo hídrico são utilizados como medida dos efeitos causados por atividades antrópicas. Águas com uma elevada concentração de TDS pode indicar que a urbanização e atividades industriais estão impactando o ambiente. Uma alta quantidade de TDS pode afetar a capacidade dos organismos aquáticos se moverem na coluna d'água, além de causar sedimentação nos leitos dos rios, dificultando a alimentação e danificando os leitos de desova de peixes (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a; CETESB, 2018).

A Resolução CONAMA nº 357/2005 estabelece o valor de 500 mg L^{-1} para TDS em rios de água doce pertencentes à classe 2, assim como os de águas salobras. Os rios de água salobra são caracterizados por valores de salinidade entre 0,5 mg L^{-1} e 30 mg L^{-1}, sendo a classe 2 definida por seus usos preponderantes a pesca amadora e a recreação de contato secundário (CONAMA, 2005).

3.6.2. Parâmetros químicos

3.6.2.1. Potencial Hidrogeniônico (pH)

O pH é o parâmetro químico mais representativo da qualidade de águas, pois está relacionado a todos os demais parâmetros físico-químicos. É uma medida de quão ácida/básica está e indica o quanto é afetada pela presença de produtos químicos no meio (CETESB, 2016). Os valores de pH são fundamentais na compreensão do destino dos poluentes orgânicos no ambiente, solos e sedimentos (MEGGO e SCHNOOR, 2011; OH et al., 2016).

O valor do pH influencia na distribuição das formas moleculares e ionizadas de diversas substâncias e suas solubilidades e defini o potencial de toxicidade de vários elementos (NOYES e LEMA, 2015). As alterações de pH podem ter origem natural (dissolução de rochas, fotossíntese) ou antrópica (despejos domésticos e industriais), podendo afetar a reprodução e crescimento de peixes. Para a adequada manutenção da vida aquática, o pH deve situar-se na faixa de 6,0 a 9,0 (CONAMA, 2005), enquanto que os efluentes tratados para despejo em corpos hídricos devem apresentar pH entre 5,0 e 9,0 (CONAMA, 2011).

3.6.2.2. Salinidade

A salinidade representa a concentração total de sais dissolvidos na água, sendo um forte contribuinte para a condutividade (NOYES e LEMA, 2015). Destes sais, os principais íons formados na água do mar são cloreto, sódio, magnésio, sulfato, cálcio, potássio, bicarbonato, entre outros, enquanto que rios e lagos possuem também sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, com cálcio, magnésio, sódio, carbonatos e cloretos (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a).

A salinidade influencia na biodisponibilidade dos contaminantes no meio aquático. Quanto maior a salinidade do meio, menor é a solubilidade de compostos orgânicos, devido ao efeito *salting out* (OH *et al.*, 2016). A alteração da salinidade de um manancial pode ocorrer pelo aporte de grandes cargas de efluentes ou pela evaporação da água. Esta é expressa com número adimensional, entretanto, o PSU (*Practical Scale Unit*) pode ser utilizado (FONDRIEST ENVIRONMENTAL, Inc., 2014a).

3.7. Preparo de amostras para análise em matrizes ambientais

Por se tratar de amostras complexas e devido às baixas concentrações (ng L^{-1} - µg L^{-1}) em que os PPCPs se encontram nas matrizes ambientais, é necessário o emprego de técnicas de preparo de amostras capazes de extrair tais substâncias para posterior identificação e quantificação por técnicas adequadas.

O preparo de amostras é a etapa mais crítica de qualquer método analítico voltado à determinação de substâncias em níveis de concentração traço (µg - ng L^{-1}) em amostras ambientais (DIMPE e NOMNGONGO, 2016). É a etapa mais demorada em uma análise química e é considerada a maior fonte de erros. Visa eliminar ou reduzir a quantidade de interferentes, tornando-a adequada para posterior determinação dos compostos de interesse (HARRIS, 2008; SKOOG, 2008).

3.7.1. Amostras Ambientais Aquosas

Técnicas como a Extração Líquido-líquido (LLE, do inglês *Liquid-Liquid Extraction*), Extração em Fase Sólida (SPE, do inglês *Solid-Phase Extraction*) e Microextração Líquido-Líquido Dispersiva (DLLME, do inglês *Dispersive*

Liquid-Liquid Microextraction) são utilizadas para o preparo de amostras aquosas. Dentre estas, a SPE é a técnica oficial, recomendada pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*) para a extração de PPCPs de amostras ambientais (método 1694, de 2007) (USEPA, 2007).

3.7.1.2. Extração em Fase Sólida

A SPE é uma das técnicas mais utilizadas no preparo de amostras aquosas para análises cromatográficas (CALDAS *et al.*, 2013; ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016a; KIM *et al.*, 2018). Quando aplicada em matrizes ambientais permite não só a extração eficiente, mas também a limpeza e concentração simultânea dos analitos, uma vez que se parte de um volume grande de amostra para um volume pequeno de extrato (DIMPE e NOMNGONGO, 2016; PÉREZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

Pode ser aplicada na extração de analitos semivoláteis e não voláteis de amostras líquidas, além de amostras sólidas pré-extraídas com solventes (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016a). É utilizada para extração, limpeza, concentração e fracionamento de compostos orgânicos com variadas propriedades físico-químicas em matrizes alimentares, biológicas e ambientais (ANDRADE-EIROA et al., 2016b; MATTREY et al., 2017; PÉREZ-FERNÁNDEZ et al., 2017).

Uma das principais vantagens da SPE é que os analitos adsorvidos nos cartuchos podem ser armazenados durante determinado período sem qualquer alteração de suas concentrações ou identidades (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016b). Outras vantagens podem ser citadas, como a utilização de volumes menores de solventes em comparação com a LLE, geração de menor quantidade de resíduos tóxicos e apresenta altos fatores de enriquecimento do analito (KIM *et al.*, 2018).

O procedimento básico de SPE consiste em percolar uma amostra líquida em uma fase sólida adsorvente capaz de reter os analitos, remover os componentes indesejados com um solvente seletivo, e eluir os analitos com outro solvente adequado. Entretanto, uma etapa de condicionamento do material adsorvente é necessário para aumentar a área superficial efetiva e reduzir as interferências (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016a). O extrato resultante da SPE é geralmente compatível com análises cromatográficas, sem necessidade de troca de solventes.

O material adsorvente mais utilizado na SPE para extração de compostos orgânicos apolares a medianamente polares é o C18 (PÉREZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017). Entretanto, a fim de obter maior retenção de substâncias polares, materiais poliméricos vêm sendo utilizados, podendo citar o Oasis HLB e o Strata-X (SOUSA *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2019; PAÍGA *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2019). Estes apresentam dois monômeros em sua estrutura, um lipofílico, divinilbenzeno, e outro hidrofílico, N-vinil-pirrolidona.

Estes adsorventes poliméricos são utilizados para extração de PPCPs devido à retenção de analitos pertencentes à uma grande faixa de polaridade, desde os mais apolares, como os filtros solares, a alguns polares, como a cafeína. Além de apresentarem alta estabilidade em ampla faixa de pH (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016b; KIM *et al.*, 2018).

3.7.2. Amostras Ambientais Sólidas - Sedimentos

Para o preparo de amostras ambientais sólidas (sedimentos, material em suspensão na água e lodo), a extração com solvente assistida por ultrassom (UAE, do inglês *Ultrasound Assisted Extraction*) é a técnica oficial proposta pela USEPA (USEPA, 2007). No entanto, na literatura encontram-se outras técnicas também baseadas na extração sólido-líquido, tais como a extração por Soxhlet, agitação mecânica e banho de ultrassom.

Tais técnicas, apesar de serm reprodutíveis e promoverem extrações eficientes dos analitos, são caracterizadas por sua demora, utilização de grandes volumes de solventes e exposição do analista a solventes tóxicos. Assim, visando à redução do tempo de análise, a utilização de solventes menos tóxicos e aumento da sensibilidade de métodos analíticos, nos últimos anos houve um grande avanço no preparo de amostras sólidas, contribuindo para o avanço da química analítica verde.

Foram desenvolvidas técnicas tais como a Extração por Líquido Pressurizado (PLE, do inglês *Pressurized Liquid Extraction*), Extração assistida por micro-ondas (MAE, do inglês *Microwave Assisted Extraction*), Extração por Fluído Supercrítico (SFE, do inglês *Supercritical Fluid Extraction),* Dispersão da Matriz em fase sólida (MSPD, do inglês *Matrix Solid Phase Dispersion*), além do método

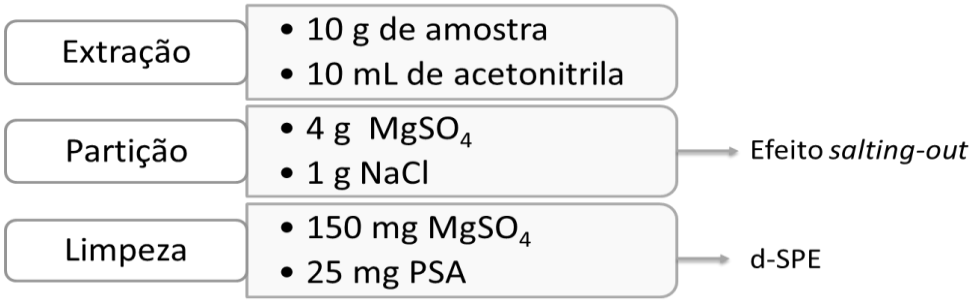
QuEChERS, as quais são empregadas para o preparo de amostras ambientais (DIMPE e NOMNGONGO, 2016; MARTÍN-POZO *et al.*, 2019).

3.7.2.1. Método QuEChERS

O método QuEChERS (acrônimo de *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe*) é amplamente aceito para análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos. Entretanto, muitos laboratórios o utilizam rotineiramente, sendo eficaz para a análise de outros grupos de compostos, incluindo fármacos, micotoxinas, hormônios e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, em uma variedade de matrizes complexas (GONZÁLEZ-CURBELO *et al.*, 2015; REJCZAK e TUZIMSKI, 2015; CERQUEIRA *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2019).

O método foi desenvolvido em 2003, por Anastassiades (ANASTASSIADES *et al.*, 2003), para a análise de multirresíduos de agrotóxicos em frutas e vegetais. O método QuEChERS original é constituído de três etapas: extração com solvente (acetonitrila); partição promovida por sais (sulfato de magnésio e cloreto de sódio) e limpeza do extrato utilizando SPE dispersiva (d-SPE) com o adsorvente amina primária secundária (PSA, do inglês *Primary-Secondary Amine*), conforme ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1: Ilustração das etapas envolvidas no método QuEChERS original.



Fonte: Adaptado de (ANASTASSIADES *et al.*, 2003)

Na etapa de extração, a acetonitrila é o solvente mais empregado pois possibilita a extração de analitos, com diferentes polaridades, além de ser compatível com as técnicas cromatográficas (BORGES *et al.*, 2015). Na partição, o uso de NaCl é utilizado para promover o efeito *salting-out*, o qual é caracterizado pelo aumento da força iônica na fase aquosa, provocando assim o aumento da solubilidade de compostos polares na fase orgânica. A adição de sulfato de

magnésio auxilia na remoção de água da solução, além de favorecer a extração de compostos apolares devido ao aumento da temperatura resultante da reação de hidratação deste sal (BORGES *et al.*, 2015; GONZÁLEZ-CURBELO *et al.*, 2015).

O método QuEChERS foi aplicado em amostras ambientais sólidas pela primeira vez em 2010 por SHI *et al.* (2010) para extração do herbicida oxadiargil de solos e água. Entretanto, somente em 2014 foi relatado a sua utilização para extração de contaminantes emergentes em sedimentos (CARMONA *et al.*, 2014; VULLIET *et al.*, 2014). Este método apresenta vantagens como rápida e fácil execução, consome menores quantidades de solvente orgânico e reagentes (REJCZAK e TUZIMSKI, 2015), possui alta eficiência de extração e possibilita a extração e limpeza em uma única etapa (DIMPE e NOMNGONGO, 2016). Na **Tabela 4** são apresentados alguns estudos que utilizaram o método QuEChERS para determinação de CECs em amostras ambientais sólidas.

Tabela 4: Uso do método QuEChERS no preparo de amostras ambientais sólidas.

Referência	Pais (amostra)	Analitos	Método
(CARMONA *et al.*, 2014)	Espanha (sedimentos do Rio Turia)	21 PPCPs, incluindo fármacos, drogas ilícitas e produtos de higiene pessoal	1 g amostra, 10 mL de MeCN; 6 g $MgSO_4$, 1,5 g de NaCl, 1,5 g de $C_6H_5Na_3O_7{\cdot}2H_2O$ e 0,75 g de $C_6H_6Na_2O_7{\cdot}1.5H_2O$; 50 mg PSA, 150 mg $MgSO_4$ e 50 mg C18.
(CERQUEIRA *et al.*, 2014)	Brasil (lodo de ETA)	21 Fármacos e 6 PCPs	10 g amostra, 10 mL de MeCN; 4 g de $MgSO_4$, 1 g NaCl; 300 mg $MgSO_4$ e 125 mg PSA
(VULLIET *et al.*, 2014)	França (sedimentos)	20 micropoluentes: 2 alquilfenois, 3 HPAs, 6 pesticidas,9 PPCPs.	2 g amostra, 10 mL MeCN; padrão acetato; PSA e carbon black grafitizado.
(ROSSINI et al., 2016)	Itália (lodo de ETE)	7 Fármacos e 6 metabólitos,	1 g amostra, 10 mL de MeCN; 2 g $MgSO_4$ e 2 g NaCl; Limpeza: SPE.
(CARMONA et al., 2017)	Espanha (sedimento, solo e tecido de peixe)	43 contaminantes orgânicos	1 g amostra, 10 mL de MeCN; 6 g $MgSO_4$, 1,5 g NaCl, 1,5 g e 0,75 g de $C_6H_5Na_3O_7.2H_2O$ e $C_6H_6Na_2O_7{\cdot}1.5H_2O$; 50 mg PSA, 150 mg $MgSO_4$ e 50 mg C18.

Tabela 4 (continuação): Uso do método QuEChERS no preparo de amostras ambientais sólidas.

Referência	Pais (amostra)	Analitos	Método
(MARTA-SANCHEZ et al., 2018)	Brasil (lodo de ETA)	9 conservantes parabenos	10 g amostra, 10 mL MeCN (1% HCOOH); 4 g $MgSO_4$ e 1 g NaCl; 150 mg $MgSO_4$ e 50 mg de quitina.
(SANTOS et al., 2018)	Brasil (sedimentos)	26 Fármacos e 9 EDCs	1 g de amostra, 10 mL MeCN (1%H_3CCOOH); 1 g $MgSO_4$ e 1 g NaCl; C18 e PSA.
(HE, K. *et al.*, 2019)	Estados Unidos (Sedimentos e ostras)	43 Fármacos, 3 hormônios e 5 filtros UV	0,5 g amostra, 5 mL de MeCN; 2,5 g $MgSO_4$, 1 g NaCl; Limpeza: SPE.
(MITCHELMORE et al., 2019)	Estados Unidos (sedimentos e coral)	13 Filtros UV e 11 hormônios	0,5 g de amostra, 5 mL de MeCN; 2,5 g $MgSO_4$, 1 g NaCl; Limpeza: SPE.

3.8. Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas

A busca por métodos cromatográficos reprodutíveis, robustos e sensíveis, é uma das grandes questões quando se trata de análises em matrizes complexas e baixas concentrações dos analitos (PÉREZ-FERNÁNDEZ et al., 2017). As técnicas cromatográficas, especialmente a cromatografia líquida, são as mais utilizadas para análises multirresíduo de contaminantes orgânicos em matrizes ambientais (PÉREZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017; LORENZO *et al.*, 2018; ZHENG e WANG, 2019).

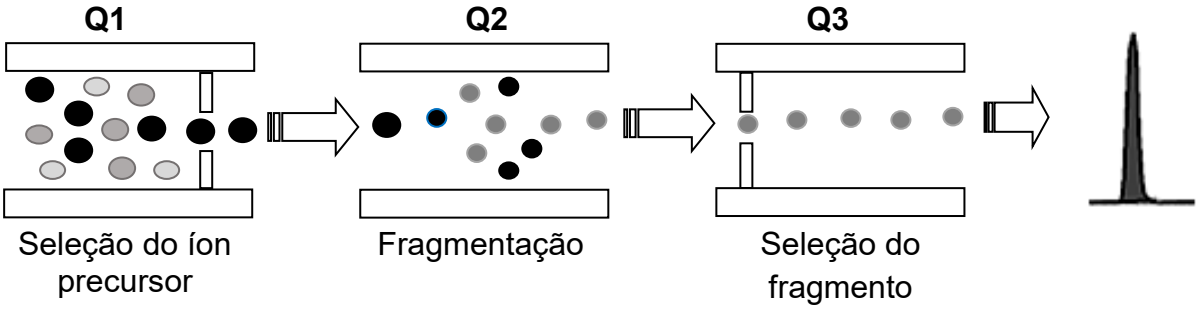
A cromatografia é uma técnica de separação físico-química de moléculas presentes em uma mistura baseado nas suas solubilidades em diferentes solventes (fase móvel) e em suas interações com uma fase sólida (estacionária) (HARRIS, 2008; SKOOG, 2008).

Em relação aos detectores, devido à alta complexidade das matrizes ambientais, o analisador de massas do tipo triplo quadrupolo é a melhor opção pois possui alta seletividade e sensibilidade, permitindo quantificação eficiente desses contaminantes, em níveis traço (SKOOG, 2008; LANÇAS, 2013). A espectrometria de massas (MS) é uma técnica analítica utilizada para a análise, em fase gasosa, de átomos ou moléculas de uma amostra que são ionizados e separados de acordo

com a razão massa/carga quando submetidos a condições específicas de um campo elétrico e/ou magnético (HARRIS, 2008; LANÇAS, 2013).

O acoplamento da cromatografia líquida com a espectrometria de massas em série permitiu não só a análise de misturas complexas, mas também possibilitou o aumento da sensibilidade e detectabilidade, além da análise de compostos semelhantes que apresentam o mesmo tempo de retenção (LANÇAS, 2013). A seletividade obtida em análises por LC-MS/MS é possível devido à possibilidade de monitoramento de duas razões massa/carga (m/z) como pode ser observado na **Figura 2**, diminuindo assim as chances de ocorrer falsos-positivos.

Figura 2: Esquema representativo do princípio de funcionamento de um espectrômetro de massas sequencial.



Fonte: Adaptado de (HARRIS, 2008)

O primeiro quadrupolo (Q1) é um filtro de massas, o qual faz a seleção do íon precursor, enquanto que o segundo (Q2) atua como uma câmara de colisão, no qual o íon selecionado no Q1 recebe uma energia de colisão adequada para que ocorra a fragmentação deste. O quadrupolo 3 (Q3) também atua como filtro de massas selecionando o fragmento mais estável do analito para quantificação (SKOOG, 2008).

No sistema de espectrometria de massas, diferentes técnicas de ionização podem ser utilizadas, tais como a ionização por impacto de elétrons (EI), ionização química (CI), ionização química à pressão atmosférica (APCI, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) e a ionização por electrospray (ESI, do inglês, *Electrospray Ionization*). Entretanto, no acoplamento LC-MS, a APCI e a ESI são as mais adequadas, sendo esta última a mais utilizada (LANÇAS, 2009).

Na ESI, os íons são gerados na pressão atmosférica a partir da amostra pressurizada em um tubo capilar, ao qual é aplicado uma voltagem tipica entre 3000

e 5000 V. A amostra líquida forma então pequenas gotículas (aerossol), as quais são dessolvatadas e os íons fluem para o espectrômetro de massas induzidos pela atração eletrostática e pelo vácuo (LANÇAS, 2009).

3.9. Sítio Ramsar (São Luís, Maranhão)

Considerando que a área de estudo faz parte de uma área protegida reconhecida como Sítio Ramsar, é importante destacar que os sítios Ramsar são zonas húmidas classificadas como local de importância ecológica internacional pela Convenção de Ramsar, a qual foi estabelecida em fevereiro de 1971, na cidade iraniana de Ramsar (GARDNER e DAVIDSON, 2011). A Convenção sobre Zonas Úmidas de Importância Internacional está em vigor desde 1975, entretanto o Brasil foi incorporado somente em 1993 (JUNK *et al.*, 2014). As áreas, sob o status de Sítio Ramsar, passam a ser objeto de compromissos a serem cumpridos pelo país e, também, a ter acesso a benefícios decorrentes dessa condição (MMA, 2019).

Os sítios Ramsar são pontos estratégicos de conservação da biodiversidade e possuem prioridade em cooperações técnicas e apoio para projetos que visem a sua proteção e o uso sustentável de habitats aquáticos em todo o mundo (MMA, 2019). Existem 2387 sítios Ramsar, sendo 413 localizados no continente africano, 350 na Ásia, 207 na América Latina e Caribe, 219 na América do Norte, 1116 na Europa e 82 na Oceania. Entre os localizados na América Latina e Caribe, 27 pertencem ao Brasil, sendo 4 localizados no estado do Maranhão (RAMSAR, 2018a).

A área de estudo deste trabalho engloba o sítio Ramsar denominado Estuário do Amazonas e seus manguezais. Esse sítio é administrado pelos estados do Pará, Amapá e Maranhão. Consiste de 23 unidades de conservação e nele encontra-se uma das maiores formações contínuas de mangue do mundo e detém 70% dos manguezais do Brasil. Cerca de 40 espécies encontradas no Sítio estão ameaçadas nacional e globalmente (RAMSAR, 2018b).

O estado do Maranhão é o segundo maior estado da região nordeste, possui a segunda maior costa litorânea brasileira e é o único da região que tem parte do território coberto pela floresta Amazônica. A capital do estado é a cidade de São Luís, a qual é está localizada em uma ilha que possui população superior a um milhão de habitantes (IBGE, 2020).

4. MATERIAL E MÉTODOS

O desenvolvimento experimental consistiu em estabelecer as condições mais adequadas de extração e determinação de PPCPs em amostras de águas e sedimentos de rios, assim como validar e aplicar os métodos analíticos desenvolvidos em amostras ambientais. No preparo de amostras aquosas foi utilizada a técnica de SPE, enquanto que para amostras sólidas, o método QuEChERS foi aplicado. A determinação foi feita por cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas sequencial, LC-MS/MS. O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Análises de Compostos Orgânicos e Metais (LACOM), da Escola de Química e Alimentos (EQA), da Universidade Federal de Rio Grande (FURG), onde foram realizadas as etapas de determinação e quantificação dos analitos em amostras ambientais de São Luís, MA, em parceria com o Laboratório de Química Analítica e Ecotoxicologia (LAEC), do Departamento de Tecnologia Química, da Universidade Federal do Maranhão, onde foram realizadas as amostragens e parte do preparo de amostras de água.

4.1. Instrumentação

- ✓ Balança Analítica de precisão modelo FA 2104N, Bioprecisa (Curitiba, Brasil);
- ✓ Bomba à vácuo Tecnal TE-058 (Piracicaba, Brasil);
- ✓ Micropipetadores automáticos com capacidade variável (100 – 1000 µL) Labmate (Varsóvia, Polônia);
- ✓ pHmetro Hanna pH20/21 – eletrodo de vidro combinado (São Paulo, Brasil);
- ✓ Medidor Multiparâmetro Horiba, série U50 (São Paulo, Brasil);
- ✓ Sistema de filtração à vácuo Milipore (Massachusetts, EUA);
- ✓ Sistema purificador de água Milli-Q Direct-Q UV3®, Millipore (Bedford, EUA);
- ✓ Sistema Manifold AH0-6023 para SPE Phenomenex (Torrance, USA);
- ✓ Sistema Syncore® Platform constituído por bomba a vácuo V-300, mesa agitadora Q-101 e chiller F-314, Büchi (São Paulo, Brasil);
- ✓ Cuba de ultrassom Cristófoli (Paraná – Brasil);
- ✓ Agitados Vórtex modelo VTX-2500 (Biomixer, Brasil);

- ✓ Centrífuga de tubos microprocessada modelo Quimis® Q222T (QUIMIS aparelhos científicos, Brasil);
- ✓ Liofilizador Série Enterprise, Terroni (São Carlos, Brasil);
- ✓ Cromatógrafo a líquido Alliance Separations Module 2695 (Waters, EUA) equipado com: Amostrador automático, bomba quaternária, forno para coluna e sistema de desgaseificação. Detector MS, Micromass® Quattro Micro™ API (Waters, Inglaterra), com ionização por Eletrospray; sistema de aquisição de dados através do *software* MassLynx e QuanLynx 4.0 (Waters, Inglaterra);
- ✓ Gerador de nitrogênio Peak Scientifics (Instruments Ltda., Escócia);
- ✓ Coluna analítica Kinetex C8 (3,0 mm x 50 mm d.i. 2,6 µm) Phenomenex, (Torrance, EUA);
- ✓ Cartuchos Strata-X 33 µm, 200 mg, 3 mL, Phenomenex (Torrance, EUA);
- ✓ Cartuchos Oasis® HLB, 500 mg, 6 mL, Waters (EUA);
- ✓ Membrana filtrante de acetato de celulose 0,45 µm Sartorius (Alemanha);
- ✓ Tubos de polipropileno, com tampas rosqueáveis, capacidade de 15 e 50 mL, Sarstedt (Alemanha);
- ✓ Vidrarias em geral (balões, béquer, vial, etc);
- ✓ Frascos de vidro âmbar, capacidade de 1L.

4.2. Solventes, reagentes e padrões analíticos

- ✓ Acetonitrila (MeCN), grau HPLC J.T Baker (Mallinckrodt, EUA);
- ✓ Metanol (MeOH), grau HPLC J.T Baker (Mallinckrodt, EUA);
- ✓ Ácido acético (CH_3COOH) glacial 96% Merck (Rio de Janeiro, Brasil);
- ✓ Água Ultrapura, purificada em sistema Direct-Q UV3® Millipore (resistividade 18,2 MΩ cm^{-1});
- ✓ Cloreto de sódio (NaCl) p.a. Merck (Rio de Janeiro, Brasil);
- ✓ Detergente Extran® neutro Merck (Rio de Janeiro, Brasil);
- ✓ Padrões analíticos: Acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, aciclovir, avobenzona, benzofenona-3, ácido salicílico, cetoconazol, diclofenaco de sódio, maleato de enalapril, mebendazol, metildopa, metilparabeno, nimesulida, propilparabeno, sulfametoxazol foram adquiridos da farmacopeia americana (USP, São Paulo, Brasil). Benzilparabeno, bisfenol-A, cafeína, ciprofloxacino,

isobutilparabeno, tiabendazol e cafeína-D_9, foram provenientes da Sigma Aldrich (São Paulo, Brasil); albendazol, captopril, carbamazepina, cloridrato de propranolol, furosemida, glibenclamida, lidocaína, nifedipina, trimetoprima, da Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro-RJ, Brasil). Azitromicina, eritromicina, ibuprofeno, triclosan, triclocarban e sulfametoxazol-D_4 foram obtidos da Dr. Ehrenstofer GmbH (Ausgsbug, Germany) e, butilparabeno e etilparabeno da Chem Service INC (West Chester, EUA) e Ibuprofeno-D_3 da Fluka (Brasil). Todos os padrões analíticos utilizados possuíam grau de pureza superior a 95%.

- ✓ Sorventes amina primária secundária (PSA) e C18 Bondesil, Varian (EUA);
- ✓ Sulfato de magnésio ($MgSO_4$) anidro J.T. Baker (Mallinckrodt; EUA);
- ✓ Gás argônio analítico 5.0 usado como gás de colisão no sistema LC-MS/MS, White Martins (Brasil)

4.3. Preparo das soluções analíticas

Soluções estoque de cada um dos analitos na concentração de 1000 mg L^{-1} foram preparadas pela dissolução dos padrões sólidos em metanol grau HPLC, considerando o grau de pureza, sendo posteriormente estocadas à -18 ºC. A partir das soluções estoque foram preparadas soluções individuais na concentração de 100 mg L^{-1}, as quais foram usadas no preparo das soluções trabalho na concentração de 1 mg L^{-1}, utilizadas no estabelecimento das condições cromatográficas.

Uma solução mista dos 37 analitos e 3 padrões deuterados nas concentrações equivalentes a 100 x LOQ de cada um deles foi preparada a partir da solução estoque de 1000 mg L^{-1}, em metanol, sendo utilizada no preparo de curvas analíticas, assim como na padronização e validação dos métodos.

4.4. Escolha dos analitos

Os fármacos estudados foram selecionados de acordo com levantamento de dados dos principais produtos farmacêuticos comercializados em São Luís - MA e também os que fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do Programa Farmácia Popular, o qual disponibiliza medicamentos de baixo custo à população.

Outro fator que contribuiu na escolha dos analitos foi o fato de serem frequentemente detectados em ambientes de vários países, sendo caracterizados como contaminantes emergentes prioritários. Foram incluídos também alguns compostos presentes em uma variedade de produtos de cuidado pessoal que são frequentemente detectados em diferentes matrizes ambientais no Brasil e no mundo.

4.5. Condições cromatográficas

Para as determinações cromatográficas foi utilizado um cromatógrafo a líquido Alliance Separations Module 2695 (Waters, EUA) equipado com amostrador automático, bomba quaternária, forno para coluna e sistema de desgaseificação, acoplado a um detector MS, Micromass® Quattro Micro™ API (Waters, Inglaterra), com ionização por Eletrospray e sistema de aquisição de dados através do *software* MassLynx e QuanLynx 4.1 (Waters, Inglaterra).

No LC-MS/MS foram definidas as principais condições para a separação e detecção da mistura dos 37 PPCPs. No espectrômetro de massas (MS) foram feitas infusões diretas de soluções individuais de cada um dos analitos, nas quais foram avaliadas as transições (m/z) a serem monitoradas, a voltagem do cone, a energia de colisão, a vazão do gás de dessolvatação, a temperatura da fonte de íons e a temperatura de dessolvatação.

Após definidas as condições no MS, um estudo foi feito para determinar o solvente orgânico e modificadores da fase móvel mais adequados para a separação cromatográfica dos PPCPs, sendo utilizado como resposta a área dos picos cromatográficos. Foram avaliados os solventes orgânicos acetonitrila e metanol, e como modificadores da fase aquosa, os ácidos fórmico e acético. Posteriormente, foram avaliados diferentes gradientes de eluição a fim de escolher a condição que resultasse em melhor distribuição dos analitos no decorrer da análise cromatográfica.

4.6. Preparo das Amostras

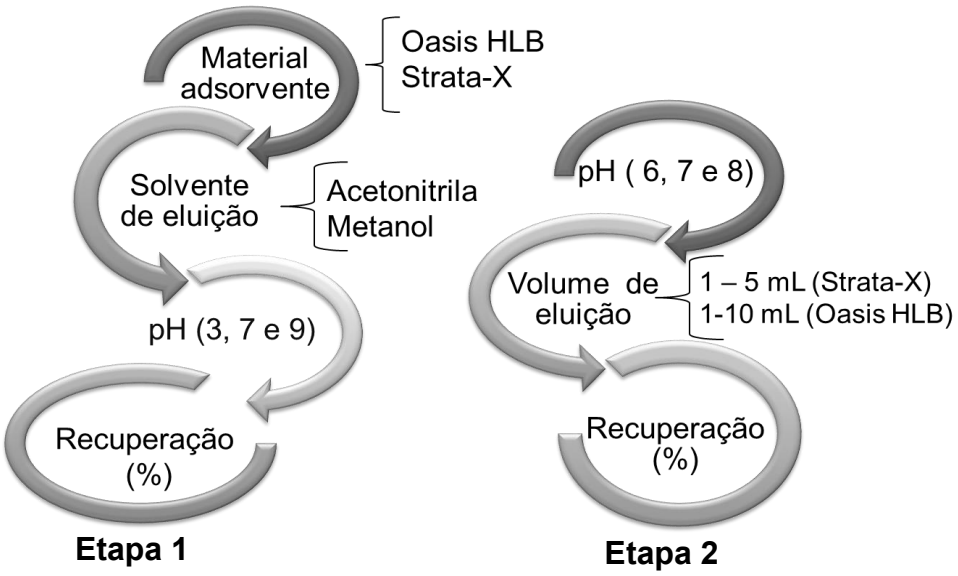
4.6.1. Padronização da Extração em Fase Sólida

Para as amostras de água de rio foi estabelecido um método para a extração e pré-concentração simultânea dos analitos empregando a SPE. Foram avaliados

alguns parâmetros que influenciam na extração, sendo eles, o pH da amostra (4, 7 e 9), volume (1 a 5 mL) e tipo de solvente de eluição (metanol e acetonitrila) e materiais adsorventes (Strata-X, 200 mg e Oasis HLB, 500 mg).

As condições da SPE foram avaliadas em duas etapas, sendo estas representadas nos fluxogramas da **Figura 3**. Durante o estabelecimento das condições de extração e validação do método por SPE foram utilizados 250 mL de amostras de água do Canal do São Gonçalo, RS, filtradas em membrana de acetato de celulose de 0,45 µm. Estas amostras foram utilizadas por apresentarem características físico-químicas, tais como pH (6,95) e turbidez (23,6 NTU), semelhantes às amostras em que o método será aplicado. As amostras foram fortificadas com 2,0 µg L^{-1} de cada um dos 37 analitos.

Figura 3: Fluxogramas representativos das etapas envolvidas no estabelecimento das condições de extração das amostras aquosas por SPE.



Na primeira etapa, o condicionamento dos cartuchos foi realizado com 3 mL de solvente orgânico (metanol ou acetonitrila) para o adsorvente Strata-X e 5 mL para o Oasis HLB, seguido pela adição de 3 mL de água ultrapura e 3 mL de água ultrapura nos pHs das amostras (4, 7 ou 9).

Após ter definido o material adsorvente, solvente de eluição e a faixa de pH mais adequados para a extração dos PPCPs em estudo, foi realizada uma segunda etapa do estabelecimento das melhores condições da SPE. Nesta etapa foi feita uma avaliação da influência do pH da amostra na extração em uma faixa mais

restrita (6, 7 e 8), assim como o volume do solvente de eluição. Foram escolhidas as condições que resultaram em uma maior quantidade de analitos com valores de recuperação entre 50 e 120%, faixa aceita para métodos multirresíduos pelo guia de validação do (INMETRO, 2018) e (SANTE, 2019).

4.6.2. Padronização do Método QuEChERS

Para a extração dos analitos das amostras de sedimento, foi aplicado o método QuEChERS, sendo que foram avaliados dois dos principais parâmetros que influenciam nas recuperações, o solvente extrator e o tipo de adsorvente na etapa de limpeza. As condições iniciais foram baseadas em (ESTIL *et al.*, 2018) e (CERQUEIRA *et al.*, 2014). Foram utilizados 10 g de sedimento liofilizado coletado em Rio Grande, RS, o qual foi homogeneizado com 10 mL de água, seguido por 10 mL do solvente. Essa mistura então foi submetida a agitação em vórtex por um minuto, seguido da adição de 4 g de $MgSO_4$ e 1 g de NaCl.

Inicialmente foi aplicado o método QuEChERS Original (ANASTASSIADES *et al.*, 2003), no qual avaliou-se o solvente extrator (acetonitrila e acetonitrila acidificada com 0,1% de ácido acético) e posteriormente, foi avaliado a etapa de limpeza, na qual realizou-se os experimentos com e sem adsorvente, sendo que foram avaliados os a amina primária-secundário (PSA), C18, assim como a mistura dos dois e a não realização da etapa de limpeza.

As melhores condições foram escolhidas baseadas na quantidade de analitos recuperando dentro da faixa de 50 a 120%, considerando também o efeito matriz pontual (EMp) em uma única concentração. O EM foi avaliado durante a padronização do método pela relação entre as áreas dos picos dos analitos no extrato da matriz e no solvente (efeito matriz pontual - *EMp*), conforme a equação 1.

$$EMp = \frac{\mathrm{A(PE)} - (\mathrm{A(PS)}}{\mathrm{A(PS)}} x100$$

Equação 1

Na qual *A(PE)* representa a área do padrão preparado no extrato das matrizes e *A(PS*), a área do padrão preparado no solvente.

4.7. Validação dos métodos propostos

A validação de métodos analíticos é fundamental para demonstrar que os resultados obtidos são confiáveis e de qualidade. Os métodos desenvolvidos neste trabalho foram validados, avaliando-se os parâmetros de validação indicados pelo INMETRO e pela Comissão da Comunidade Europeia (INMETRO, 2018; SANTE, 2019), sendo eles: LOD, LOQ, linearidade, curva analítica, exatidão, precisão e EM.

4.7.1. Limite de detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ)

O LOD é a menor quantidade de analito na amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada. Já o LOQ é a menor quantidade do analito que pode ser quantitativamente determinada com precisão e exatidão aceitáveis (INMETRO, 2018; SANTE, 2019). O LOD e LOQ instrumental (LOD_i e LOQ_i) foi definido pela relação sinal/ruído obtida pelo software Masslynx 4.1 (Waters), a qual foi determinada pela adição padrão no extrato das matrizes (amostras de água - extratos obtidos por SPE e sedimentos, pelo método QuEChERS). Uma relação sinal/ruído de 3:1 e 10:1 é considerada aceitável para o LOD e LOQ, respectivamente.

O LOQ do método (LOQ_m) por SPE foi determinado considerando o fator de concentração de 250 vezes (250 mL de amostra/1 mL de extrato), portanto, $LOQ_m = LOQ_i / 250$. Enquanto que o LOQ do método QuEChERS, por não haver fator de concentração, foi considerado o mesmo valor do LOQ_i. Os valores obtidos foram confirmados experimentalmente, e foram considerados válidos quando se obteve recuperações entre 50 e 120% com desvio padrão relativo (RSD, do inglês *Relative Standard Deviation*) menor ou igual a 20% (SANTE, 2019).

4.7.2. Linearidade e Faixa de trabalho

A linearidade de um método analítico é a capacidade de gerar resultados os quais são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, em uma determinada faixa de concentração (INMETRO, 2018; SANTE, 2019). A avaliação deste parâmetro ocorreu pela construção de curvas analíticas por padronização

externa nos extratos das matrizes. Foram utilizadas cinco concentrações diferentes para cada analito, sendo a menor delas a concentração equivalente ao LOQ.

Cada solução foi injetada três vezes no LC-MS/MS e os dados de regressão linear foram obtidos com auxílio do software Masslynx 4.1 (Waters), sendo avaliado o coeficiente de correlação linear (r). Antes de fazer a regressão, foi verificada a ausência de valores discrepantes para cada nível de concentração pelo gráfico de resíduos obtidos no software do equipamento.

A faixa de trabalho é o intervalo entre a menor e a maior concentração de analitos na amostra para o qual se demonstrou que o procedimento analítico tem um nível aceitável de precisão, exatidão e linearidade. Neste trabalho foi avaliada a faixa de 1 a 10 x LOQ (LOQ, 2,5 x LOQ, 5 x LOQ, 7,5 x LOQ e 10 x LOQ).

4.7.3. Exatidão

A exatidão de um método analítico representa o grau de concordância entre os resultados obtidos individualmente em um determinado experimento em comparação com um valor de referência aceito como verdadeiro (SANTE, 2019). Para a avaliação da exatidão dos métodos propostos, foram utilizados ensaios de recuperação, conforme recomendado pelo INMETRO e SANTE.

Foram realizadas fortificações nas amostras de água e sedimentos em três níveis de concentração, baixo (LOQ), médio (5xLOQ) e alto (10xLOQ). Posteriormente, as amostras foram submetidas aos procedimentos de extração em triplicata por SPE e QuEChERS, respectivamente, e então foram realizados os cálculos de recuperação, conforme a Equação 2.

$$Recuperação\ (\%) = \frac{A1 - A2}{A3} * 100$$

Equação 2

Na qual *A1* representa a área dos analitos nas amostras fortificadas, *A2* é a área nas amostras sem fortificação e *A3* é a área dos analitos correspondente a concentração adicionada nas amostras. Valores de recuperação entre 40 e 120% são considerados aceitáveis para concentrações de 1 µg a ng L^{-1} (INMETRO, 2018).

4.7.4. Precisão

A precisão de um procedimento analítico está relacionada à dispersão dos resultados obtidos entre experimentos individuais quando executados sob as mesmas condições, sendo normalmente representada por meio da repetibilidade, da precisão intermediária e da reprodutibilidade (INMETRO, 2018; SANTE, 2019).

A precisão dos métodos propostos foi avaliada pela repetibilidade e pela precisão intermediária. Para a repetibilidade, as amostras foram fortificadas em três níveis de concentração (LOQ, 5 x LOQ e 10 x LOQ), em triplicata, seguindo o procedimento de extração por SPE e QuEChERS, para as amostras de água e sedimentos, respectivamente, e injetadas em triplicata no mesmo dia, pelo mesmo analista e nas mesmas condições experimentais.

A precisão intermediária foi avaliada de forma semelhante à repetibilidade, porém em dias diferentes. Ambos foram determinados a partir do RSD das nove determinações, conforme a Equação 3.

$$RSD(\%) = \left(\frac{s}{Xm}\right) \mathrm{X}100$$

Equação 3

Na qual *s* representa o desvio padrão absoluto das nove determinações de cada nível de concentração e *Xm* é a média das concentrações em triplicatas. Métodos que apresentam valores de RSD igual ou inferior a 30%, para concentrações entre 1 µg a ng L^{-1}, são considerados precisos pelo INMETRO (INMETRO, 2018).

4.7.5. Efeito Matriz

A avaliação do Efeito matriz para amostras de água (SPE) e sedimentos (QuEChERS) foi realizada pela comparação entre os coeficientes angulares (sensibilidade) das curvas analíticas preparadas em solvente e no extrato das matrizes. Foi utilizada a Equação 4 no cálculo do EM em ambos os métodos.

$$EM(\%) = \left(\frac{A1 - A2}{A2}\right) \mathrm{X}100$$

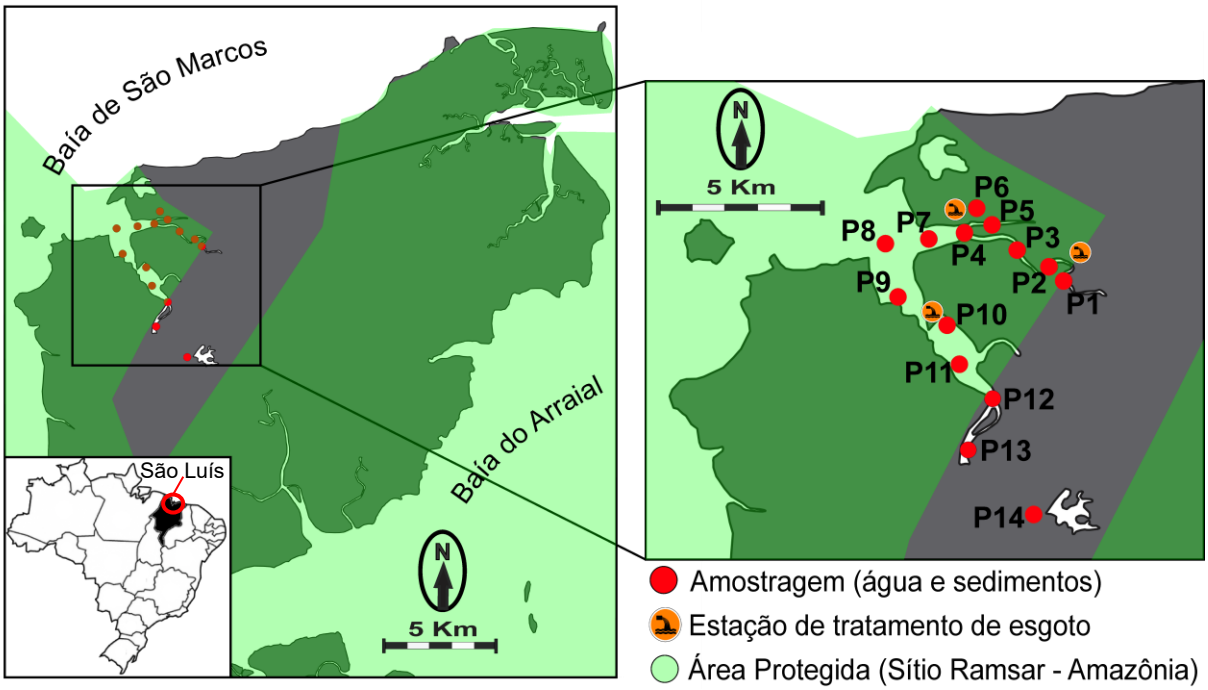
Equação 4

Na qual *A1* e *A2* representam os coeficientes angulares das curvas preparadas por padronização externa no extrato da matriz e no solvente, respectivamente.

4.8. Descrição da Área de Estudo

Na **Figura 4** é apresentado o mapa mostrando a distribuição dos quatorze pontos amostrais distribuídos ao longo dos rios Anil e Bacanga, localizados em área protegida da Convenção de Ramsar, na cidade de São Luís, Maranhão. Os pontos amostrais foram definidos de forma a englobar os dois principais rios que passam pelo município de São Luís, o Rio Bacanga e Rio Anil. Foram escolhidos pontos nos quais há grande densidade populacional e outros menos urbanizados, incluindo o reservatório de água Rio da Prata, o qual é responsável por parte do abastecimento de água da capital maranhense.

Figura 4: Mapa ilustrativo da distribuição dos pontos amostrais em São Luís, MA. A parte cinza no mapa representa a demarcação de área não pertencente ao Sítio Ramsar Estuário do Amazonas e seus Manguezais.



Fonte: Mapa construído em parceria com Ítalo Braga de Castro, 2019

O Maranhão é um estado brasileiro pertencente à Amazônia Legal, a qual é uma área que engloba nove estados do Brasil pertencentes à bacia Amazônica. Este estado possui um dos maiores biomas de manguezais do mundo e é rico em biodiversidade de fauna e flora, tendo a sua capital na cidade de São Luís (MARTINS e DE OLIVEIRA, 2011). A cidade está em uma área urbanizada que vem

sofrendo com constante contaminações por fontes antrópicas, principalmente pelo descarte de efluente tratado nos leitos de seus rios (SILVA *et al.*, 2018).

O rio Bacanga ocupa a parte noroeste da Ilha de São Luís, nordeste do Brasil, entre as coordenadas 2° 32' 26' e 2° 38' 07' S e 44° 16' 00' e 44° 19' 16' W, com uma área de 11.030 ha. O rio, juntamente com seus afluentes compõe a Área de Proteção Ambiental do Parque Estadual do Bacanga, em cumprimento ao Decreto Estadual N° 7545, de 2 de março de 1980. Entretanto, impactos ambientais causados pela urbanização são apontados nesse estuário, tais como aterramento dos mangues, lançamento de lixo e de esgoto, desmatamento, entre outros (SILVA *et al.*, 2014).

O Rio Anil tem 40,94 km^2 de área e 12,63 km de comprimento. Está localizado entre as coordenadas 02°29”S, 44°12”W e 02°34”S, 44°18”W. Faz limite com a bacia do Rio Bacanga ao Sul e com a Baía de São Marcos, a Oeste. Destaca-se como a bacia hidrográfica com maior ocupação demográfica da cidade de São Luís, sendo suas margens caracterizadas pela grande quantidade de palafitas, principalmente em sua região estuarina (SILVA *et al.*, 2014).

4.9. Amostragem

As amostras de águas dos rios foram coletadas de acordo com o guia nacional de coleta e preservação de amostras da CETESB/ANA (BRANDÃO *et al.*, 2011). Foram realizadas duas amostragens sendo uma no final do período seco (dezembro de 2018) e outra no final do período chuvoso (julho de 2019) para avaliar as variações sazonais de PPCPs na área de estudo.

Coletou-se 1 L de amostra em cada ponto amostral com o auxílio de um balde de inox em uma profundidade aproximada de 40 cm. Estas foram transferidas para frascos de vidro âmbar e transportadas até o Laboratório de Química Analítica e Ecotoxicologia – LAEC (UFMA) em caixas de isopor, onde tiveram o pH ajustado com ácido fosfórico (1:1, v/v) ou solução de hidróxido de sódio 0,1 M. Em seguida foram filtradas em membrana de acetato de celulose (0,45 µm) e então submetidas ao procedimento de extração por SPE.

Dentre as etapas envolvida na SPE, o condicionamento e percolação das amostras foi realizada no LAEC-UFMA em até 24 h após as amostragens, sendo

então os cartuchos transportados sob refrigeração ao LACOM para a realização da eluição dos analitos e análise por LC-MS/MS.

As amostras de sedimento foram coletadas de acordo com o guia nacional de coleta e preservação de amostras da CETESB/ANA (BRANDÃO et al., 2011), com a utilização de uma draga de aço inoxidável tipo “Van Veen” (KC Denmark). Para cada ponto amostral foi coletada apenas a camada superficial (~2,0 cm), sendo transferida para recipientes de alumínio. Posteriormente, as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas, e conduzidas ao Laboratório de Química Analítica e Ecotoxicologia – LAEC (UFMA), onde foram armazenadas sob refrigeração a -18 ºC até a utilização destas.

Os sedimentos amostrados foram divididos em duas alíquotas, sendo uma destas seca em estufa a 60 ºC por 72 h para realização de análises granulométricas e de matéria orgânica, e a outra, liofilizada por 48 h a -41 ºC e pressão de 0,065 mmHg em liofilizador Terroni, série Enterprise, para determinação dos PPCPs e teor de COT. Após liofilizadas, as amostras foram armazenadas sob refrigeração e em lugar protegido da luz, minimizando a fotodegradação dos compostos até a extração, a qual foi realizada no LACOM.

4.10. Parâmetros Indicadores de qualidade das águas

Uma das principais etapas de um processo analítico é a amostragem. O ambiente aquático se modifica constantemente, logo, a quantidade e diversidade de contaminantes nesses ambientes também está sujeita a mudanças. Para uma melhor avaliação da qualidade das águas coletadas, com a utilização de um medidor multiparâmetros Horiba (série U50) foram feitas medições no local, de alguns parâmetros analíticos, tais como temperatura, pH, sólidos totais dissolvidos, salinidade, condutividade e turbidez.

4.11. Caracterização dos sedimentos

As amostras de sedimentos coletadas foram caracterizadas quanto à granulometria, teor de carbono orgânico total e teor de matéria orgânica. Todas essas análises foram realizadas em duplicata. Os dados gerados são importantes

para prever a tendência de se encontrar mais ou menos contaminantes lipofílicos retidos nesta matriz que particionados nas águas.

4.11.1. Análises Granulométricas

Para definir a composição granulométrica dos sedimentos, procedeu-se à análise granulométrica completa, por peneiramento e sedimentação, por se tratar de amostras com altos teores de finos. As amostras foram preparadas adequadamente de acordo com a NBR 6457. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Ecotoxicologia da Universidade Federal do Maranhão (LabEcotox - UFMA).

Foram pesadas 50 g de amostras secas, as quais foram colocadas em contato por 24 h com solução do agente defloculante Hexametafosfato de Sódio. Após decorrido o tempo de contato, as amostras foram passadas pela peneira de 63 µm e procedeu-se aos ensaios de sedimentação conforme a NBR 7181.

As frações de sedimentos que ficaram retidas na peneira de 63 µm foram utilizadas nos ensaios de peneiramento com o auxílio de peneiras granulométricas e agitador eletromagnético (Bertel). Com a quantidade de sedimentos retidos em cada peneira foi possível calcular os teores de cada fração (pedregulho, areia e finos) de sedimento nas amostras.

4.11.2. Matéria Orgânica Total (MOT)

O teor de matéria orgânica nas amostras de sedimentos foi determinado no Laboratório de Ecotoxicologia da UFMA (LabEcotox) pelo método gravimétrico por incineração em mufla. Para isto, 2 gramas de amostras foram pesadas em cadinhos de porcelana previamente calcinados, e colocados em mufla a 450 ºC por 4 horas. Transcorrido o tempo de combustão os cadinhos com as amostras foram pesados novamente e tiveram o teor de MOT (%) calculado com a equação 4.

$$MOT\ (\%) = \frac{(\text{Peso do cadinho} + \text{ amostra})\text{i} - (\text{peso do cadinho} + \text{ amostra})\text{f}}{\text{peso da amostra}} x100 \qquad \textit{Eq. 4}$$

4.11.3. Carbono Orgânico Total (COT)

As determinações dos teores de carbono orgânico total (COT) em cada amostra de sedimento coletada foram realizadas no Laboratório de

Microcontaminantes Orgânicos e Ecotoxicologia Aquática (CONECO) da FURG. Aproximadamente 1 g de sedimentos secos e homogeneizados foram pesados em placas de petri, as quais foram colocadas em dessecador fechado com ácido clorídrico durante 36 horas a fim de promover a descarbonatação (procedimento necessário para eliminar todo o carbono inorgânico da amostra).

Após esse período as amostras foram secas em uma estufa a 60 °C. Para a determinação da porcentagem de carbono orgânico total, foram pesados aproximadamente 50 mg de amostras, em cápsulas de estanho, em duplicata, tendo seu teor de COT determinado pelo analisador de carbono orgânico total TOC-L (Total Organic Carbon Analyzer) equipado com o SSM 5000 A (Solid Sample Module), Shimadzu, Japão. A exatidão do equipamento foi avaliada com a utilização do material de referência certificada 1941b (*Organic on Marine Sediments*).

4.12. Controle de qualidade nas determinações

Para assegurar a qualidade dos resultados, alguns procedimentos foram adotados durante a realização das análises. Foram realizadas, diariamente, análises “branco” dos reagentes, materiais e da vidraria para verificar e eliminar falsos positivos por contaminação no processo de extração e instrumento durante todo o processo. Também foram preparadas curvas analíticas de superposição de matriz para cada analito a fim de verificar a sensibilidade e linearidade do método nas concentrações na faixa de trabalho. Além da utilização de dois fragmentos (m/z) para garantir a identificação correta dos analitos.

Além disso, durante a extração das amostras, padrões de recuperação (*surrogate*) foram adicionados nestas, para acompanhar a eficiência da extração e exatidão dos métodos utilizados. Assim, os erros de quantificação causados por falhas no processo de extração, além de possíveis flutuações instrumentais puderam ser monitorados. Foram utilizados os padrões cafeína-D_9, ibuprofeno-D_3 e sulfametoxazol-D_4 como padrões de recuperação.

4.13. Análises estatísticas

Os resultados de recuperação obtidos durante o estabelecimento das melhores condições do preparo de amostras por SPE e QuEChERS foram

estatisticamente avaliados. Antes das análises, visando orientar a escolha dos testes estatísticos, todos os dados foram avaliados quanto à normalidade e homocedasticidade usando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, respectivamente. As recuperações obtidas a partir do uso de solventes de eluição e extratores usados respectivamente nos métodos SPE e QuEChERS foram comparadas através de testes T de Student.

Adicionalmente, as recuperações em diferentes pH na SPE e os adsorventes utilizados na etapa de limpeza do QuEChERS foram avaliadas usando estatística paramétrica (ANOVA seguida do teste de Tukey) quando os dados apresentaram distribuições normais e homocedásticos, ou pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, quando estes pré-requisitos não foram atendidos. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Statistica 13.0 (StatSoft, Inc., USA). Em todos os testes utilizou-se grau de significância de 5% ($P < 0,05$).

Para os resultados obtidos na aplicabilidade dos métodos propostos, foi utilizada a análise de componentes principais (PCA, do inglês *Principal Component Analysis*) para avaliar a influência dos parâmetros físico-químicos das amostras de água na concentração total de PPCPs encontrados, assim como das propriedades físico-químicas dos analitos e suas concentrações nas duas matrizes estudadas. Para isso foi utilizado o software PAST 3.26. Também se avaliou a influência das características dos sedimentos (teor de areia, finos, matéria e carbono orgânico) no somatório de PPCPs em cada ponto amostral.

4.14. Tratamento de Resíduos

Os resíduos gerados nesse trabalho foram armazenados em frascos devidamente rotulados de acordo com as regras definidas pela comissão de resíduos da FURG, sendo armazenados em espaços pré-definidos. Posteriormente, estes foram recolhidos e destinados adequadamente pela empresa contratada para essa finalidade.

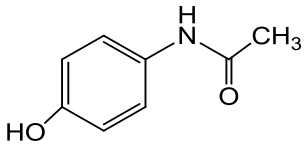
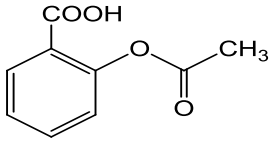
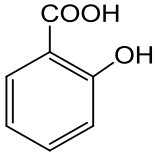
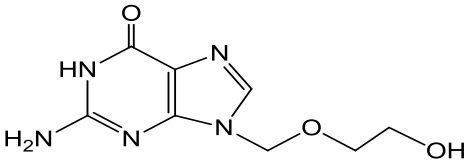
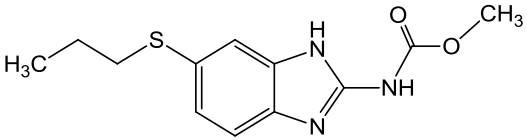
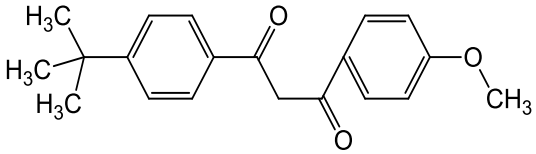
5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1. Escolha dos analitos

Na **Tabela 5** é apresentada a relação dos 37 PPCPs estudados, assim como seus respectivos usos e propriedades físico-químicas. Entre os analitos estudados estão fármacos dos grupos analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos, anti-hipertensivos, anticonvulsivos, anti-helmínticos e antiviral. Entre as substâncias utilizadas em produtos de cuidado pessoal, destacam-se alguns antimicrobianos como triclosan e triclocarban, filtros solares como a benzofenona-3 e avobenzona e os conservantes da classe dos parabenos.

Pode-se observar que o metildopa (log K_{ow} -1,7), aciclovir (log K_{ow} -1,56), cafeína (log K_{ow} -0,07) e maleato de enalapril (log K_{ow} 0,07) estão entre os analitos mais polares deste estudo. Sendo assim, há maior probabilidade de encontrá-los particionados na fase aquosa. Por outro lado, o triclocarban (log K_{ow} 4,9), triclosan (log K_{ow} 4,76), glibenclamida (log K_{ow} 4,7), avobenzona (log K_{ow} 4,51) e diclofenaco (log K_{ow} 4,51) apresentam log K_{ow} elevados, mostrando características lipofílicas, o que pode resultar em maior probabilidade de serem encontrados nos sedimentos. Compostos com log K_{ow} maior que 4 têm maior persistência e capacidade de bioacumulação, assim como menor mobilidade, tendendo a permanecer adsorvidos na matéria orgânica dos sedimentos (BAIRD, 2002).

Tabela 5: Propriedades físico-químicas dos PPCPs estudados, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Acetaminofeno		Fármaco – analgésico	0,46	1,32	9,38	14.000
Ácido acetilsalicílico		Fármaco – analgésico e anti-inflamatório	1,19	2,0	3,49	4600
Ácido salicílico		Fármaco – analgésico e antimicrobiano	2,26	2,61	2,97	2240
Aciclovir		Fármaco – antiviral	-1,56	1,00	2,27/9,25	1620
Albendazol		Fármaco – anti-helmíntico	1,27	2,08	6,9	41
Avobenzona		PCP - Filtro solar	4,51	3,3	9,74	2,2

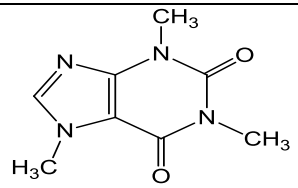
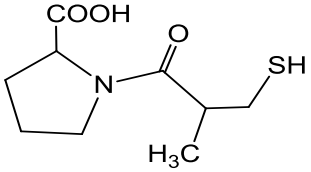
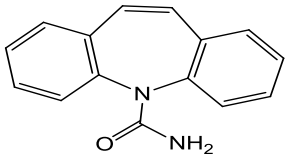
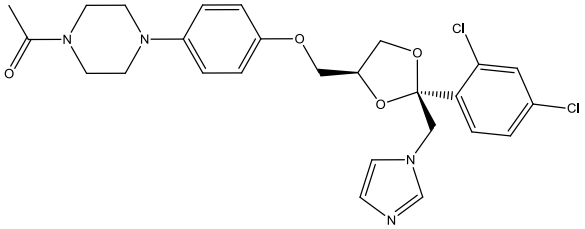
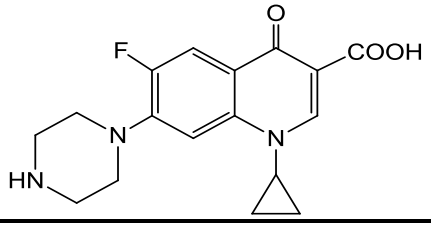
Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Azitromicina		Fármaco – antibiótico	4,02	3,49	8,74	2,37
Benzilparabeno		PCP - Conservante	3,36	--	8,18	107,8
Bisfenol A		PCP - plastificante	3,32	2,98	9,6	300
Benzofenona-3		PCP - Filtro solar	3,79	3,10	7,1	3,7
Butilparabeno		PCP - Conservante	3,57	2,72	8,47	207

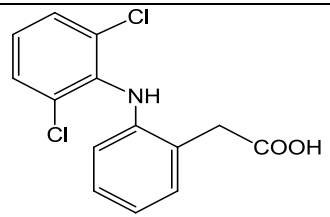
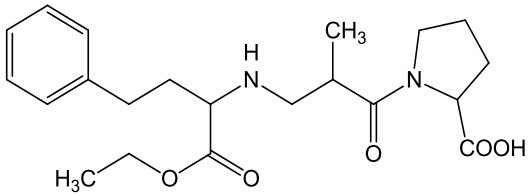
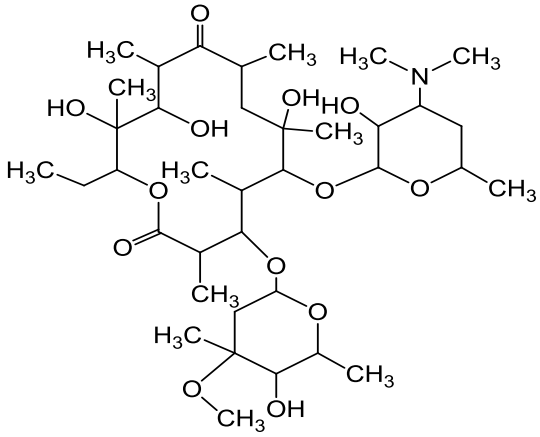
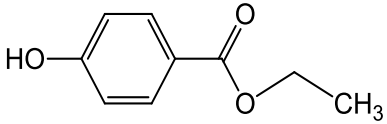
Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Cafeína		Fármaco - estimulante	-0,07	2,87	14	21.600
Captopril		Fármaco – anti-hipertensivo	0,34	1,00	3,7/9,8	4.520
Carbamazepina		Fármaco – anticonvulsivo e agente psicotrópico	2,45	3,6	13,9	18
Cetoconazol		Fármaco - antifúngico	4,34	3,34	3,96/ 6,75	0.087
Ciprofloxacino		Fármaco - antibiótico	0,28	--	6,09	30.000 (20ºC)

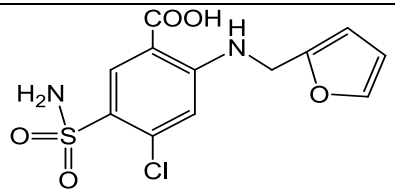
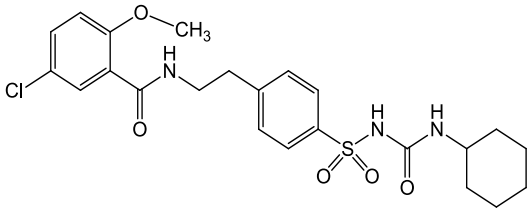
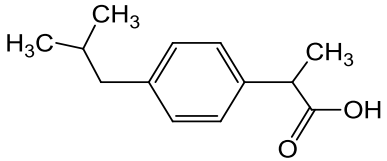
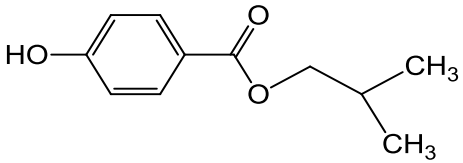
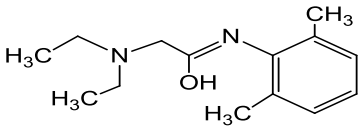
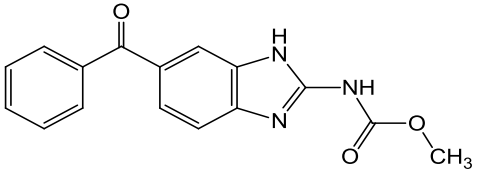
Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Diclofenaco		Fármaco – analgésico, anti-inflamatório	4,51	2,9	4,15	2,37
Enalapril - maleato		Fármaco – anti-hipertensivo	0,07	2,54	3/ 5,4	16.400
Eritromicina		Fármaco – antibiótico bacteriostático	3,03	2,75	8,88	4,2
Etilparabeno		PCP - conservante	2,47	2,36	8,34	885

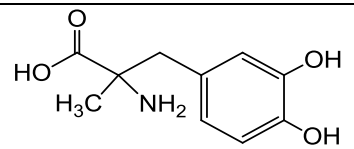
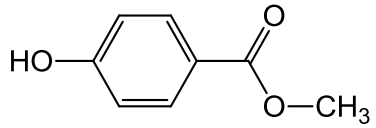
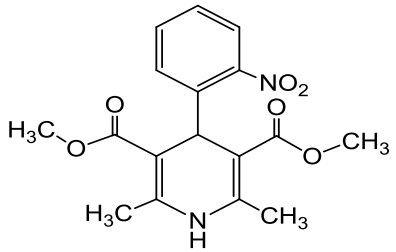
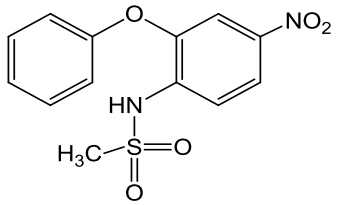
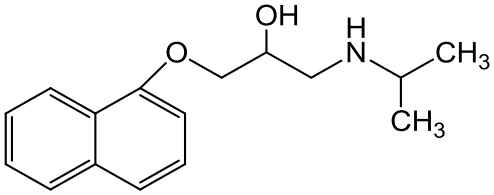
Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Furosemida		Fármaco - diurético e anti-hipertensivo	2,03	2,04	3,9	73,1 (30 ºC)
Glibenclamida		Fármaco – antidiabético	4,7	4,4	5,3	4 (27 ºC)
Ibuprofeno		Fármaco – analgésico anti-inflamatório	3,97	2,6	5,2	21
Isobutilparabeno		PCP - Conservante	3,40	2,82	8,17	223,7
Lidocaína		Fármaco - anestésico	2,26	2,9	8,01	4.100
Mebendazol		Fármaco - anti-helmíntico	2,83	2,92	6,6	71,3

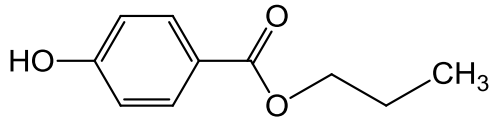
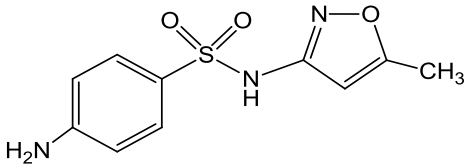
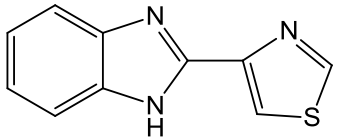
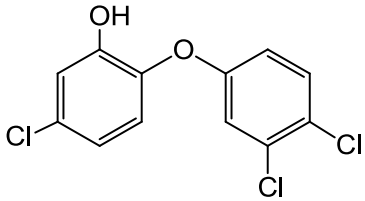
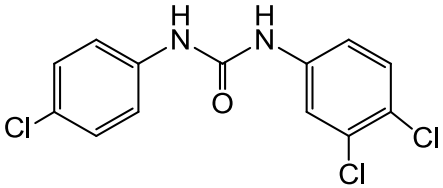
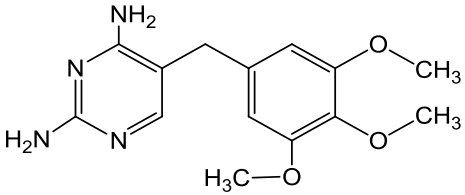
Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Metildopa		Fármaco – anti-hipertensivo	-1,7	--	1,73/ 9,85	10.000
Metilparabeno		PCP - conservante	1,96	1,94	8,5	2.500
Nifedipina		Fármaco – anti-hipertensivo	2,2	2,57	3,93	5,9
Nimesulida		Fármaco – analgésico anti-inflamatório	2,6	2,9	6,5	18,2
Propranolol		Fármaco – anti-hipertensivo	3,48	3,1	9,42	61,7

Fonte: CHEMSPIDER; PUBCHEM;

Tabela 5 (continuação): Propriedades físico-químicas dos PPCPs, fórmula estrutural, uso, log Kow, log Koc, pKa e solubilidade.

Analito	Fórmula estrutural	Uso	Log K_{ow}	Log K_{oc}	pK_a	Solubilidade 25ºC (mg L^{-1})
Propilparabeno		PCP - conservante	3,04	2,46	8,5	500
Sulfametoxazol		Fármaco - antibiótico	0,89	1,86	1,6/5,7	610 (37 ºC)
Tiabendazol		Fármaco – anti-helmíntico	2,47	3,30	4,64	50
Triclosan		PCP - antisséptico	4,76	4,30	7,9	10 (20 ºC)
Triclocarban		PCP - antisséptico	4,9	3,70	12,7	0,0024
Trimetoprima		Fármaco - antibiótico	0,91	2,90	7,12	400

Fonte: (CHEMSPIDER, 2019; PUBCHEM, 2019);

5.2. Estabelecimento das condições de detecção no espectrômetro de massas

As condições estabelecidas no detector de espectrometria de massas (transições monitoradas, energia de colisão, voltagem do cone e tempo de retenção) são apresentadas na **Tabela 6 e Tabela 7** para os compostos analisados no modo de ionização positivo e negativo, respectivamente. Foram escolhidas as condições que resultaram em maiores intensidades de sinal cromatográfico (área do pico).

Tabela 6: Condições estabelecidas no LC-MS/MS para os compostos analisados no modo de ionização positivo (ESI+)

Analitos	Transições (m/z)	Energia de colisão (eV)	Voltagem do cone (V)	t_R (min)
Acetaminofeno	152,0>110,0; 152,0>65,1	11; 11	30; 20	3,0
Albendazol	266,2>233,7; 266,2>190,9	19; 31	33; 33	12,6
Avobenzona	311,3>160,8; 311,3>134,6	25; 23	29; 29	17,2
Azitromicina	749,6>115,6; 749,6>591,1	41; 31	43; 43	8,8
Benzofenona-3	229,0>150,7; 229,0>104,6	17; 19	27; 27	14,4
Cafeina	195,0>137,7; 195,0>109,6	19; 21	33; 33	7,6
Captopril	218,1>70,0; 218,1>74,9	20; 18	18	8,1
Carbamazepina	237,2>193,7; 237,2>178,6	19; 39	27; 27	11,4
Cetoconazol	531,1>81,6; 531,1>134,8	41; 39	49; 49	11,1
Ciprofloxacino	332,0>230,7; 332,0>244,7	31; 23	53; 53	7,6
Enalapril	377,0>157,8; 377,0>576,1	19; 35	29; 29	10,5
Eritromicina	734,6>157,8; 734,6>576,1	33; 19	27; 27	10,8
Glibenclamida	494,2>368,7; 494,2>168,7	41; 17	23; 23	14,5
Lidocaína	235,2>85,6; 235,2>57,6	15; 39	23; 23	6,4
Mebendazol	296,0>263,7; 296,0>104,6	21; 33	37; 37	12,1
Metildopa	212,2>165,7; 212,2>138,0	15; 15	21; 21	1,0
Nifedipina	347,0>314,7; 347,0>253,6	9; 19	17; 17	12,7
Propanolol	260,2>182,7; 260,2>115,7	19; 19	29; 29	9,2
Sulfametoxazol	254,1>155,6; 254,1>91,7	17; 27	25; 25	8,3
Tiabendazol	202,1>174,7; 202,1>130,7	27; 31	43; 43	8,2
Trimetoprima	291,0>229,7; 291,0>260,7	23; 23	39; 39	7,1
Cafeína-D_9	204,0 > 144,0	16	34	7,6
Sulfametoxazol-D_4	258,16 > 95,98	30	20	8,3

Tabela 7: Condições estabelecidas no LC-MS/MS para os compostos analisados no modo de ionização negativo (ESI-)

Analitos	Transições (m/z)	Energia de colisão (eV)	Voltagem do cone (V)	t_R (min)
Ácido acetilsalicílico	179,0>92,6; 179,0>136,6	19; 7	13; 13	12,3
Ácido salicílico	137,0>92,6; 137,0>64,5	19; 27	27; 27	8,6
Aciclovir	227,0>91,6; 227,0>124,6	23; 15	41; 41	13,4
Benzilparabeno	227,0>135,6; 227,0>182,7	15; 13	29; 29	13,4
Bisfenol A	227,1>133,0; 227,1>211,8	19; 19	39; 39	13,2
Butilparabeno	193,0>91,6; 193,0>136,0	23; 17	35; 35	13,3
Diclofenaco	294,0>249,7; 294,0>213,8	11; 21	19; 19	14,8
Etilparabeno	164,9>91,8; 164,9>136,4	21; 15	29	11,1
Furosemida	328,9>204,7; 328,9>284,7	15; 23	27; 27	10,5
Ibuprofeno	205,1 > 160,7	7	9	14,9
Isobutilparabeno	195,0>138,6; 195,0>94,7	25; 17	35; 35	13,3
Metilparabeno	150,9>135,6; 150,9>91,6	13; 21	31; 31	9,8
Nimesulida	306,9>228,7; 306,9>121,6	15; 35	29; 29	12,6
Propilparabeno	179,0>91,7; 179,0>136,0	23; 15	31; 31	12,3
Triclosan	289,0>35,0; 287,0> 35,0	9; 7	18; 18	15,7
Triclocarban	312,9>159,6; 312,9>125,6	15; 25	35; 35	15,6
Ibuprofeno-D_3	208 > 164,1	9	19	14,9

Conforme pode ser observado na Tabela 6 e Tabela 7, foram selecionados dois fragmentos característicos de cada analito para o monitoramento, sendo o primeiro fragmento o mais intenso, o qual foi utilizado para quantificação enquanto que o segundo, para confirmação. Apenas o ibuprofeno apresentou somente um fragmento estável. O uso de dois fragmentos na espectrometria de massas em série garante uma maior seletividade a este detector, tornando-o ideal para análises de microcontaminantes em matrizes complexas, como é o caso de amostras ambientais (LANÇAS, 2013).

Outro parâmetro que foi avaliado para cada um dos analitos foi o *dwell time*, o qual representa o tempo que o detector passa monitorando cada fragmento (m/z). Foi selecionado o tempo de 0,015 s para a maioria dos analitos. Para o ciprofloxacino, diclofenaco e furosemida o melhor tempo foi de 0,025 s e para o acetaminofeno usou-se 0,05 s.

Durante a avaliação das condições no espectrômetro de massas, a temperatura da fonte de ionização foi mantida a 100 ºC, a temperatura do gás de dessolvatação (N_2) a 500 ºC, a vazão do gás de dessolvatação a 500 L h^{-1} e a vazão do gás do cone a 50 L h^{-1}.

5.3. Avaliação das condições cromatográficas

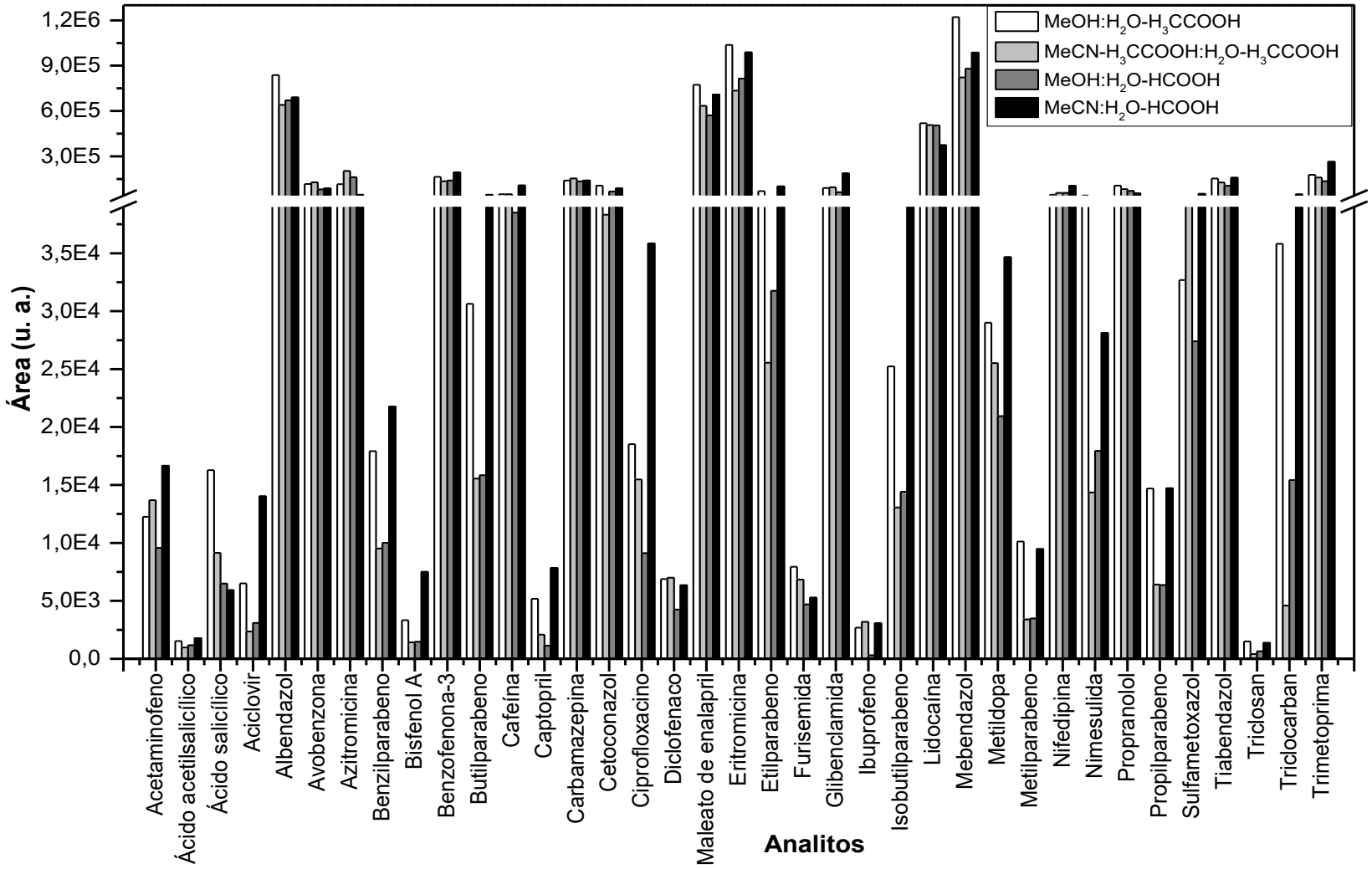
A separação cromatográfica foi realizada utilizando coluna Kinetex C8 (Phenomenex, 2,6 µm, 50 x 3,0 mm) devido à alta polaridade de alguns analitos. Como constituintes da fase móvel, avaliou-se o metanol e acetonitrila, pois estes são os solventes orgânicos mais utilizados em cromatografia líquida, e os ácidos fórmico e acético como modificadores da fase aquosa, pois apresentam valores de pKa medianamente forte (3,75 e 4,76, respectivamente), sendo mais adequados para a maioria dos analitos em estudo.

Na **Figura 5** são apresentados os resultados obtidos na avaliação dos componentes da fase móvel para a separação dos PPCPs em estudo. Considerando que para a maioria dos analitos as fases móveis constituídas por metanol e água contendo 0,1% de ácido acético ou acetonitrila e água contendo 0,1 % de ácido fórmico apresentaram resultados semelhantes na separação cromatográfica e intensidades de sinais dos analitos, optou-se em selecionar os dois primeiros (metanol e água contendo 0,1% de ácido acético) para a avaliação do gradiente de eluição. Estes resultaram em maiores respostas para alguns analitos avaliados no modo de ionização negativo (ácido salicílico, furosemida, metilparabeno, propranolol e triclosan), os quais obtiveram menores intensidades de sinal cromatográfico.

O metanol (log Kow = - 0,77) apresenta maior polaridade em comparação com a acetonitrila (log Kow = - 0,34), se adequando melhor para a separação dos analitos, os quais são medianamente polares (30 dos 37 analitos apresentam log Kow < 3,5). A utilização desse solvente apresenta como vantagem o menor custo e menor toxicidade, quando comparado a acetonitrila.

Em relação ao ácido acético (pKa 4,76), este apresenta menor acidez em comparação com o ácido fórmico (pKa 3,75). Portanto, uma vez que a maioria dos analitos em estudo (21 dos 39) apresentam valores de pKa superiores a 7,0, o ácido acético é o mais adequado.

Figura 5: Respostas obtidas para os analitos utilizando diferentes componentes na fase móvel e solução de 37 PPCPs na concentração de 1 mg L^{-1}



Fonte: Autoria própria

Após a seleção dos constituintes da fase móvel, foram avaliados diferentes gradientes de eluição a fim de obter uma melhor distribuição dos analitos ao longo da análise cromatográfica. Na **Tabela 8** é apresentado o gradiente que melhor se adequou à separação dos 37 PPCPs. É importante ressaltar que, mesmo trabalhando com um espectrômetro de massas em série, o qual permite a quantificação de compostos com o mesmo tempo de retenção, uma melhor resolução cromatográfica melhora a detectabilidade e diminui os efeitos da matriz, aumentando assim a sensibilidade do método (LANÇAS, 2013).

Tabela 8: Gradiente de eluição utilizado na separação dos compostos em estudo (onde A é metanol e B, uma solução aquosa com 0,1% de ácido acético

Tempo (min)	A (%)	B(%)	Vazão (mL min^{-1})
0	5	95	0,3
3	5	95	0,3
4	30	70	0,3
15	95	5	0,3
17	95	5	0,3
18	5	95	0,3
23	5	95	0,3

Fonte: Autoria própria

Sendo assim, as condições que melhor se adequaram à mistura dos 37 analitos foi fase móvel constituída por metanol (A) e solução aquosa de ácido acético 0,1% (B), em modo gradiente, vazão de 0,3 mL min^{-1} e tempo de análise de 23 minutos. Nessa condição foi obtida a melhor resolução e formato dos picos cromatográficos, conforme pode ser observado nos cromatogramas da **Figura 6**.

Figura 6: Cromatogramas no modo de monitoramento de reações selecionadas para os PPCPs em estudo nas condições descritas anteriormente

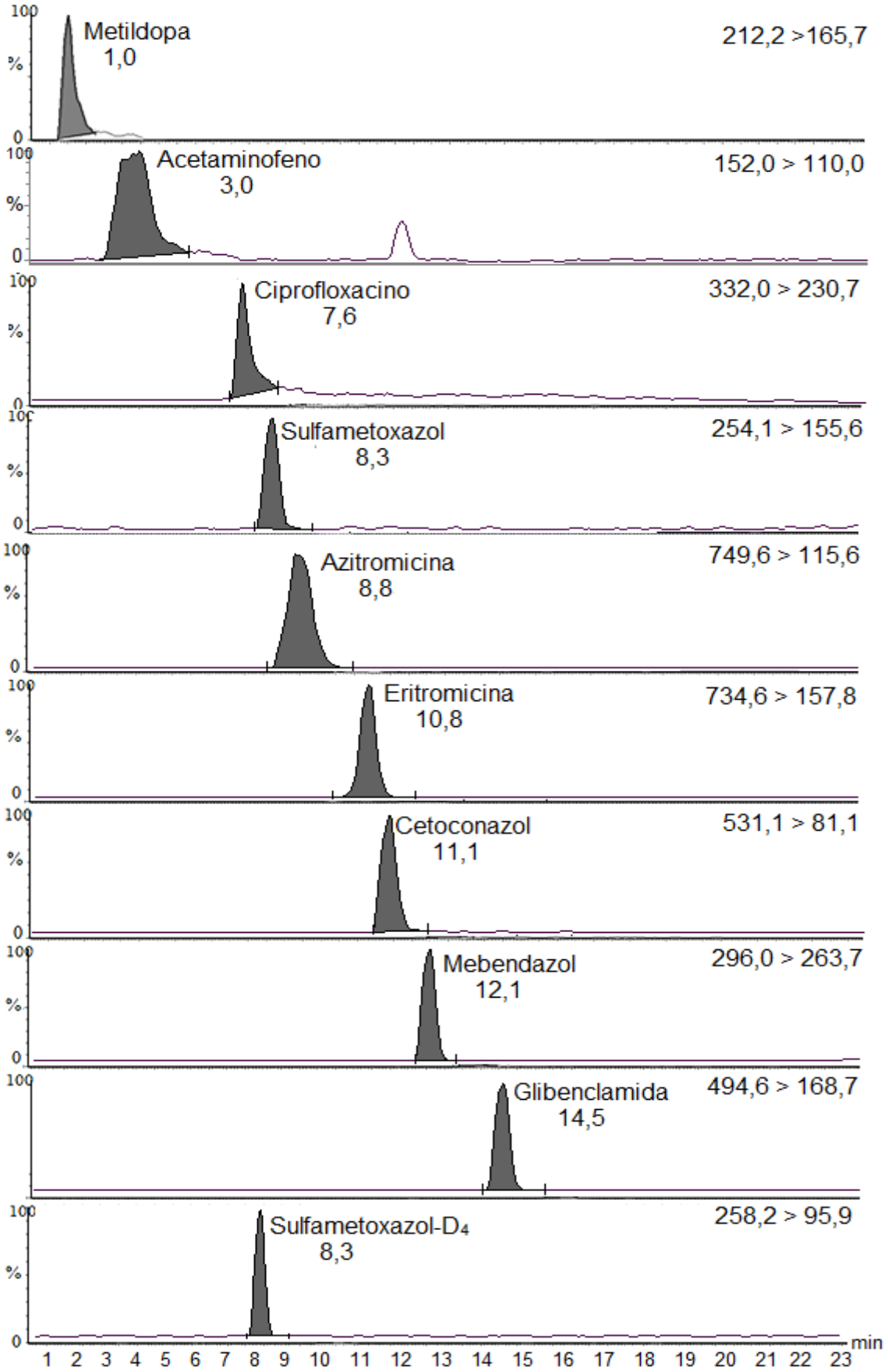


Figura 6 (Continuação)**:** Cromatogramas no modo de monitoramento de reações selecionadas para os PPCPs em estudo nas condições descritas anteriormente

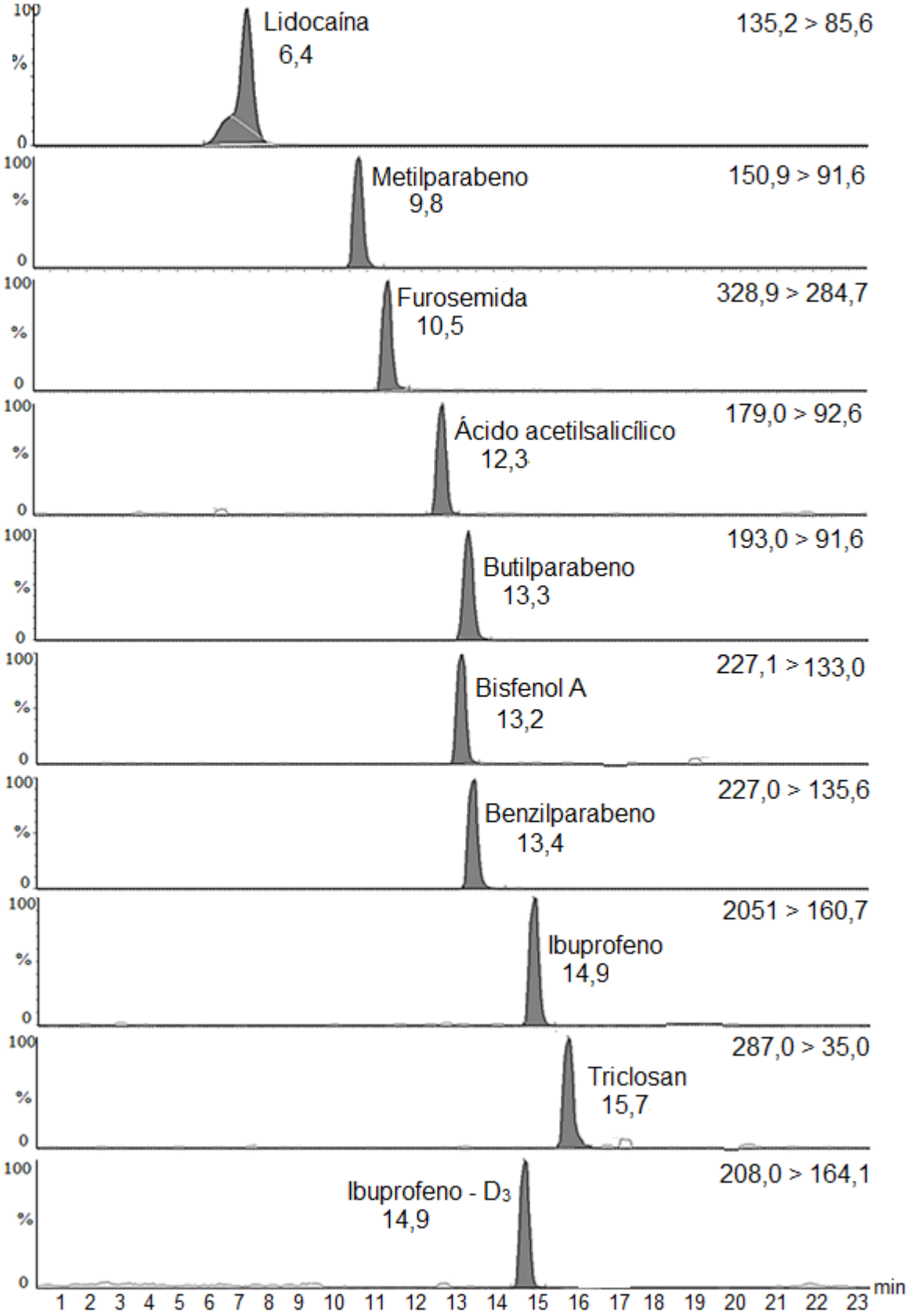


Figura 6 (Continuação)**:** Cromatogramas no modo de monitoramento de reações selecionadas para os PPCPs em estudo nas condições descritas anteriormente

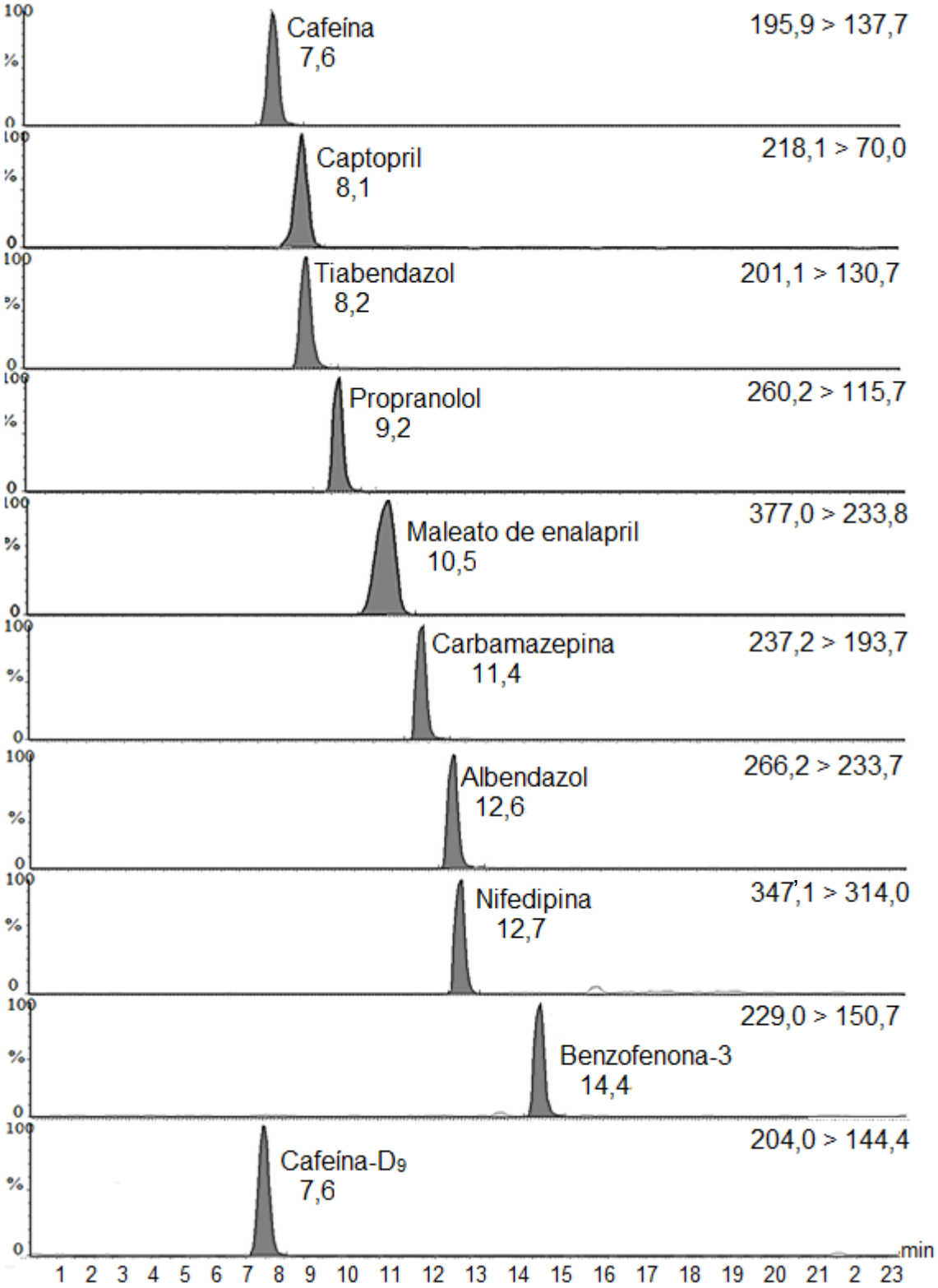
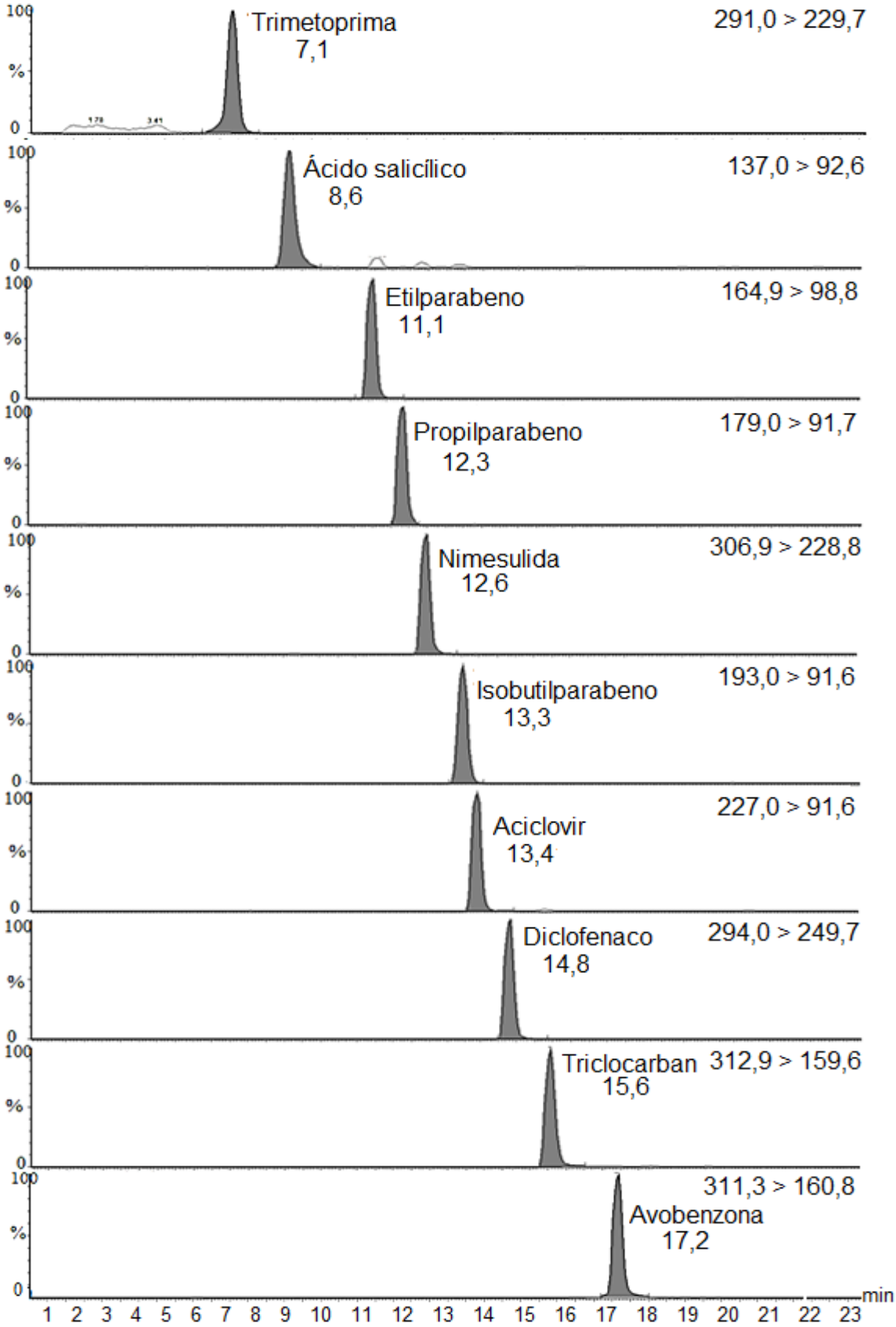


Figura 6 (Continuação)**:** Cromatogramas no modo de monitoramento de reações selecionadas para os PPCPs em estudo nas condições descritas anteriormente



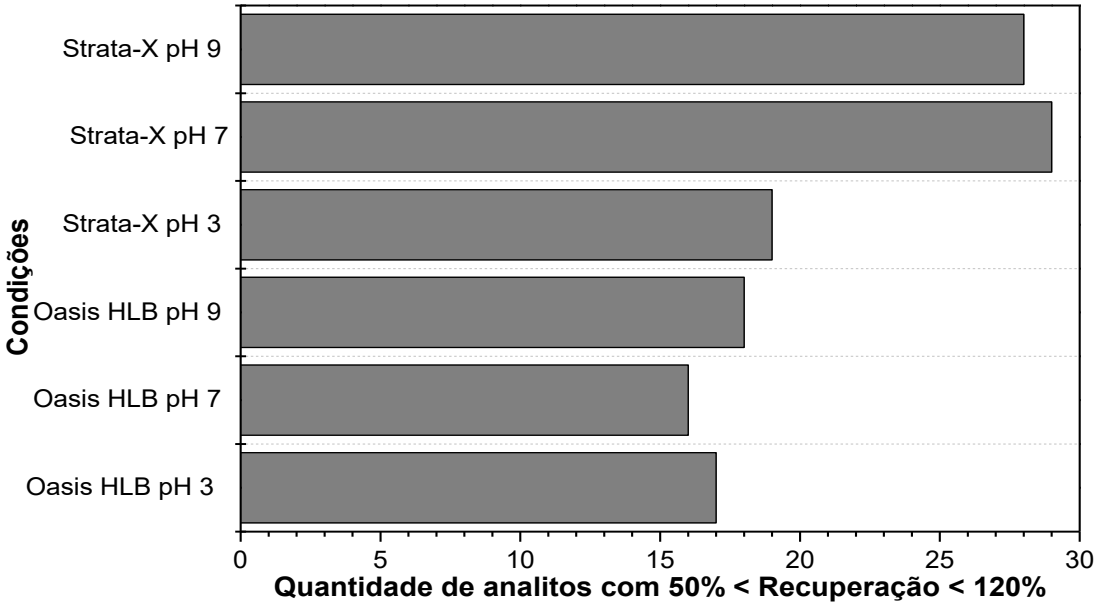
Fonte: Autoria própria

5.4. Estabelecimento das condições da Extração em Fase Sólida

5.4.1. *Avaliação do material adsorvente, solvente de eluição e pH*

Inicialmente foi avaliado o material adsorvente (Oasis HLB e Strata-X), o solvente de eluição (acetonitrila e metanol) e pH das amostras (4, 7 e 9). Os resultados obtidos para avaliação do material adsorvente são apresentados na **Figura 7**. Para mistura de analitos com diferentes polaridades como é o caso dos PPCPs, é comum o emprego de cartuchos Oasis HLB® (Waters) ou Strata-X® (Phenomenex) pois são constituídos por copolímeros com propriedades hidrofílicas e lipofílicas, facilitando a retenção de uma ampla faixa destes compostos (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016b).

Figura 7: Quantidade de analitos com recuperações entre 50 e 120% durante a avaliação do material adsorvente e pH das amostras (Condições de extração: 250 mL de amostra, eluição com 3 mL de metanol)



Fonte: Autoria própria

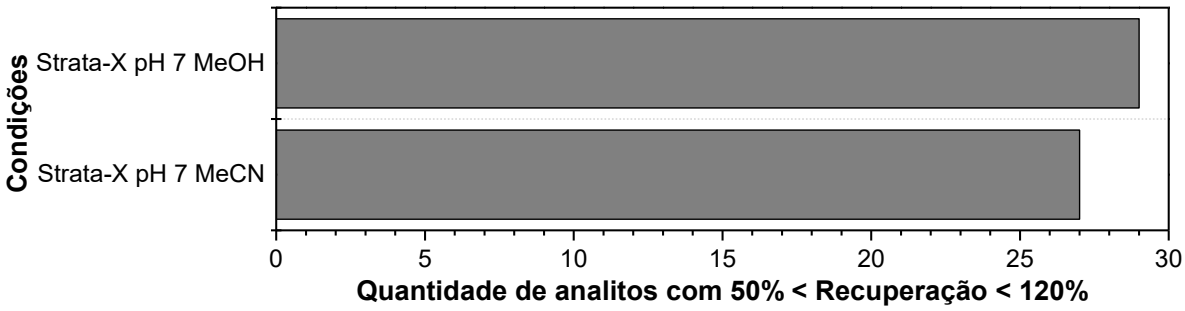
Pode-se observar na **Figura 7** que foram obtidas recuperações superiores a 50% para a maioria dos analitos (28) quando utilizado o adsorvente Strata-X e amostras com pH 7, portanto estas condições foram selecionadas. O Strata-X é um material polimérico funcionalizado em fase reversa, que dá forte retenção à compostos ácidos, neutros e alcalinos (ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016b). Entretanto, analitos altamente polares como captopril (solubilidade em água: 4520 mg L^{-1}) e

metildopa (solubilidade em água: 10000 mg L^{-1}) não se obteve recuperação em nenhum dos materiais avaliados, possivelmente pela forte interação com o sorvente.

No trabalho de (PAÍGA *et al.*, 2017) para extração de 33 PPCPs, de amostras ambientais aquosas da cidade de Porto (Portugal), o uso do adsorvente polimérico Strata-X também apresentou melhores resultados quando comparado ao sorvente Oasis MCX. Ressaltando que analitos semelhantes ao deste estudo foram avaliados.

Em relação aos solventes de eluição avaliados (metanol e acetonitrila), o que resultou em maior quantidade de analitos com valores de recuperação na faixa de 50 a 120 %, foi o metanol, conforme pode ser observado na **Figura 8**. Os menores coeficientes de variação também foram obtidos com este solvente, confirmando a escolha para as próximas etapas de padronização da SPE.

Figura 8: Quantidade de analitos com recuperação entre 50 e 120% durante a avaliação de solvente de eluição para o sorvente Strata-X.



Fonte: Autoria própria

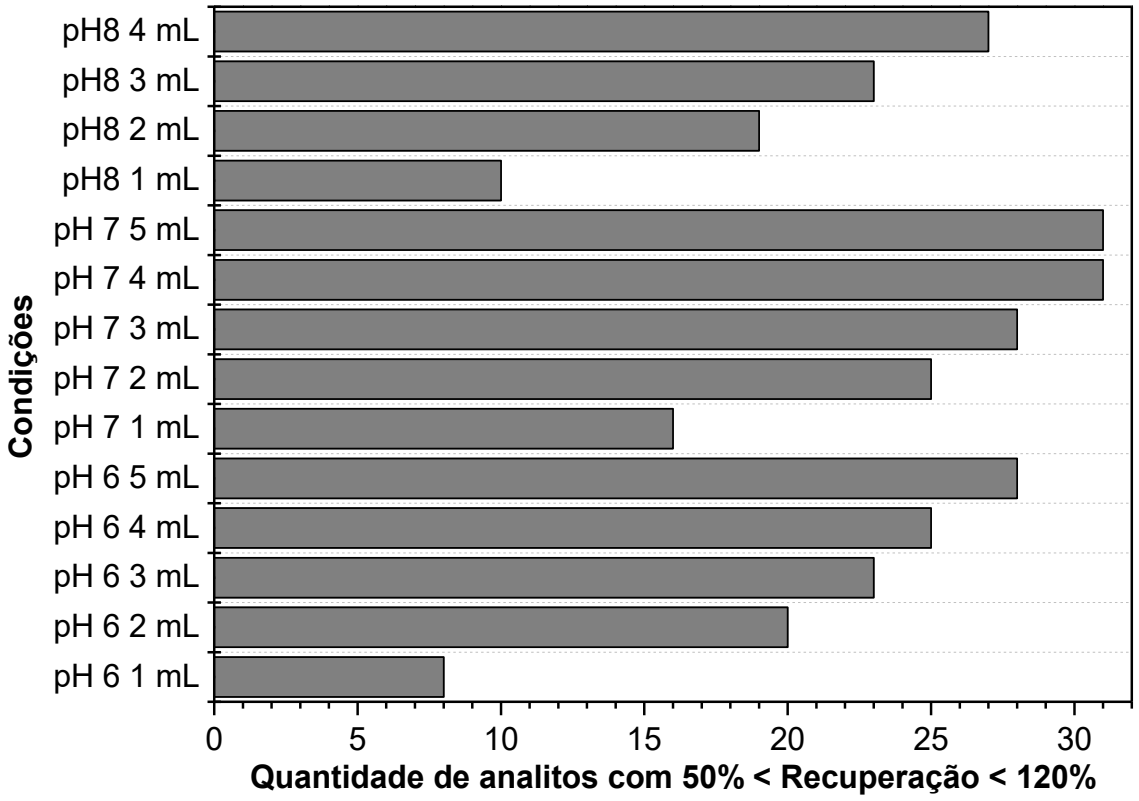
Assim como na padronização da fase móvel, o metanol foi o solvente de eluição que apresentou melhores resultados de recuperação dos analitos na SPE. A maior polaridade deste em relação à acetonitrila contribuiu de forma significativa para a maior interação dos analitos com o solvente, dessorvendo-os do material adsorvente.

O metanol é o solvente orgânico mais utilizado na extração de PPCPs e CECs por SPE de amostras aquosas. Semelhante a este estudo, (MATONGO *et al.*, 2015), (LI *et al.*, 2016), (PAÍGA *et al.*, 2017; MARTA-SANCHEZ *et al.*, 2018), (SOUSA *et al.*, 2018), (ČELIĆ *et al.*, 2019) e (SHARMA *et al.*, 2019) também utilizaram este solvente na eluição de seus analitos utilizando a extração em fase sólida no preparo de amostras aquosas.

5.4.2. Avaliação do volume de eluição e pH

Após ter definido o material adsorvente, solvente de eluição e faixa média de pH das amostras, foi realizado um estudo da influência do pH na extração dos analitos em uma faixa mais restrita (pH 6,0; 7,0 e 8,0), assim como o volume do solvente de eluição. Os resultados são apresentados na **Figura 9**. Observa-se que a condição mais adequada para a extração da mistura dos PPCPs foi para amostras em pH 7,0 e eluição com 4,0 ou 5,0 mL de metanol, sendo que uma etapa de evaporação do solvente foi necessária para se obter maior sensibilidade do método.

Figura 9: Quantidade de analitos com recuperações entre 50 e 120% durante a avaliação do volume do solvente de eluição (metanol) e pH das amostras para o adsorvente Strata-X.



Fonte: Autoria própria

O pH das amostras na SPE influência de forma significativa a interação dos analitos com o material adsorvente. Em valores de pH inferiores ao pKa os compostos encontram-se protonados, facilitando a retenção no material adsorvente devido à possibilidade de interações de Van der Waal. De forma contrária, em valores de pH superior ao pKa, os analitos encontram-se desprotonados, fazendo

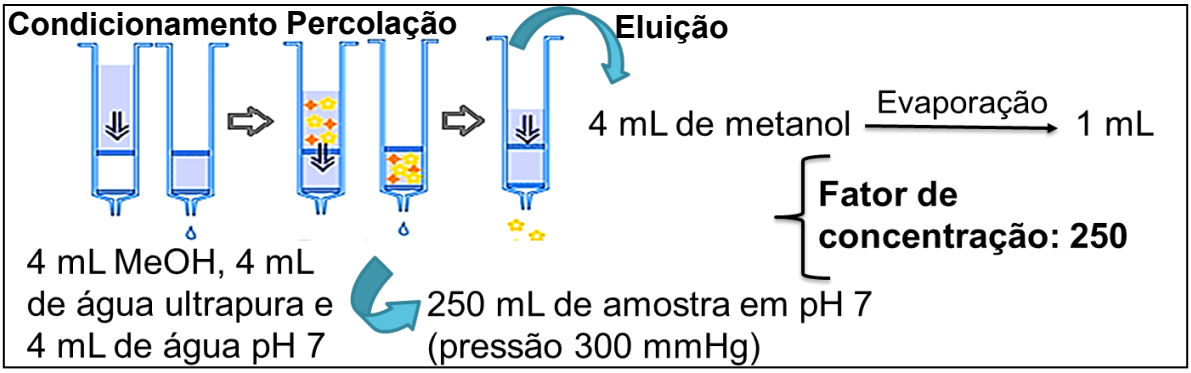
com que haja pouca interação com o adsorvente, diminuindo assim a retenção e recuperação dos mesmos (SKOOG, 2008; ANDRADE-EIROA *et al.*, 2016a).

Muitos métodos disponíveis na literatura que utilizam a SPE para extração de PPCPs utilizam o adsorvente Oasis HLB, sem o ajuste do pH das amostras. Entretanto, assim como neste estudo, alguns trabalhos reportaram o ajuste de pH em 7,0 (PEREIRA *et al.*, 2016; ARCHER *et al.*, 2017) e 7,5 (PETRIE *et al.*, 2016), enquanto outros, pH entre 2 e 3 (LEE *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2019).

O volume do solvente de eluição é outro parâmetro importante na SPE, uma vez que este é utilizado para remover os analitos retidos no adsorvente (BORGES *et al.*, 2015). Quando se trata de métodos multirresíduos, em que os analitos apresentam diferentes propriedades físico químicas, a quantidade de solvente utilizada pode influenciar negativamente na extração dos mesmos. Um volume pequeno pode não apresentar força de eluição suficiente para dessorver todos os compostos em estudo.

Na **Figura 9** pode-se observar que o aumento do volume do solvente de eluição (de 1 a 4 mL) possibilitou o aumento da quantidade de analitos que recuperaram dentro da faixa estipulada, em todos os valores de pH estudados. Entretanto, ao se aumentar o volume de 4 para 5 mL, não se obteve diferença no número de compostos para o pH 7,0. Portanto, foi escolhido 4 mL de solvente de eluição (Metanol) para posterior validação do método. Volumes entre 4 e 10 mL de MeOH são comuns para eluição em métodos multirresíduos de PPCPs, sendo mais frequente a utilização de 6 mL, com evaporação do solvente e reconstituição.

Figura 10: Esquema representativo do procedimento de SPE com as condições estabelecidas para extração de 31 dos 37 PPCPs avaliados.



Fonte: Autoria própria

Portanto, as condições finais definidas para validação do método e posterior aplicabilidade foram: adsorvente Strata-X, pH da amostra 7,0 e eluição dos analitos com 4 mL de metanol, conforme procedimento apresentado na **Figura 10**. Ressalta-se que uma etapa de evaporação do solvente no sistema de evaporação *Syncore Analyst* (Buchi) foi realizada para obtenção de 1 mL de extrato.

Nessas condições obteve-se recuperações na faixa de 50 a 120% para 85% dos analitos estudados (31 PPCPs). Este método possui um fator de concentração de 250, partindo de um volume de amostra de 250 mL e extrato final de 1 mL, possibilitando assim, quantificação dos analitos em faixa de concentração a partir de 4,0 ng L^{-1} para alguns destes. Para os compostos ácido salicílico, avobenzona, benzofenona-3, captopril, ciprofloxacino e metildopa não se obteve recuperação satisfatória dentro da faixa estipulada, portanto, estes foram retirados do método.

5.5. Padronização do método QuEChERS

5.5.1. Avaliação do solvente extrator

Utilizando o método QuEChERS original, inicialmente foram realizados experimentos com acetonitrila e acetonitrila contendo 1 % de ácido acético a fim de avaliar a melhor condição para extração dos 37 PPCPs. Os resultados obtidos de recuperação dos analitos em amostras de sedimentos e efeito matriz pontual são apresentados nas **Figura 11 e Figura 12.** Pode-se observar na Figura 11 que quando se utilizou somente acetonitrila, 24 dos 37 analitos apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p < 0.05$) em relação a recuperação dos analitos e apresentaram menor efeito matriz (Figura 12). Portanto, a acetonitrila foi escolhida como solvente extrator.

Adicionalmente, a avobenzona, azitromicina, cetoconazol e o tiabendazol, os quais apresentaram recuperação inferior a 70%, não apresentaram diferenças significativas ($p < 0,05$) ao utilizar acetonitrila acidificada. Sendo assim, optou-se em continuar a avaliação do método somente com acetonitrila, sem acidificar.

Apesar do sedimento ser uma matriz complexa que apresenta alta capacidade de adsorção de compostos orgânicos pouco polares, somente 38% dos analitos apresentam pKa menor que 5,0. Além disso, a utilização de acetonitrila contendo ácido acético (pK_a 4,76) provocou a extração de compostos interferentes, aumentando assim o efeito matriz.

Figura 11: Recuperações (%) obtidas para os 37 PPCPs para avaliação do solvente extrator utilizando o método QuEChERS original (Condições: 10 g de amostra, 10 mL de água, 10 mL de MeCN, 4 g de $MgSO_4$, 1 g de NaCl)**.** As letras a e b foram utilizadas para indicar diferenças estatísticas significativas entre os dois tratamentos, utilizando o teste de Student.

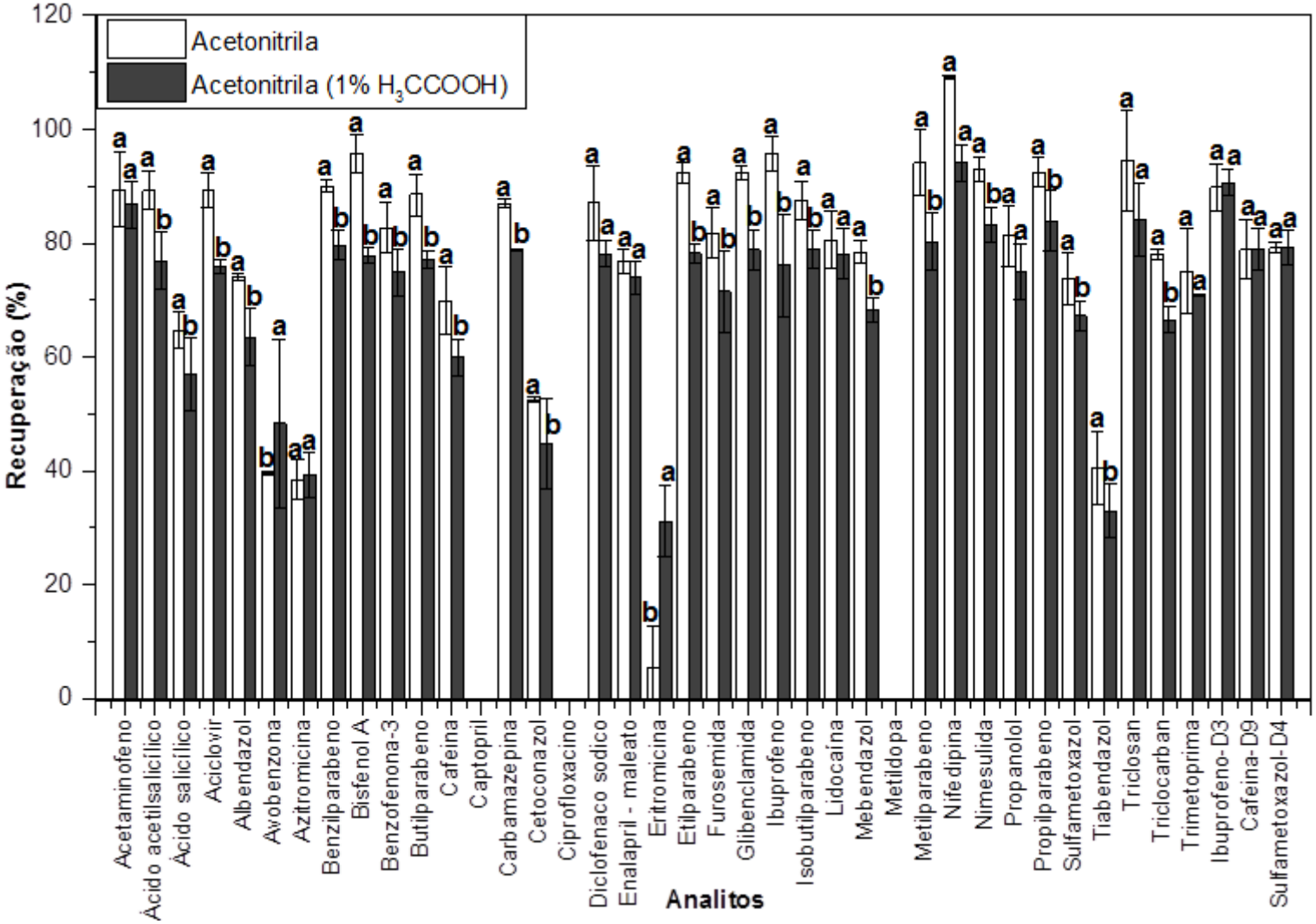
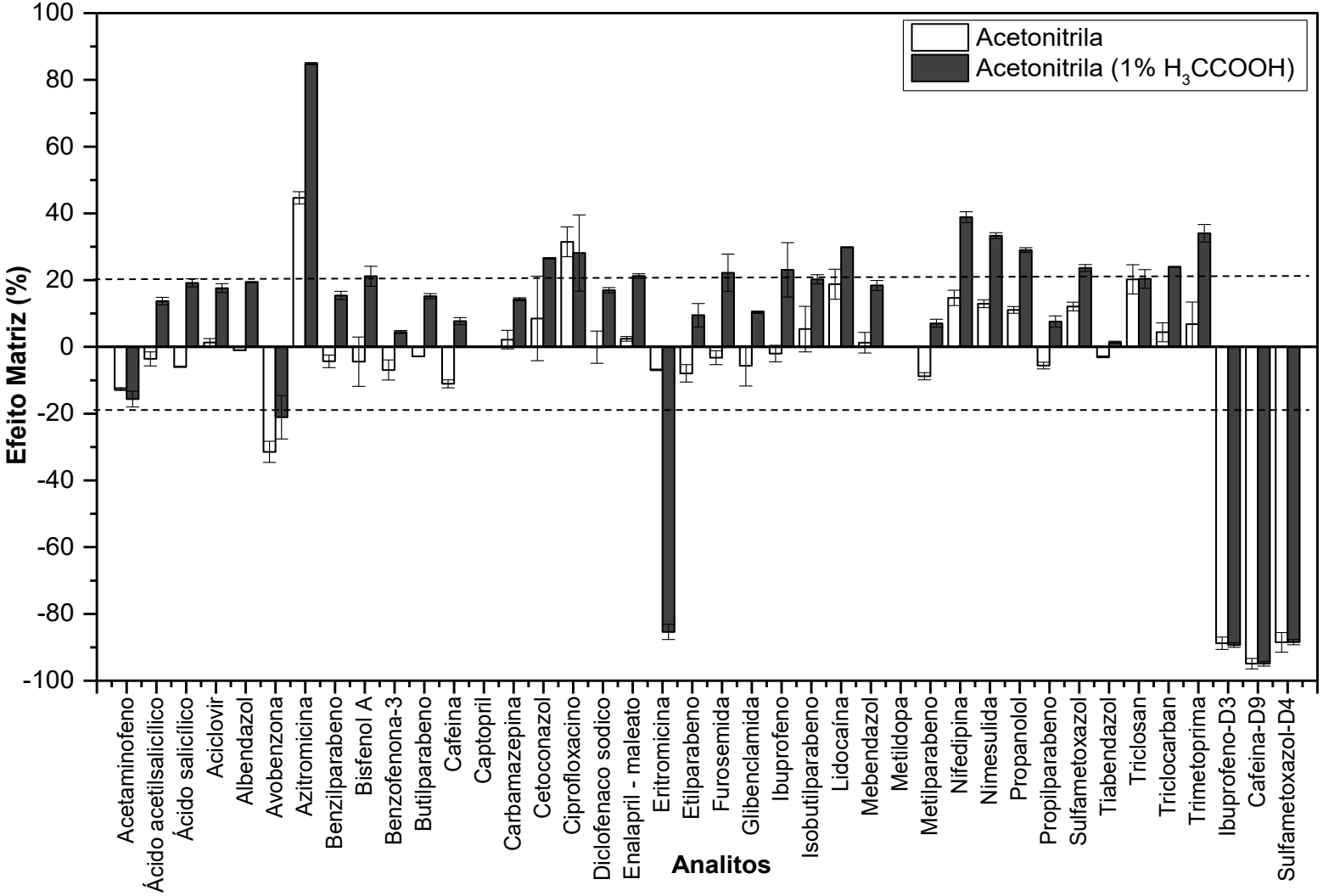


Figura 12: Efeito matriz (%) obtidos para os 37 PPCPs para avaliação do solvente extrator seguindo o procedimento do método QuEChERS (Condições de extração: 10 g de amostra, 10 mL de água, 10 mL de MeCN, 4 g de $MgSO_4$, 1 g de NaCl)



Fonte: Autoria própria

Compostos como a azitromicina e eritromicina, os quais apresentaram recuperação menor que 50 % durante a avalição do solvente extrator, apresentaram efeito matriz superior a ± 80 %, mostrando assim que a matriz influencia fortemente na extração destes analitos.

5.5.2. Avaliação da etapa de limpeza

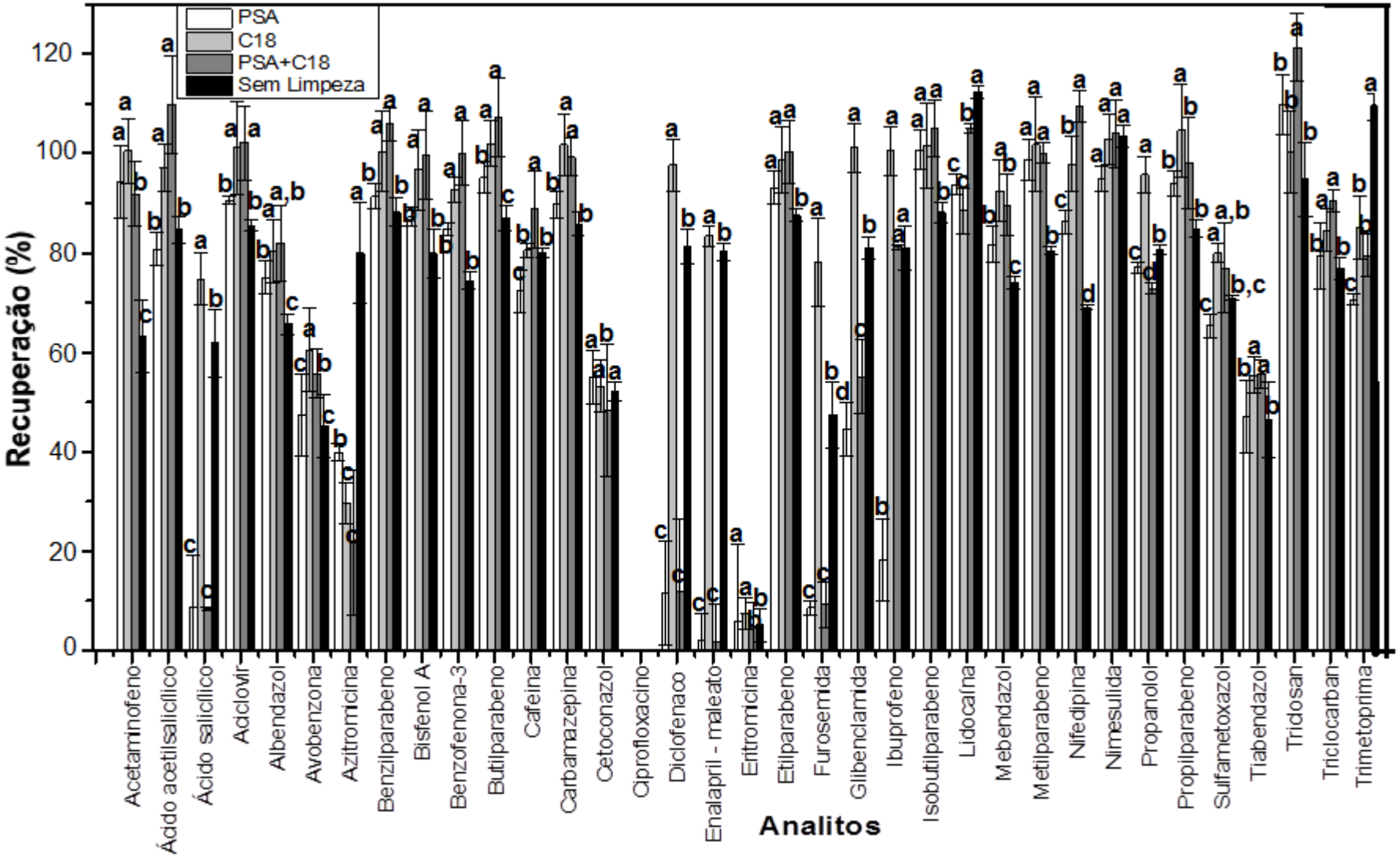
Considerando que utilizando o método QuEChERS original sem modificação não se obteve recuperação satisfatória para 12 analitos (ácido salicílico, avobenzona, azitromicina, cetoconazol, ciprofloxacino, diclofenaco, maleato de enalapril, eritromicina, furosemida, glibenclamida, ibuprofeno e tiabendazol), procedeu-se à avaliação da etapa de limpeza, na qual avaliou-se os adsorventes PSA, C18 e a mistura dos dois e, ainda, a não utilização da etapa de limpeza. Nas **Figuras 13 e 14** são apresentados os resultados para a recuperação dos analitos e efeito matriz pontual, utilizando os diferentes adsorventes.

Utilizando-se somente C18 na etapa de limpeza obteve-se valores de recuperação mais próximos a 100 % para 23 dos 37 PPCPs em comparação ao PSA e sem limpeza, enquanto que ao utilizar a mistura de C18 e PSA, não se obteve diferenças significativas ($p < 0,05$) para a maioria dos analitos. Já em relação ao efeito matriz, foram obtidos menores valores para a limpeza com PSA. Entretanto, ao utilizar PSA, analitos como o ácido salicílico, diclofenaco, maleato de enalapril, furosemida, glibenclamida e ibuprofeno apresentaram recuperações inferiores a 20 %.

Portanto, o C18 foi escolhido para a validação do método. Este apresenta característica mais apolar que o PSA, que contribui para a não retenção dos analitos, os quais são medianamente polares. A baixa recuperação de alguns dos compostos em estudo quando utilizado o PSA pode ser explicado pelo seu caráter alcalino que interage com os grupamentos ácidos dos fármacos, retendo-os no material adsorvente (KIM *et al.*, 2019).

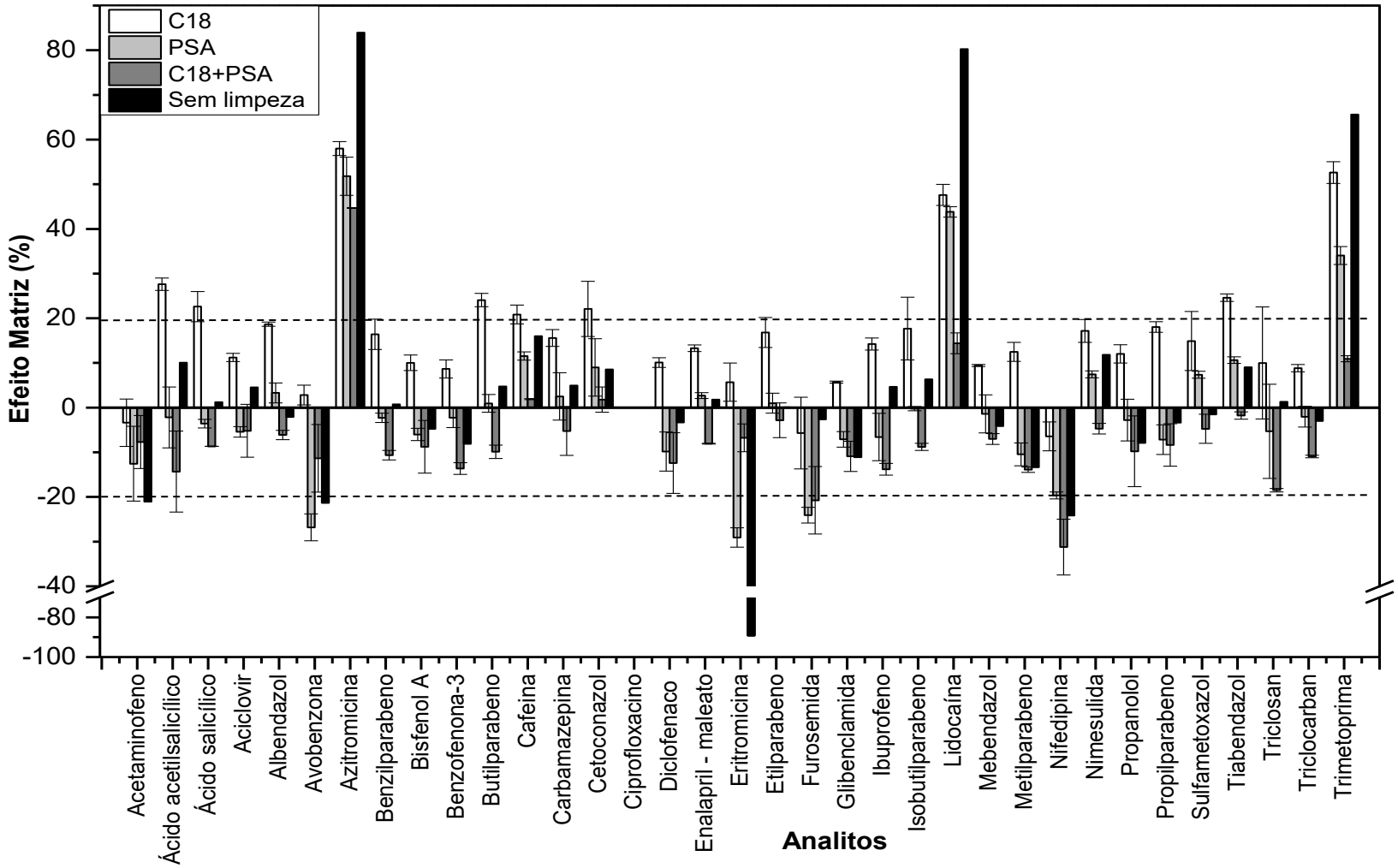
Pode-se observar na Figura 14 que a realização do experimento sem a etapa de limpeza provocou uma redução de mais de 10% do valor de recuperação de 18 analitos, quando comparada à limpeza com C18. Entretanto, a azitromicina apresentou boa recuperação, indicando que os sorventes utilizados retém tal analito.

Figura 13: Recuperação dos analitos obtidos pelo método QuEChERS utilizando diferentes adsorventes na etapa de limpeza. As letras a, b e c foram utilizadas para indicar diferenças estatísticas significativas entre os tratamentos, utilizando o teste de Tukey.



Fonte: Autoria própria

Figura 14: Efeito matriz (%) obtidos para a avaliação da etapa de limpeza do método QuEChERS calculados pela comparação da área do sinal dos analitos no extrato da matriz e no solvente

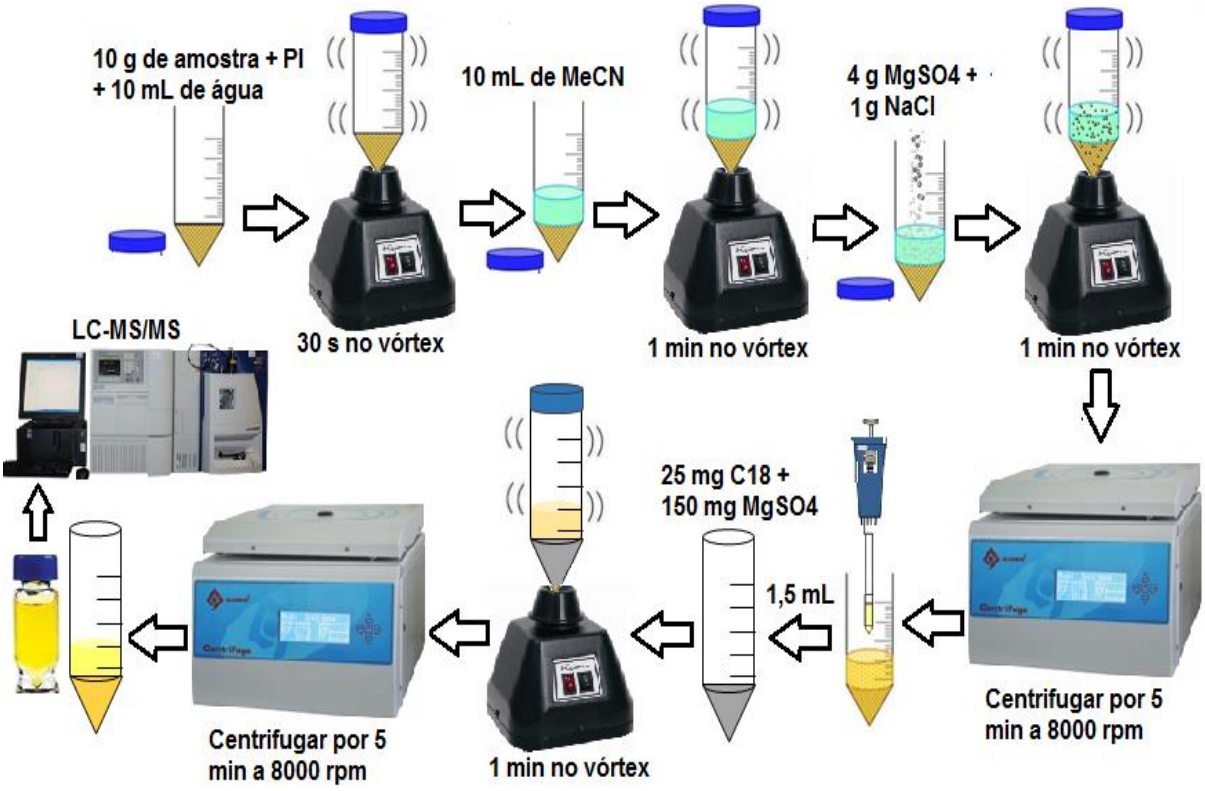


Fonte: Autoria própria

Para a eritromicina não se obteve recuperação satisfatória em nenhuma das condições estudadas, ressaltando que o efeito matriz negativo pronunciado (supressão de sinal) indica que este composto apresenta forte interação com a matriz. Este analito apresenta log Kow 3,06 e log Koc 2,75, entretanto, apresenta uma grande cadeia carbônica, o que possibilita interações de Van der Waals com a matéria orgânica do sedimento.

Portanto, levando-se em conta que mais de 85% dos analitos apresentaram recuperação na faixa de 50 a 120%, as condições finais definidas para o método QuEChERS foram: 10 g de amostra, 10 mL de acetonitrila, 4 g de $MgSO_4$ e 1 g de NaCl, seguida por limpeza com 25 mg de C18 e 150 mg de $MgSO_4$, conforme esquema apresentado na **Figura 15**. Nestas condições 32 dos 37 PPCPs recuperaram satisfatoriamente dentro da faixa estipulada (50 a 120%). O método não se mostrou adequado para a azitromicina, captopril, ciprofloxacino, eritromicina e metildopa, portanto, estes não foram considerados na validação e aplicabilidade do método.

Figura 15: Esquema representativo do procedimento do método QuEChERS padronizado para a extração de 32 PPCPs dos 37 PPCPs avaliados.



Fonte: Autoria própria

5.6. Validação dos métodos propostos por SPE e QuEChERS

Para a validação do método por SPE utilizou-se o procedimento de extração descrito na **Figura 10** e para o método QuEChERS, **Figura 15**, seguida da determinação por LC-MS/MS.

5.6.1. Limite de detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ)

Os valores de Limites de detecção e quantificação instrumental e dos métodos foram definidos pela relação sinal/ruído e são apresentados na **Tabela 9**. Os LOD_m e LOQ_m variaram de 0,3 a 16,7 ng g^{-1} e 1,0 a 50,0 ng g^{-1}, respectivamente, para o método QuEChERS. Enquanto que para a SPE, o LOD_m variou de 1,3 a 67,0 ng L^{-1} e o LOQ_m de 4,0 a 200 ng L^{-1}.

Tabela 9: Limites de detecção e quantificação instrumental (LODi e LOQi) e dos métodos (LODm e LOQm) obtidos pela relação sinal/ruído no software Masslynx 4.1

Analitos	**Instrumental (µg L^{-1})**		**SPE (ng L^{-1})**		**QuEChERS (ng g^{-1})**	
	LODi	**LOQi**	**LODm**	**LOQm**	**LODm**	**LOQm**
Acetaminofeno	16,7	50,0	67,0	200,0	16,7	50,0
Ácido acetilsalicílico	16,7	50,0	67,0	200,0	16,7	50,0
Ácido salicílico	1,7	5,0	n. a.	n. a.	1,7	5,0
Aciclovir	8,5	25	33,0	100,0	4,5	13,0
Albendazol	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Avobenzona	4,5	13,0	n. a.	n. a.	4,5	13,0
Azitromicina	4,5	13,0	17,0	52,0	n. a.	n. a.
Benzilparabeno	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Bisfenol A	8,5	25,0	33,0	100,0	8,5	25,0
Benzofenona-3	1,0	3,0	n. a.	n. a.	1,0	3,0
Butilparabeno	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Cafeína	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Carbamazepina	1,0	3,0	4,0	12,0	1,0	3,0
Cetoconazol	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Diclofenaco sódico	8,5	25,0	33,0	100,0	8,5	25
Enalapril - Maleato	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Eritromicina	0,3	1,0	1,3	4,0	n. a.	n. a.
Etilparabeno	4,5	13,0	17,0	52,0	4,5	13,0
Furosemida	4,5	13,0	17,0	52,0	4,5	13,0
Glibenclamida	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Ibuprofeno	8,5	25,0	33,0	100,0	8,5	25,0
Isobutilparabeno	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0

Tabela 9 (continuação): LODi e LOQi, LODm e LOQm obtidos pela relação sinal/ruído no software Masslynx 4.1.

Analitos	Instrumental (µg L^{-1})		SPE (ng L^{-1})		QuEChERS (ng g^{-1})	
	LODi	LOQi	LODm	LOQm	LODm	LOQm
Lidocaína	1,7	5,0	7,0	20,0	1,0	3,0
Mebendazol	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Metilparabeno	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Nifedipina	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Nimesulida	1,7	5,0	7,0	20,0	1,0	3,0
Propranolol	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Propilparabeno	8,3	25,0	33,0	100,0	8,3	25,0
Sulfametoxazol	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Tiabendazol	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Triclosan	16,7	50,0	67,0	200,0	16,7	50
Triclocarban	0,3	1,0	1,3	4,0	0,3	1,0
Trimetoprima	1,7	5,0	7,0	20,0	1,7	5,0
Ibuprofeno-D_3	16,7	50,0	67,0	200,0	16,7	50,0
Cafeína-D_9	4,5	13,0	17,0	52,0	4,5	13,0
Sulfametoxazol-D_4	16,7	50,0	67,0	200,0	16,7	50,0

* n. a. = não aplicado

Os valores de LOQ_m estão de acordo com o nível de concentração em que os PPCPs costumam ser encontrados no meio ambiente. Como pode ser observado na Tabela 1, alguns analitos vem sendo frequentemente encontrados em matrizes ambientais aquosas, podendo-se citar o acetaminofeno (7,0 - 1740 ng L^{-1}), a cafeína (9,5 - 24961 ng L^{-1}), a carbamazepina (0,5 - 659,0 ng L^{-1}), o diclofenaco (2,4 - 865,0 ng L^{-1}), o ibuprofeno (6,0 - 16482,0 ng L^{-1}) e o sulfametoxazol (1,7 - 1090,0 ng L^{-1}).

Para amostras de sedimentos, conforme a Tabela 2, além dos citados anteriormente, destaca-se o triclosan (1,0 - 5466,0 ng g^{-1}), triclocarban (1000,0 - 2000,0 ng g^{-1}), metilparabeno (5,0 - 152,0 ng g^{-1}), benzofenona-3 (0,2 - 10,8 ng g^{-1}) e bisfenol A (5,1 - 250,0 ng g^{-1}).

5.6.2. Linearidade e Curva analítica

As equações representativas das curvas no solvente e nos extratos da SPE e do QuEChERS obtidas para cada um dos analitos em estudo, assim como o coeficiente de correlação linear (r) destas são apresentadas na Tabela 10. Para a construção das curvas analíticas foram utilizadas as médias das áreas das triplicatas de cada nível de concentração, contendo cinco pontos.

Tabela 10: Curvas analíticas no solvente e nos extratos da SPE e do QuEChERS e determinação por LC-MS/MS obtidas para a avaliação da linearidade

Analitos	Curva no solvente	r	Curva no extrato SPE	r	Curva no extrato QuEChERS	r
Acetaminofeno	y = 38406,5*X + 347,49	0,9958	y = 34319,4*X - 57,39	0,9979	y = 14931,2*X - 310,3	0,9952
Ácido aacetilsalicílico	y = 4884,62*X - 20,94	0,9959	y = 4027,19*X - 35,58	0,9949	y = 1670,9*X + 17,59	0,9946
Ácido salicílico	y = 171447*X - 80,94	0,9975	n. a.	n. a.	y = 43265,8*X + 8,97	0,9980
Aciclovir	y = 46304,7*X - 312,33	0,9984	y = 39312,7*X - 61,76	0,9990	y = 13682,1*X + 41,45	0,9988
Albendazol	y = 1304830*X + 112,11	0,9991	y = 1324170*X + 159,40	0,9994	y = 407839*X + 164,88	0,9977
Avobenzona	y = 174117*X - 228,41	0,9979	n. a.	n. a.	y = 52504,3*X + 776,08	0,9952
Azitromicina	y = 109498*X + 1497,69	0,9937	y = 92317,9*X + 1077,06	0,9944	n. a.	n. a.
Benzilparabeno	y = 61410*X - 431,35	0,9982	y = 55685,7*X - 101,48	0,9986	y = 18292,5*X - 10,10	0,9966
Bisfenol A	y = 25170*X - 233,13	0,9975	y = 21176,7*X + 55,72	0,9967	y = 7561,9*X + 26,44	0,9934
Benzofenona-3	y = 336077*X + 958,52	0,9960	n. a.	n. a.	y = 128689*X + 431,266	0,9925
Butilparabeno	y = 106471*X - 54,32	0,9960	y = 107170*X - 32,68	0,9985	y = 24339,7*X + 2,14	0,9912
Cafeína	y = 457093*X + 347,19	0,9963	y = 489574*X + 1947,55	0,9903	y = 171170*X + 167,71	0,9970
Carbamazepina	y = 240677*X + 127,14	0,9965	y = 237498*X + 288,35	0,9975	y = 93199,1*X + 118,07	0,9959
Cetoconazol	y = 75383,4*X - 69,63	0,9970	y = 85808,9*X - 138,77	0,9973	y = 29698,8*X + 89,62	0,9985
Diclofenaco sódico	y = 16478,1*X - 106,07	0,9962	y = 15246,5*X + 11,70	0,9990	y = 6185,4*X - 16,21	0,9987
Enalapril - Maleato	y = 748299*X + 116,65	0,9992	y =780678*X + 322,88	0,9995	y = 255909*X + 20,04	0,9991
Eritromicina	y = 1821280*X - 394,05	0,9972	y = 1934590*X - 252,94	0,9989	n. a.	n. a.
Etilparabeno	y = 73201,1*X + 40,90	0,9986	y = 63814,5*X - 256,12	0,9996	y = 9262,2*X + 21,26	0,9951
Furosemida	y = 21072,7*X - 169,69	0,9978	y = 20787,3*X + 191,31	0,9961	y = 7118,58*X - 1,18	0,9984
Glibenclamida	y = 453242*X - 21,63	0,9978	y = 389396*X +28,94	0,9984	y = 150547*X + 50,20	0,9984
Ibuprofeno	y = 29179,8*X - 218,13	0,9977	y = 21467,1*X - 47,82	0,9993	y = 8922,8*X - 13,29	0,9946
Isobutilparabeno	y = 100553*X - 32,06	0,9977	y = 95838,5*X + 70,54	0,9967	y = 25105,8*X - 15,61	0,9945
Lidocaína	y = 218278*X + 115,26	0,9952	y = 343082*X + 183,69	0,9995	y = 87163,3*X - 27,45	0,9977
Mebendazol	y = 749568*X + 393,37	0,9984	y = 874474*X + 1213,27	0,9974	y = 252507*X + 433,16	0,9890
Metilparabeno	y = 45169,5*X + 92,73	0,9989	y = 45387,7*X + 696,67	0,9973	y = 12359,6*X + 46,75	0,9971

Tabela 10 (continuação): Curvas analíticas no solvente e nos extratos da SPE e do QuEChERS e determinação por LC-MS/MS obtidas para a avaliação da linearidade.

Analitos	Curva no solvente	r	Curva no extrato - SPE	r	Curva no extrato - QuEChERS	r
Nifedipina	y = 190788*X - 8,69	0,9967	y = 127520*X - 159,25	0,9971	y = 66304,5*X + 76,55	0,9958
Nimesulida	y = 192272*X + 69,95	0,9993	y = 253558*X + 177,81	0,9979	y = 72878,4*X + 21,98	0,9952
Propranolol	y = 147333*X + 267,11	0,9937	y = 140869*X + 245,36	0,9952	y = 63370.7*X + 76,18	0,9957
Propilparabeno	y = 30695,7*X + 8,18	0,9968	y = 31139,2*X - 55,95	0,9986	y = 5842,8*X - 19,83	0,9924
Sulfametoxazol	y = 110132*X + 110,59	0,9973	y = 97512,1*X + 49,09	0,9984	y = 42627*X + 49,56	0,9956
Tiabendazol	y = 254108*X + 187,28	0,9974	y = 258450*X + 18,43	0,9980	y = 79075,6*X + 91,72	0,9968
Triclosan	y = 2409,23*X - 6,24	0,9894	y = 3406,62*X + 95,14	0,9834	y = 1089,89*X - 27,78	0,9810
Triclocarban	y = 244052*X + 61,52	0,9987	y = 317262*X + 438,42	0,9984	y = 82230,7*X + 43,93	0,9973
Trimetoprima	y = 167197*X + 60,99	0,9959	y = 244620*X + 171,18	0,9979	y = 45667,7*X + 132,217	0,9956
Ibuprofeno-D_3	y = 28143,8*X - 57,07	0,9986	y = 21569,9*X + 45,07	0,9982	y = 42919,3*X - 1306,11	0,9908
Cafeína-D_9	y = 453375*X + 105,21	0,9980	y = 445685*X + 438,14	0,9977	y = 3571030*X - 15911,2	0,9908
Sulfametoxazol-D_4	y = 130908*X + 334,80	0,9977	y = 124589*X + 56,82	0,9987	y = 263850*X - 2032,91	0,9925

*n. a. = não aplicado

Portanto, pode-se concluir a partir do modelo de regressão que o método é linear na faixa de concentração estudada, visto que apresentou valores de coeficientes de correlação linear superiores a 0,99 para as curvas analíticas da maioria dos PPCPs. Somente o triclosan apresentou r > 0,98 em ambas as curvas. Desta forma, este parâmetro está de acordo com as orientações do INMETRO (2018) e SANTE (2019).

5.6.3. Exatidão e Precisão

Na **Tabela 11** são apresentados os resultados das médias percentuais de recuperação e RSD obtidos para avaliação da exatidão e precisão em termos de repetibilidade e precisão intermediária do método de SPE para as amostras de água de superfície. A maioria dos guias de validação recomendam valores de recuperação na faixa de 70 a 120% com RSD de ± 20%, entretanto, para métodos multirresíduo, recuperações menores que 70% (> 30%) são considerados satisfatórios, desde que apresentem RSD < 20% (INMETRO, 2018; SANTE, 2019).

Dos 31 analitos avaliados na etapa de validação, 27 apresentaram valores de recuperação na faixa de 70 a 120% com RSD < 10%, enquanto que 4 tiveram recuperação superior a 50% e RDS < 7%. Logo, devido à baixa dispersão dos resultados o método foi considerado exato e preciso para todos os analitos em estudo, podendo ser aplicado em amostras ambientais.

Semelhante a este estudo, (CARMONA *et al.*, 2017) obtiveram recuperações na faixa de 49 a 118% com RSD < 25% para 17 dos analitos estudados, em condições de extração similar, enquanto que (SHARMA *et al.*, 2019) obtiveram recuperações na faixa de 41,9 (triclocarban) a 95,5 %.

O acetaminofeno (log Kow 0,46) teve recuperação menor que 70% possivelmente devido à sua polaridade ser semelhante à do adsorvente utilizado na SPE (Strata-X). A forte interação desses fez com que o metanol não fosse capaz de promover a necessária eluição do analito.

Por outro lado, a azitromicina (log Kow 4,02), o cetoconazol (log Kow 4,34) e o triclocarban (log Kow 4,9), apresentam características apolares (log Kow > 4,0). Considerando que o adsorvente Strata-X é recomendado para compostos com polaridade media a alta, é possível que esses analitos tenham apresentado uma baixa interação com o adsorvente, levando a uma retenção deficiente dos analitos.

Tabela 11: Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método por SPE para amostras de água de superfície em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3).

Analitos	Níveis de fortificação - Repetibilidade						Níveis de fortificação - Precisão intermediária					
	LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ		LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ	
	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)
Acetaminofeno	**58,2**	7,0	**50,5**	3,4	**52,4**	0,3	**58,9**	1,4	**45,5**	4,4	**53,1**	3,2
Ácido acetilsalicílico	90,1	5,1	81,3	3,8	98,3	5,1	91,7	2,6	88,3	7,2	98,7	2,8
Aciclovir	100,8	5,5	83,6	4,8	88,9	1,7	98,8	4,6	89,2	3,2	89,2	4,9
Albendazol	90,1	0,1	84,5	0,1	90,2	1,0	90,9	3,5	89,8	0,0	91,6	2,2
Azitromicina	**47,9**	4,9	**51,5**	0,1	**56,0**	0,7	**48,5**	2,4	**50,7**	1,2	**56,4**	3,5
Benzilparabeno	95,2	4,5	88,4	4,0	87,9	2,2	96,5	6,7	87,0	2,4	87,1	3,0
Bisfenol A	106,1	5,1	84,8	2,1	88,5	0,7	100,9	6,9	94,9	2,9	89,3	4,5
Butilparabeno	103,4	1,2	89,9	4,3	95,0	0,0	104,9	7,4	90,8	3,5	92,8	4,4
Cafeina	108,3	1,3	106,1	5,3	101,4	1,9	111,6	3,3	107,2	5,8	103,3	5,9
Carbamazepina	112,2	6,3	97,9	3,6	98,2	0,5	112,7	0,6	97,5	1,3	98,3	2,4
Cetoconazol	**62,2**	2,7	**56,6**	5,1	70,2	4,7	62,1	4,6	**58,4**	4,1	**61,9**	4,1
Diclofenaco sódico	104,1	0,9	95,3	3,4	100,8	3,2	107,4	4,5	97,9	1,6	100,2	1,0
Enalapril - maleato	110,9	0,8	102,9	6,7	102,2	2,4	103,4	1,7	101,6	0,6	101,5	4,4
Eritromicina	103,9	0,1	86,7	4,4	97,3	2,9	106,8	3,5	95,2	1,4	98,2	5,1
Etilparabeno	95,2	5,0	82,3	2,0	89,7	1,1	92,3	3,3	85,9	0,4	81,5	4,3
Furosemida	104,5	2,4	89,0	2,4	94,3	4,5	101,2	1,5	92,1	3,6	98,5	4,1
Glibenclamida	107,9	4,2	90,5	4,4	97,1	1,6	107,5	3,2	97,4	1,7	96,8	2,7
Ibuprofeno	104,4	0,7	95,2	5,8	94,9	5,2	106,2	0,7	96,3	2,2	94,5	4,9
Isobutilparabeno	100,5	5,4	84,9	4,9	93,6	0,7	100,2	5,6	87,2	4,4	93,6	2,4
Lidocaína	104,2	4,6	94,8	4,7	96,9	4,0	100,1	2,5	95,4	1,1	95,3	2,9
Mebendazol	113,9	2,5	94,2	1,4	99,5	4,8	114,2	6,9	95,2	3,1	105,6	5,4
Metilparabeno	113,8	3,3	87,1	6,3	99,2	0,7	114,3	5,3	101,9	3,8	99,9	0,7

Tabela 11 (continuação): Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método por SPE para amostras de água de superfície em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3).

Analitos	Níveis de fortificação - Repetibilidade						Níveis de fortificação - Precisão intermediária					
	LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ		LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ	
	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)
Nifedipina	95,2	9,7	68,0	2,16	61,6	6,9	94,2	5,8	66,6	7,2	58,6	1,8
Nimesulida	105,4	3,5	93,7	0,26	96,3	1,1	103,8	2,3	96,7	6,6	96,9	2,9
Propanolol	103,3	5,1	97,7	1,47	102,2	3,2	100,9	7,0	98,6	5,3	101,9	0,9
Propilparabeno	102,0	3,6	84,1	4,81	90,3	1,2	99,3	4,8	89,2	0,7	84,9	1,8
Sulfametoxazol	97,9	4,2	99,6	4,48	96,7	1,4	96,3	7,8	100,8	1,2	97,4	1,8
Tiabendazol	107,7	5,6	98,3	4,79	100,5	1,7	103,3	3,9	102,2	3,8	101,9	2,4
Triclosan	101,4	9,5	97,6	5,36	90,9	2,9	102,3	5,6	100,9	6,1	91,2	1,6
Triclocarban	**53,9**	3,2	**56,8**	4,22	**64,0**	1,7	**55,5**	4,6	**60,9**	8,0	**62,4**	4,4
Trimetoprima	103,4	9,9	96,8	3,60	101,4	3,2	103,0	1,3	97,9	0,8	101,5	1,9
Ibuprofeno-D_3	99,8	2,6	92,4	1,36	95,6	4,4	99,4	2,6	96,1	3,8	94,4	2,4
Cafeina-D_9	114,0	2,5	101,3	4,17	99,9	1,9	109,9	6,1	101,1	1,6	101,4	3,0
Sulfametoxazol-D_4	99,9	2,9	97,4	0,13	101,8	2,2	102,2	3,1	95,4	2,5	97,7	2,8

Na **Tabela 12** são apresentados os resultados das médias percentuais de recuperação e RSD obtidos para avaliação da exatidão e precisão em termos de repetibilidade e precisão intermediária para o método QuEChERS. Pode-se observar que dos 32 analitos avaliados na validação do método, 28 analitos apresentaram recuperação na faixa de 70 a 120% com RSD < 10 %, enquanto que o ácido salicílico, avobenzona e tiabendazol tiveram recuperação superior a 50 % com RSD < 7% em todos os níveis de fortificação. O cetoconazol apresentou recuperação inferior a 70% somente no nível do LOQ.

O método QuEChERS proposto foi considerado exato e preciso uma vez que se obteve baixa variabilidade dos resultados e recuperações dentro da faixa estipulada (50 - 120%). A avobenzona, o tiabendazol e o cetoconazol recuperaram abaixo de 70% possivelmente devido a retenção destes na matriz ou no sorvente utilizado durante a etapa de limpeza. Já o ácido salicílico, possui alta solubilidade em água, podendo ter ficado dissolvido na fase aquosa durante o preparo de amostra (PUBCHEM, 2019).

Estudos de métodos para extração de PPCPs de amostras de sedimentos foram realizados também por CARMONA *et al.* (2017), os quais obtiveram recuperações na faixa de 46% (azitromicina) a 95% (ibuprofeno) com RSD < 20%, utilizando o método QuEChERS, ressaltando que o ácido salicílico recuperou 47 ± 7%. Já ČELIĆ *et al.* (2019) obtiveram recuperações entre 16% (sulfametoxazol) e 99% (ácido salicílico) quando realizou a extração por líquido pressurizado, sendo que o tiabendazol recuperou 32 ± 11%.

O preparo de amostras similares aos sedimentos foi avaliado por CERQUEIRA *et al.* (2018), empregando a técnica de MSPD, obtendo-se recuperações de 68 e 120% para o ácido salicílico e de 48 a 95% com RSD de ± 9% para tiabendazol, em amostras de lodo.

Tabela 12: Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método QuEChERS para amostras de sedimento em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3)

Analito	Níveis de fortificação - Repetibilidade						Níveis de fortificação - Precisão intermediária					
	LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ		LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ	
	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)
Acetaminofeno	96,6	0,6	78,8	1,6	94,2	1,4	95,2	1,1	74,8	4,4	93,2	6,4
Ácido acetilsalicílico	99,4	3,1	97,3	4,2	94,9	3,6	97,0	1,9	103,5	1,3	95,4	3,0
Ácido salicílico	77,1	2,5	56,4	4,1	54,2	3,6	70,5	1,9	59,3	2,1	54,3	3,5
Aciclovir	108,2	3,0	91,8	1,0	96,4	0,8	103,9	6,7	96,1	1,2	98,8	2,4
Albendazol	96,7	2,3	65,5	5,4	69,1	5,1	97,9	3,2	90,0	0,4	97,7	2,3
Avobenzona	74,3	2,2	54,4	2,3	46,2	0,9	64,1	4,7	48,3	3,3	43,6	4,4
Benzilparabeno	110,7	4,4	91,8	3,0	94,9	2,4	110,9	1,1	99,4	4,9	100,0	3,5
Bisfenol A	102,0	7,3	94,6	4,0	96,3	4,9	104,2	2,6	94,8	1,4	98,5	1,5
Benzofenona-3	80,8	5,9	98,3	1,6	88,1	0,7	83,8	6,6	105,5	1,7	77,0	8,2
Butilparabeno	104,3	3,0	96,7	1,0	94,5	1,7	104,0	5,1	98,6	5,3	98,4	4,7
Cafeina	85,1	4,2	88,9	5,1	75,7	1,1	93,5	2,4	87,5	2,6	89,7	1,1
Carbamazepina	110,9	4,5	96,9	5,0	90,3	3,9	107,8	4,4	111,5	10,8	116,3	4,3
Cetoconazol	52,0	6,8	64,4	5,3	86,2	4,0	57,7	3,4	70,5	4,6	83,1	5,0
Diclofenaco sódico	109,2	3,8	91,2	1,1	96,6	3,7	106,3	6,9	99,6	1,4	100,0	3,2
Enalapril - maleato	101,5	2,0	76,2	1,7	81,3	3,3	102,9	7,6	105,7	3,8	111,6	2,3
Etilparabeno	104,8	4,4	93,9	2,0	90,1	3,2	108,3	3,1	101,4	2,7	93,9	3,6
Furosemida	99,3	0,9	79,7	3,5	81,3	2,0	83,1	6,9	72,5	4,2	86,4	3,3
Glibenclamida	112,8	5,3	96,3	2,4	89,6	2,5	105,9	4,6	91,1	3,0	84,1	3,4
Ibuprofeno	100,5	6,8	91,7	2,4	93,5	3,0	99,7	2,0	95,0	3,9	95,9	2,7
Isobutilparabeno	107,0	2,2	89,3	2,0	96,9	1,7	109,3	2,7	93,0	3,8	97,8	2,1
Lidocaína	96,1	2,7	94,1	1,9	93,2	1,9	96,8	8,2	94,4	1,6	97,4	3,2
Mebendazol	99,8	2,0	74,2	1,7	74,3	4,4	105,8	10,3	120,0	1,7	107,9	0,8
Metilparabeno	109,8	2,6	99,9	1,2	93,6	3,3	103,1	4,6	96,5	2,6	94,3	0,8

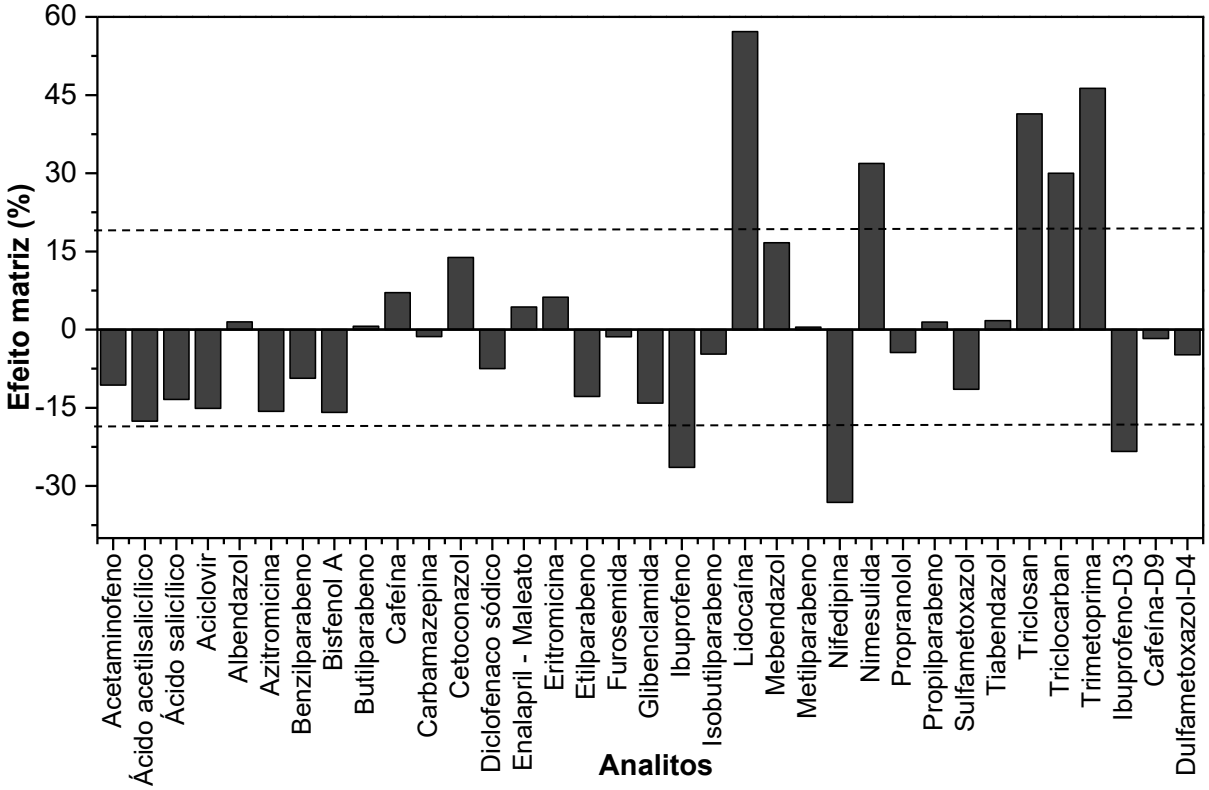
Tabela 12 (continuação): Recuperação (%) e RSD (%) obtidos para avaliação da exatidão (n = 3) e precisão do método QuEChERS para amostras de sedimento em termos de repetibilidade (n = 3) e precisão intermediária (n = 3).

Analitos	Níveis de fortificação - Repetibilidade						Níveis de fortificação - Precisão intermediária					
	LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ		LOQ		5 x LOQ		10 x LOQ	
	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)	R (%)	RSD (%)
Nifedipina	112,4	1,2	95,6	3,3	96,4	3,6	96,6	6,6	100,5	5,3	98,2	1,5
Nimesulida	104,5	2,1	93,6	3,4	98,8	5,8	100,7	4,6	97,3	2,1	99,2	2,4
Propanolol	105,8	4,4	98,5	1,6	107,7	1,9	103,5	1,8	96,3	4,7	103,0	2,8
Propilparabeno	97,0	3,6	102,9	2,0	91,7	0,0	94,1	2,5	104,4	7,2	96,0	2,3
Sulfametoxazol	100,4	4,5	82,3	7,2	90,1	4,2	98,5	5,2	107,7	2,5	112,6	1,6
Tiabendazol	54,6	3,3	47,9	3,3	72,0	3,3	53,3	1,3	50,5	4,0	63,2	5,3
Triclosan	84,9	0,6	102,3	1,7	89,4	4,3	83,0	8,9	96,7	4,4	87,0	1,8
Triclocarban	101,5	0,6	107,3	1,9	106,9	4,4	107,9	2,3	106,6	5,0	110,5	1,7
Trimetoprima	89,0	7,6	65,7	4,3	69,1	3,3	85,2	6,1	76,7	6,1	83,1	1,7
Ibuprofeno-D_3	98,7	2,5	92,7	3,4	89,9	2,7	98,4	5,8	86,8	5,6	71,7	2,0
Cafeina-D_9	81,1	6,8	56,4	2,8	57,3	1,8	82,5	5,9	54,2	2,9	50,9	1,6
Sulfametoxazol-D_4	98,5	4,3	74,1	2,7	78,3	3,7	99,5	1,9	61,7	4,8	64,1	3,8

5.6.4. Efeito Matriz

Os dados referentes ao EM para o método por SPE são apresentados no gráfico da **Figura 16**. Pode-se observar que os valores percentuais variaram de -33% para nifedipina a 57% para lidocaína, indicando que o método possui influência da matriz para alguns analitos. Portanto, para os compostos que apresentaram EM maior que 20%, para se ter uma quantificação mais correta, é recomendável a utilização de padronização externa por superposição na matriz.

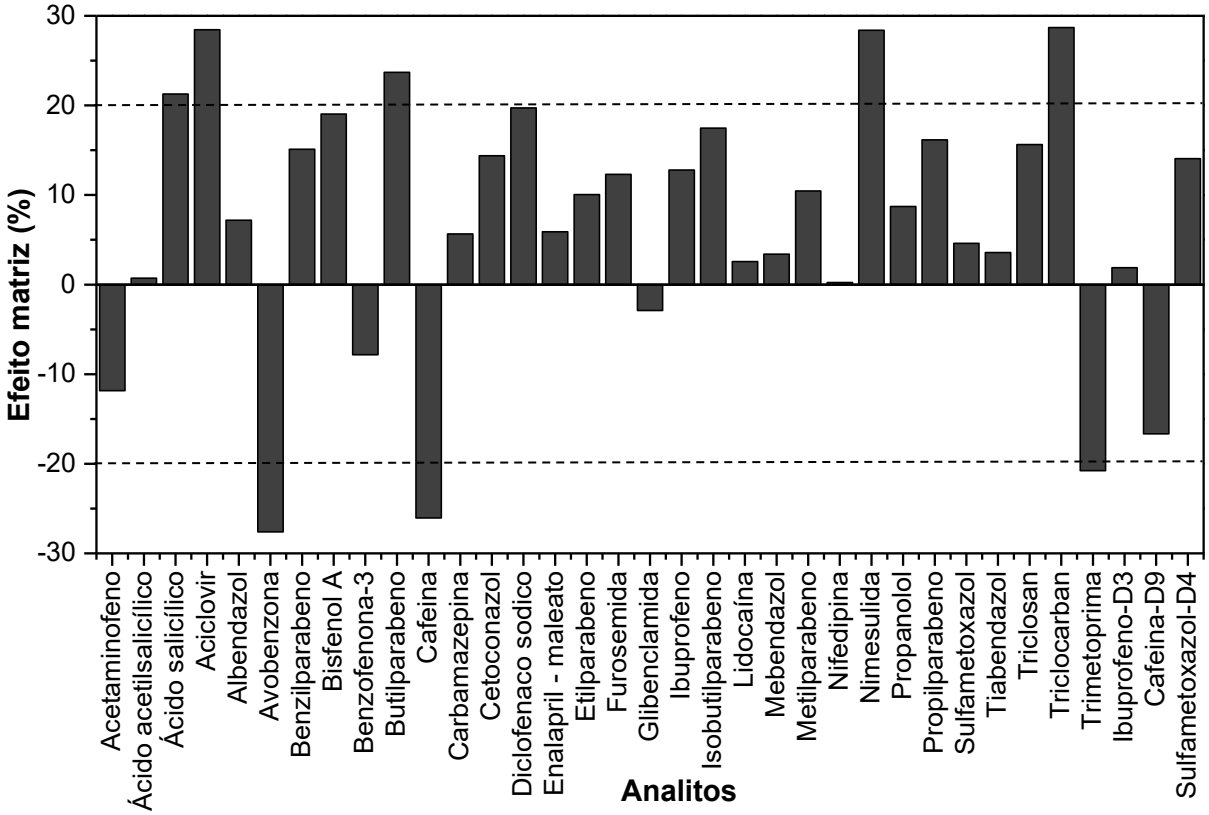
Figura 16: Efeito matriz obtido para os analito utilizando a SPE no preparo de amostras de água de superfície e determinação por LC-MS/MS



Fonte: Autoria própria

Na **Figura 17** são apresentados os resultados de efeito matriz obtidos para o método QuEChERS, os quais foram calculados utilizando os coeficientes angulares das curvas por padronização externa no solvente e por superposição na matriz. Observa-se efeito matriz médio (EM > ± 20%) para os analitos ácido salicílico, aciclovir, avobenzona, butilparabeno, cafeína, nimesulida, triclocarban e trimetoprima. Portanto, a quantificação destes PPCPs pelo método QuEChERS proposto deve ser realizada pela padronização externa por superposição na matriz.

Figura 17: Efeito matriz obtido para os analito utilizando o método QuEChERS no preparo de amostras de sedimentos e determinação por LC-MS/MS.



Fonte: Autoria própria

Estudos de efeito matriz foram realizados também por CARMONA *et al.* (2017), ao utilizar o método QuEChERS para extração de PPCPs de amostras de sedimento, sendo obtido EM na ordem de 45% para o ácido salicílico, -30% para o propranolol, -25% para ibuprofeno e propilparabeno e -20% para sulfametoxazol, etil e metilparabeno. Os demais analitos em comum apresentaram valores de EM semelhantes ao encontrado neste trabalho.

5.7. Verificação da ocorrência de PPCPs em águas e sedimentos de estuários de São Luís, Maranhão

Os métodos propostos foram aplicados em amostras de águas e sedimentos dos Rios Anil e Bacanga, em São Luís - MA, coletadas em dezembro de 2018 e julho de 2019 para avaliar a ocorrência dos analitos nas duas estações do ano (seca e chuvosa), em área protegida da capital maranhense.

5.7.1. Classificação do tipo e classe das águas

Na **Tabela 13** são apresentadas as classificações (tipo e classe) das águas, feitas de acordo com a Resolução Conama 357/2005, a qual utiliza a salinidade como parâmetro para definir o tipo de água (doce, salobra ou salgada) e seus principais usos para determinar a classe (1 a 4).

Tabela 13: Classificação do tipo e classe de águas de cada ponto amostral coletado

Ponto de amostragem	Localização	Salinidade (PSU)	Tipo de água	Classe
P01	**Rio Anil**	**2,07**	**Salobra**	**2**
P02	Rio Anil	3,46	Salobra	2
P03	Rio Anil	11,97	Salobra	2
P04	Rio Anil	17,9	Salobra	2
P05	Rio Anil	15,92	Salobra	2
P06	**Rio Anil**	**0,14**	**Doce**	**2**
P07	Rio Anil	23,42	Salobra	2
P08	Rio Bacanga	23,21	Salobra	2
P09	Rio Bacanga	19,65	Salobra	2
P10	**Rio Bacanga**	**2,7**	**Salobra**	**2**
P11	Rio Bacanga	1,47	Salobra	2
P12	Rio Bacanga	0,67	Salobra	2
P13	Rio Bacanga	0,31	Doce	2
P14	Reservatório Rio da Prata	0,18	Doce	2

Os pontos localizados no Rio Anil apresentam características salobras com aumento da salinidade à medida que se aproxima do mar. Entretanto, na Tabela 13, pode-se perceber que o ponto 06 foi caracterizado como água doce. Este, assim como os pontos 01 e 02 estão localizados próximo aos emissários de ETE, sofrendo influência do descarte de efluente tratado. Já os pontos do Rio Bacanga, a maioria apresentou menor salinidade, ressaltando os pontos 13 e 14, os quais estão localizados na Área de Preservação Ambiental do Parque Estadual do Bacanga, sendo este último um dos pontos de captação de água para abastecimento público.

5.7.2. Parâmetros físico-químicos indicativos de qualidade das águas

Os valores dos parâmetros físico-químicos das amostras de água são apresentados na **Tabela 14**. Os valores de pH variaram de 5,3 a 7,7. O pH de rios de água doce da classe 2 devem estar entre 6,0 e 9,0 segundo a CONAMA 357/2005, enquanto que para águas salobras, pH de 6,5 a 8,5.

Tabela 14: Resultados dos parâmetros físico-químicos para as amostras de água coletadas em dezembro/2018 e julho/2019

Ponto amostral	Parâmetros coleta dezembro/2018 (estação seca)						Parâmetros coleta julho/2019 (estação chuvosa)						
	pH	S (PSU)	TDS (ppm)	C (µS/cm)	T (ºC)	Σ PPCPs (ng L^{-1})	pH	S (PSU)	TDS (g/L)	C (µS/cm)	T (ºC)	Turb. (NTU)	Σ PPCPs (ng L^{-1})
P01	**7,0**	**2,1**	**1974,0**	**4277,0**	**29,4**	**13900,5 ± 868,8**	**7,6**	**9,2**	**977,0**	**1580,0**	**29,4**	**15,8**	**605,6 ± 42,4**
P02	**7,1**	**3,5**	**3195,0**	**6864,0**	**28,9**	9354,8 ± 145,2	**7,6**	**12,8**	**1320,0**	**2130,0**	**29,3**	**10,5**	**403,2 ± 16,0**
P03	7,2	12,0	10,1	21,6	28,8	1990,3 ± 80,2	7,6	16,8	17,0	27,4	29,4	7,6	182,8 ± 24,8
P04	7,5	17,9	14,6	31,2	28,8	373,6 ± 31,1	7,7	19,4	19,1	31,3	29,9	4,2	257,6 ± 20,0
P05	7,3	15,9	13,1	28,0	28,7	912,4 ± 40,7	7,6	16,3	16,5	26,7	29,1	14,3	2808,8 ± 150,4
P06	**6,3**	**0,1**	**151,0**	**328,0**	**29,6**	**13881,2 ± 662,3**	**7,1**	**0,3**	**41,0**	**64,0**	**29,2**	**42,5**	**4466,0 ±301,2**
P07	7,7	23,4	18,6	39,6	28,5	69,5 ± 6,3	7,7	19,2	18,9	31,0	30,1	9,6	6,8 ± 0,4
P08	7,6	22,8	18,1	38,7	28,6	102,5 ± 24,3	7,6	18,0	18,1	29,2	29,8	36,2	70,4 ± 7,6
P09	7,4	19,7	15,8	33,8	28,6	96,6 ± 25,9	7,6	17,1	17,3	27,7	29,4	14,4	8,8 ± 0,4
P10	7,3	2,7	2508,0	4609,0	28,7	2728,8 ± 232,5	7,7	2,3	1280,0	2060,0	28,0	17,6	2967,6 ± 86,4
P11	7,0	1,5	1430,0	3151,0	29,2	588,0 ± 25,1	7,6	1,1	1060,0	1720,0	29,5	21,8	374,8 ± 38,0
P12	**5,5**	**0,7**	**680,0**	**1465,0**	**29,1**	**2917,2 ± 248,4**	**6,4**	**1,7**	**214,0**	**334,0**	**28,2**	**18,2**	**9385,2 ± 861,6**
P13	5,3	0,3	324,0	689,0	28,4	0,0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
P14	5,5	0,2	**189,0**	**354,0**	29,3	40,5 ± 11,7	5,9	0,1	**4,0**	**6,0**	29,9	2,1	67,6 ± 6,0

* S = Salinidade; TDS = sólidos totais dissolvidos; C = condutividade; T = Temperatura; Turb. = turbidez; n. a. = não aplicado

Portanto, em relação ao pH, com exceção dos pontos amostrais 12 a 14, os demais apresentaram valores de acordo com os estabelecidos por tal Resolução. Os pontos amostrais 12, 13 e 14 apresentaram valores de pH ácidos devido à proximidade com as nascentes dos rios, assim como menor interferência humana.

As salinidades das águas estudadas variaram de 0,1 a 23,4 PSU para os pontos do Rio anil (pontos 01 a 07) e de 0,1 a 22,8 PSU para os pontos amostrais do Rio Bacanga (pontos 08 a 14). As salinidades das amostras podem influenciar na extração dos analitos uma vez que uma maior quantidade de íons dissolvidos nas águas provoca diminuição da solubilização destes na matriz.

A quantidade de sólidos totais dissolvidos (TDS) variou de 10,1 a 3195,0 ppm para os pontos localizados no Rio Anil e de 4,0 a 2508,0 para o Rio Bacanga. Os pontos amostrais P1, P2, P11 e P12 apresentaram valores de TDS relativamente altos nas duas campanhas de amostragem, acima do estabelecido pela Resolução CONAMA 357/2005 para rios de classe 2. Esta resolução estabelece o valor de 500 ppm de TDS, tanto para águas doce quanto salobra (CONAMA, 2005).

A condutividade elétrica variou de 21,6 a 6864,0 e 6,0 a 4609,0 µS/cm para o rio Anil e Bacanga, respectivamente. As temperaturas das águas variaram de 28,0 a 30,1 ºC, valores de acordo com o estabelecido pela Resolução CONAMA 375.

De forma geral, em todos os parâmetros medidos, observou-se a influência do descarte de esgoto tratado pelas ETE nos pontos amostrais 01, 02, 06 e 10, pois os valores de TDS e condutividade elétrica foram elevados, enquanto que a salinidade foi reduzida. Ressaltando-se que para os pontos que tiveram maior quantidade de TDS, encontrou-se maior concentração de PPCPs, com exceção dos pontos 13 e 14, os quais estão localizados em áreas pouco urbanizada.

5.7.3. Caracterização das amostras de sedimentos

Os resultados de granulometria, matéria orgânica e carbono orgânico total das amostras de sedimentos coletados em dezembro de 2018 e julho de 2019 são apresentados na **Tabela 15**. O teor de finos nas amostras variou de 7,7% a 95,1% para a primeira campanha amostral e de 7,6% a 98,1% para a segunda. Pode-se perceber que a maioria das amostras são constituídas em maior porcentagem por finos, o que indica que há grande probabilidade de encontrar compostos orgânicos lipofílicos adsorvidos devido à grande área superficial (OH *et al.*, 2016).

Tabela 15: Resultados de caracterização das amostras de sedimentos coletados em dezembro de 2018 e julho de 2019 (granulometria, teor de matéria orgânica e teor de carbono orgânico total)

Ponto amostral	Coleta dezembro/2018				Coleta julho/2019			
	Areia (%)	Finos (%)	MOT (%)	COT (%)	Areia (%)	Finos (%)	MOT (%)	COT (%)
P01	35,6	64,5	0,8	0,2	0,3	99,7	9,0	1,5
P02	31,1	67,8	4,4	1,2	24,5	75,5	3,6	0,7
P03	23,0	76,9	4,8	0,8	0,9	99,1	5,1	1,6
P04	61,1	38,1	0,5	0,1	11,5	88,3	3,3	1,0
P05	88,4	9,2	1,3	0,3	2,7	97,3	8,8	1,5
P06	55,6	42,7	5,0	1,4	41,1	58,9	0,5	1,6
P07	41,3	58,7	1,0	0,2	16,5	83,3	2,0	1,3
P08	14,5	85,4	3,4	1,1	26,1	73,2	1,3	0,5
P09	4,8	95,1	3,6	0,6	1,4	98,6	3,0	1,0
P10	76,8	22,2	2,6	1,3	74,1	21,7	2,4	1,7
P11	92,0	7,7	1,3	0,4	89,4	10,2	3,6	0,1
P12	48,6	47,0	11,5	2,9	-	-	-	-
P13	4,2	95,0	10,3	0,5	-	-	-	-
P14	88,1	6,1	0,9	0,2	74,5	25,5	1,6	0,3

O teor de matéria orgânica variou de 0,5 a 11,5 % na primeira amostragem e de 1,1 a 9,0 % na segunda. A matéria orgânica presente em solos e sedimentos, é oriunda de resíduos animais e vegetais em diversas etapas de decomposição, fragmentos de carvão e outros compostos orgânicos naturalmente existentes. Assim como o teor de COT, uma maior quantidade de matéria orgânica nas amostras também aumenta a probabilidade de encontrar compostos orgânicos adsorvidos nos sedimentos (OH *et al.*, 2016; DÍAZ-CRUZ *et al.*, 2019).

As teores de TOC nos sedimentos coletados nos rios Anil e Bacanga variaram de 0,1% (P4) a 2,9% (P12) para amostras coletadas durante a estação seca e de 0,1% (P1) a 1,7% (P3 e P10) na estação chuvosa. Não foram detectadas correlações significativas ($p > 0,05$) entre as quantidades de TOC e as concentrações de PPCPs. Embora o TOC desempenhe um papel importante na previsão da capacidade de absorção de contaminantes orgânicos nas camadas de sedimentos, uma série de parâmetros ambientais (hidrodinâmica local, pH, atividade biológica e salinidade), normalmente observados em ambientes estuarinos, subvertem frequentemente as tendências de sorção esperadas (CASTRO, 2019).

5.7.4. Determinação das concentrações de PPCPS

Os métodos por SPE e QuEChERS propostos foram aplicados em amostras de águas e sedimentos, de rios de São Luís, MA, respectivamente, a fim de verificar a ocorrência de 31 PPCPs na fase aquosa e 32 nos sedimentos. A quantificação foi realizada por padronização externa por superposição de matrizes, com 5 níveis de concentração, para compensar o efeito matriz.

Padrões de recuperação deuterados foram adicionados nas amostras para avaliar a eficiência de extração durante o preparo destas, obtendo-se recuperações de 51,6 - 62,9 % para cafeína-D_9, de 92,3 - 105,2 % para ibuprofeno-D_3 e de 50,7 - 66,2 % para sulfametoxazol-D_4, de acordo com o esperado para os métodos.

Na **Tabela 16 e Tabela 17** são apresentados os PPCPs encontrados nas amostras de água, com suas respectivas concentrações e distribuição ao longo dos pontos amostrais. Entre os PPCPs encontrados, a cafeína foi quantificada com maiores frequência e concentração nas duas amostragens, seguido pelos fármacos acetaminofeno (paracetamol), ibuprofeno, carbamazepina e sulfametoxazol. Ressalta-se que na segunda coleta o conservante metilparabeno apresentou alta frequência de detecção.

A cafeína foi quantificada em faixa de concentração de 40,5 ± 11,7 ng L^{-1} (P14) a 13.798,2 ± 662,1 ng L^{-1} (P6) na primeira amostragem, enquanto que de 6,8 ± 0,4 ng L^{-1} (P7) a 7.940,4 ± 793,2 ng L^{-1} (P12) na segunda amostragem. Este composto é um alcaloide polar muito consumido no mundo e vêm sendo detectado em matrizes ambientais de vários países, sendo utilizada como marcador de contaminação antropogênica. Assim como neste estudo, SOUSA *et al.* (2018) quantificaram este analito em águas da cidade de São Paulo, em faixas de 3.051 a 2.4961 ng L^{-1}. Já PEREIRA *et al.* (2016) encontraram de 84,4 a 511,3 ng L^{-1} em Santos, SP.

Ao realizar avaliação ecotoxicológica da cafeína, AGUIRRE-MARTINEZ *et al*. (2015) mostraram que 21 dias de exposição do molusco *Corbicula Fluminea* em concentrações de 0,1 a 15 µg L^{-1} causaram alterações nas respostas bioquímicas e peroxidação lipídica no organismo. Além disso, em concentrações de 50 µg L^{-1}, foram observados danos no DNA e genotoxicidade no molusco. Portanto, as concentrações de cafeína encontradas neste estudo (de até 13,8 µg L^{-1}) podem causar danos aos organismos marinhos expostos.

Tabela 16: PPCPs encontrados em águas de superfície de São Luís, MA, Brasil, coletadas em dezembro de 2018 e suas respectivas concentrações médias (ng L^{-1}) ± desvio padrão (ng L^{-1})

Analitos	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	P12	P13	P14
Acetaminofeno	1694,9 ± 168,6	455,3 ± 22,8	N. D.	N. D.	< 200,0	1444,5 ± 119,8	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	571,8 ± 30,4	N. D.	N. D.
Albendazol	22,1 ± 1,0	20,3 ± 2,2	13,5 ± 2,2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	7,6 ± 0,8	N. D.	10,2 ± 2,0	N. D.	N. D.
Cafeina	11641,9 ± 658,9	8337,3 ± 101,7	1645,6 ± 44,8	216,2 ± 5,8	673,3 ± 31,3	13798,2 ± 662,1	69,5 ± 6,3	102,5 ± 24,3	96,6 ± 25,9	2682,9 ± 230,6	568,3 ± 22,9	2208,1 ± 199,6	N.D.	40,5 ± 11,7
Carbamazepina	69,4 ± 1,4	82,6 ± 1,3	41,6 ± 6,6	24,2 ± 0,4	27,3 ± 2,9	83,0 ± 0,2	N. D.	< 12,0	N. D.	45,9 ± 1,9	19,7 ± 2,2	24,6 ± 11	N. D.	N. D.
Diclofenaco	104,8 ± 7,2	< 100,0	< 100,0	N. D.	< 100,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Ibuprofeno	254,4 ± 15,2	319,5 ± 10,2	229,2 ± 23,4	132,9 ± 24,9	187,6 ± 6,1	< 100,0	N. D.	N. D.	N. D.	< 100,0	N. D.	112,7 ± 17,4	N. D.	N. D.
Lidocaína	N. D.	24,2 ± 2,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Mebendazol	4,09 ±0,1	4,9 ± 0,1	18,0 ± 0,3	N. D.	N. D.	< 4,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Sulfametoxazol	69,0 ± 8,2	118,7 ± 6,3	60,4 ± 3,2	23,5 ± 0,8	24,1 ± 4,3	< 20,0	N. D.	N. D.	N. D.	26,0 ± 2,3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
ΣPPCPs (ng L^{-1})	**13905,3 ± 868,9**	**9396,2 ± 148,2**	**2012,7 ± 81,1**	**396,8 ± 31,9**	**912,3 ± 44,7**	**15329,8 ± 783,4**	**69,5 ± 6,3**	**102,5 ± 24,3**	**96,5 ± 25,9**	**2762,4 ± 235,7**	**588,0 ± 25,1**	**2927,4 ± 250,4**	**0,00**	**40,5 ± 11,7**

*N. D. = não detectado.

Tabela 17: PPCPs encontrados em águas de superfície de São Luís, MA, Brasil, coletadas em julho de 2019 e suas respectivas concentrações (ng L^{-1}) ± desvio padrão (ng L^{-1})

Analitos	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	P12	P14
Acetaminofeno	N. D.	N. D.	N. D.	< 200,0	516,0 ± 20,0	1716,0 ± 8,0	N. D.	< 200,0	< 200,0	N. D.	< 200,0	674,8 ± 16,8	N. D.
Albendazol	4,0 ± 0,4	< 4,0	< 4,0	N. D.	N. D.	4,0 ± 0,4	N. D.	N. D.	< 4,0	< 4,0	< 4,0	N. D.	N. D.
Cafeína	29,2 ± 3,6	44,8 ± 2,0	79,2 ± 15,6	197,2 ± 12,3	2198,4 ± 128,4	2019,2 ± 229,6	6,8 ± 0,4	26,4 ± 2,8	N. D.	2298,8 ± 64,8	364,0 ± 37,6	7940,4 ± 793,2	30,4 ± 0,4
Carbamazepina	68,4 ± 1,6	46,8 ± 2,4	14,4 ± 0,8	N. D.	6,8 ± 0,4	40,4 ± 0,4	N. D.	N. D.	8,8 ± 0,4	8,4 ± 0,4	10,8 ± 0,4	19,2 ± 2,8	N. D.
Diclofenaco	< 100,0	< 100,0	< 100,0	N. D.	< 100,0	328,0 ± 8,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	463,2 ± 30,4	N. D.
Etilparabeno	N. D.	N. D.	< 52,0	< 52,0	N. D.	N. D.	< 52,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Furosemida	N. D.	N. D.	N. D.	< 52,0	N. D.	111,6 ± 20,4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Ibuprofeno	186,8 ± 8,0	142,0 ± 2,4	< 100,0	N. D.	< 100,0	246,8 ± 34,4	N. D.	N. D.	N. D.	< 100,0	N. D.	212,0 ± 12,4	N. D.
Lidocaína	41,2 ± 0,0	28,0 ± 1,2	18,0 ± 0,4	< 20,0	<20,0	N. D.	N. D.	N. D.	< 20,0	N. D.	< 20,0	N. D.	N. D.
Mebendazol	< 4,0	< 4,0	N. D.	N. D.	N. D.	< 4,0	N. D.	N. D.	< 4,0	N. D.	N. D.	< 4,0	N. D.
Metilparabeno	156,4 ± 20,0	< 20,0	57,2 ± 5,2	60,4 ± 6,8	< 20,0	< 20,0	< 20,0	44,0 ± 4,8	N. D.	660,4 ± 21,2	< 20	54,0 ± 4,8	37,2 ± 5,6
Sulfametoxazol	119,6 ± 8,8	87,2 ± 5,6	32,8 ± 3,6	N. D.	N. D.	< 20,0	N. D.	N. D.	< 20,0	N. D.	N. D.	21,6 ± 1,2	N. D.
Total	**605 ± 42,4**	**403,2 ± 16,0**	**182,8 ± 14,8**	**257,6 ± 20,0**	**2808,8 ± 150,4**	**4466,0 ± 301,2**	**6,8 ± 0,4**	**70,4 ± 7,6**	**8,8 ± 0,4**	**2967,6 ± 86,4**	**374,8 ± 38,0**	**9385,2 ± 861,6**	**67,6 ± 6,0**

*N. D. = não detectado

O acetaminofeno, quantificado entre 455,3 ± 22,3 e 1.694,9 ± 168,6 ng L^{-1}, em dezembro de 2018 e de 516,0 ± 20,0 a 1716,0 ± 8,0 em julho de 2019, é um dos fármacos analgésicos mais consumidos pela população brasileira e apresenta alguns efeitos adversos já comprovados à biota aquática (SAIDE *et al.*, 2019). PEREIRA *et al.* (2016) quantificaram este analito em faixa de concentração de 17,4 a 29,1 ng L^{-1} em Santos, enquanto que ČELIĆ *et al.* (2019), 2,9 a 135,0 ng L^{-1} na Espanha e POMPEI *et al.* (2019), de 10,0 a 1300 ng L^{-1} em São Carlos, SP.

O ibuprofeno, assim como o diclofenaco, é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides que apresenta efeitos neurotóxicos e imunossupressor à biota aquática, além da redução da locomotividade de peixes em níveis de concentração de 50 µg L^{-1} (XIA *et al.*, 2017; MATHIAS *et al.*, 2018). Este composto foi quantificado nas concentrações de 112,7 ± 17,4 a 319,5 ± 10,2 ng L^{-1} nas amostras de água. No Brasil, em estudo semelhante PEREIRA *et al.* (2016) encontrou de 1553,3 a 2094,4 ng L^{-1}, enquanto SOUSA *et al.* (2018), de 58,3 a 373,0 ng L^{-1} em São Paulo e ČELIĆ *et al.* (2019), de 6,7 a 45,3 ng L^{-1} na Espanha.

A carbamazepina foi detectada em 71% dos pontos amostrais em faixa de concentração de 8,4 a 83,0 ng L^{-1}. Em estudos de ocorrência de PPCPs em águas de superfície, SHARMA *et al*. (2019) encontrou de 0,1 a 16,1 ng L^{-1} deste analito na India, ČELIĆ *et al.* (2019), quantificou de 23,5 a 112,3 ng L^{-1} na Espanha, MATONGO *et al.* (2015), de 320 ± 32,5 na Africa do Sul e SOUSA *et al.* (2018), de 80,9 a 659,0 ng L^{-1}. Este composto apresenta efeitos neurotóxicos ao organismo modelo zebra fish (*Danio rerio*) segundo ZHANG e ZHAO (2018), além de provocar alterações fisiológicas e bioquímicas em *Daphnia magna* em concentrações de 5 a 100 µg L^{-1} (NKOOM *et al.*, 2019).

O sulfametoxazol foi quantificado na faixa de 60,4 a 118,7 ng L^{-1} neste estudo. Este mesmo analito foi encontrado por LI *et al. (*2019) em concentrações de até 195,0 ng L^{-1} na China, e ČELIĆ *et al.* (2019), de 3,5 a 99,0 ng L^{-1} na Espanha. O diclofenaco foi detectado em 4 pontos amostrais, entretanto apresentou concentração acima do LOQ_m somente no ponto 01, na concentração de 104,8 ± 7,2 ng L^{-1} na primeira amostragem, enquanto que de 328,0 a 463,2 ng L^{-1} na segunda. Este composto foi relatado por SOUSA *et al.* (2018) na faixa de 110,0 a 364 ng L^{-1} e por ČELIĆ *et al.* (2019), de 23,5 a 319,0 ng L^{-1}.

Portanto, os PPCPs e as concentração encontrados neste estudo são semelhantes ao que vêm sendo detectado em diferentes cidades e países (Tabela 1) e podem causar danos à saúde da biota aquática exposta, conforme pode ser observado na **Tabela 18** para o acetaminofeno, a cafeína, a carbamazepina e o ibuprofeno.

Tabela 18: Efeitos obtidos por meio de bioensaios em água para, nos mesmos níveis de concentração encontrados neste estudo.

Analitos	Efeitos reportados	Grupo de organismos	Concentração ($\mu g\ L^{-1}$)	Referência
Acetami-nofeno	Alterações em transcrição gênica		0,1 - 100,0	(BEBIANNO *et al.*, 2017)
	Regulação da acetilcolinesterase	Moluscos	0,5	(GIMÉNEZ e NUNES, 2019)
	Peroxidação lipídica		0,25 - 2,5	(NUNES *et al.*, 2017)
Cafeina	Peroxidação lipídica Alterações bioquímicas	Moluscos	0,1 - 15,0	(AGUIRRE-MARTÍNEZ *et al.*, 2017)
	Peroxidação lipídica Alterações metabólicas Redução da reserva energética Stress oxidativo	Moluscos	0,5 - 18,0	(CRUZ *et al.*, 2016)
Carbama-zepina	Redução da atividade do Citocromo P450	Moluscos	0,03 - 0,3	(ALMEIDA *et al.*, 2015)
Ibuprofeno	Peroxidação lipídica Alterações de respostas bioquímicas	Moluscos	0,1 - 1,0	(AGUIRRE-MARTÍNEZ, 2015)

Na **Tabela 19** e **Tabela 20** são apresentados os resultados obtidos para as amostras de sedimentos extraídos empregando o método QuEChERS proposto. Pode-se perceber que entre os PPCPs com características lipofílicas (log K_{ow} > 3,5), o triclocarban foi quantificado com maiores frequência e concentração, seguido pelo filtro solar benzofenona-3 e pelos fármacos mebendazol e cetoconazol. A avobenzona foi detectada em alguns pontos, mas devido ter sido detectada também no branco do procedimento, esta foi desconsiderada durante a quantificação.

Tabela 19: PPCPs encontrados em amostras de sedimentos de São Luís, MA, Brasil, coletados em dezembro de 2018 e suas concentrações (ng g^{-1}) ± desvio padrão (ng g^{-1})

Analitos	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	P12	P13	P14
Albendazol	< 1,0	< 1,0	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	< 1,0	4,8 ± 0,3	< 1,0	ND	ND	< 1,0	ND	1,3 ± 0,3	ND	ND
Avobenzona	N. D.	N. D.	N. D.	< 13,0	< 13,0	N. D.	N. D.	< 13,0	<13,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Benzofenona-3	< 3,0	16,5 ± 0,5	< 3,0	< 3,0	< 3,0	< 3,0	14,8 ± 0,9	< 3,0	4,6 ± 0,3	N. D.	< 3,0	4,7 ± 0,4	N. D.	< 3,0
Cafeína	5,8 ± 1,2	7,1 ± 0,5	N. D.	N. D.	20,1 ± 1,4	7,8 ± 0,4	6,6 ± 0,6	N. D.	11,9 ± 1,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Cetoconazol	< 5,0	25,5 ± 2,9	11,5 ± 1,8	N. D.	< 5,0	N. D.	7,4 ± 0,9	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Enalapril	N. D.	N. D.	1,4 ± 0,2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Mebendazol	N. D.	< 1,0	1,3 ± 0,4	N. D.	3,3 ± 0,2	3,6 ± 0,1	2,9 ± 0,4	N. D.	< 1,0	< 1,0	N. D.	< 1,0	< 1,0	N. D.
Metilparabeno	N. D.	6,2 ± 1,8	13,8 ± 2,0	N. D.	8,9 ± 1,7	6,4 ± 1,1	11,2 ± 2,3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	< 5,0	N. D.
Nimesulida	N. D.	N. D.	< 3,0	N. D.	< 3,0	N. D.	< 3,0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Propranolol	N. D.	N. D.	2,2 ± 0,2	N. D.	2,4 ± 1,6	N. D.	2,0 ± 0,1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Triclosan	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	134,1 ± 13,1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Triclocarban	26,6 ± 3,4	56,8 ± 6,1	38,3 ± 1,1	1,4 ± 0,2	12,0 ± 1,2	1318,3 ± 44,0	8,5 ± 1,5	< 1,0	< 1,0	13,5 ± 1,8	3,0 ± 0,6	45,7 ± 5,6	N. D.	N. D.
Total	**32, 5 ± 4,6**	**112,1 ± 11,9**	**74,2 ± 7,0**	**28,4 ± 2,6**	**54,1 ± 6,5**	**1488,2 ± 60,2**	**53,5 ± 6,6**	**8,8 ± 2,5**	**17,7 ± 1,8**	**13,5 ± 1,8**	**3,0 ± 0,6**	**55,3 ± 7,0**	**< 5,0**	**< 3,0**

*N. D. = não detectado.

Tabela 20: PPCPs encontrados em amostras de sedimentos de São Luís, MA, Brasil, coletados em julho de 2019 e suas concentrações (ng g^{-1}) ± desvio padrão (ng g^{-1})

Analitos	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	P14
Albendazol	2,4 ± 0,4	1,6 ± 0	4,7 ± 0,4	N. D	N. D.	12,5 ± 1,9	N. D.	N. D.	N. D.	4,7 ± 0,1	N. D.	N. D.
Avobenzona	N. D	N. D.	N. D	N. D.	N. D.	50,6 ± 4,4	N. D	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Cetoconazol	< 5,0	N. D.	16,7 ± 2,9	N. D	N. D.	276,9 ± 27,4	< 5,0	< 5,0	< 5,0	15,8 ± 2,9	N. D	N. D.
Mebendazol	< 1,0	N. D.	1,3 ± 0,3	N. D.	N. D.	1,3 ± 0,2	< 1,0	< 1,0	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,5
Nifedipina	74,7 ± 2,5	N. D.	105,4 ± 5,7	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Triclosan	N. D.	N. D.	< 50,0	N. D.	< 50,0	136,5 ± 4,2	N. D.	N. D.	N. D.	< 50,0	N. D.	N. D.
Triclocarban	8,9 ± 1,2	5,8 ± 1,1	21,2 ± 0,3	< 1,0	3,7 ± 1,3	265,0 ± 7,8	< 1,0	N. D.	< 1,0	23,8 ± 1,4	3,9 ± 0,4	N. D.
Total	**86,0 ± 4,1**	**7,4 ± 1,1**	**149,3 ± 9,6**	**< 1,0**	**3,7 ± 1,3**	**742,8 ± 45,9**	**< 5,0**	**< 5,0**	**3,1 ± 0,2**	**47,2 ± 4,7**	**6,7 ± 1,0**	**2,6 ± 0,5**

*N. D. = não detectado

O triclocarban foi detectado em 86% dos pontos amostrais, apresentando concentrações de 1,4 a 1318,3 ng g^{-1}. No Brasil, concentração semelhante foi encontrada por CERQUEIRA *et al.* (2018), de 565,0 a 1604,0 ng g^{-1}, porém em lodo de ETE, e por POMPEI *et al.* (2019) em água de superfície, a 1480,0 ng L^{-1}. Além destes, VIMALKUMAR *et al.* (2018) quantificou este analito em sedimentos na India a 26,3 ng g^{-1}, e em tecido de peixe a 692 ng g^{-1} de massa seca. Enquanto que LI *et al.* (2016) relatou concentração de 1440 ng g^{-1} também em lodo de ETE.

O triclosan é um bactericida utilizado em uma infinidade de produtos de cuidado pessoal no Brasil. Juntamente com o triclocarban, é um dos PCPs mais detectados em matrizes ambientais de vários países. Foi quantificado neste estudo no ponto amostral 6, na concentração de 134,1 ± 13,1 ng g^{-1} na primeira amostragem e de 135,6 ng g^{-1} na segunda. CARMONA *et al.* (2014) encontrou concentrações deste mesmo analito superiores a 200 ng g^{-1} na Espanha, enquanto que LI *et al.* (2016), aproximadamente 500 ng g^{-1}, na China. E SOUSA *et al.* (2018) relataram concentrações de 5,6 a 903,0 ng g^{-1} em São Paulo, Brasil.

O triclosan e o triclocarban, podem trazer danos à saúde de animais aquáticos e mesmo aos seres humanos, por exemplo, problemas no sistema imunológico e endócrino, além de propiciar a resistência bacteriana (HAN *et al.*, 2016) e redução do tempo de vida de microcrustáceos em níveis de concentração de 1 a 100 µg L^{-1} (XU *et al.*, 2015). Portanto, as concentrações de triclocarban encontradas neste estudo (de até 1,3 µg g^{-1}) podem causar danos à saúde de animais aquáticos.

Devido a esses potenciais efeitos adversos, o triclosan e triclocarban foram proibidos pela Agência Americana de medicamentos e alimentos (FDA, do inglês US *Food and Drug Administration*) para uso em sabonetes antibacterianos (FDA, 2016). Entretanto, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permite uma concentração de até 0,3% de triclosan em produtos de cuidado pessoal como conservante (ANVISA, 2012b). Já a concentração máxima para o triclocarban é de 1,5% em produtos destinados a serem enxaguados (ANVISA, 2012a).

A benzofenona-3, quantificada na amostragem de dezembro de 2018 de 4,6 a 16,5 ng g^{-1}, é um dos filtros solares mais detectados em matrizes ambientais e que segundo KIM *et al.* (2014) provoca alterações hormonais e redução da reprodução em peixes em concentrações de 26 a 90 µg L^{-1}. HE *et al.* (2019) relatou

concentrações de 6,9 a 10,8 ng g^{-1} deste analito em sedimentos da China, enquanto MITCHELMORE *et al.* (2019), encontrou de 0,1 a 4,5 ng g^{-1} nos EUA.

A benzofenona-3 (oxibenzona) por ser considerada uma substância nociva a recifes de corais e por poder provocar problemas hormonais e danos às células foi recentemente proibida para uso em protetores solares comercializados no Hawaí (GABBARD, 2018), assim como em reservas marinhas no México. No Brasil, no estado do Rio de Janeiro, o projeto de Lei 1129/2019, proíbe a produção, importação e a comercialização de filtros solares e outros produtos cosméticos e de higiene pessoal que contenham na fórmula as substâncias oxibenzona (benzofenona-3) e octinoxato (MINC, 2019). Entretanto nos demais estado brasileiro, a concentração de até 10% deste composto é permitido em protetores solares (ANVISA, 2016).

O metilparabeno é um conservante utilizado em produtos de cuidado pessoal, além de fármacos e alimentos. Este é comumente detectado em matrizes ambientais, sendo quantificado neste trabalho em faixa de concentração de 6,2 a 13,8 ng g^{-1}. CARMONA *et al.* (2014) encontrou de 41 a 476 ng g^{-1} deste composto em sedimentos da Espanha, enquanto que MARTÍN *et al.* (2017) de 0,86 a 15,9 ng g^{-1}. No Brasil, POMPEI *et al.* (2019) relatou concentrações de até 1992,39 µg L^{-1} em amostras de água do reservatório Lobo, em São Paulo.

O albendazol e o mebendazol foram quantificados em concentrações de 1,3 a 12,5 e de 1,3 a 3,6 ng g^{-1}, respectivamente. Estes são anti-helmínticos bastante utilizados pela população brasileira e foram quantificados por CERQUEIRA *et al.* (2018) em níveis de 6,45 a 15,0 e 50,8 a 76,3 ng g^{-1} em lodo de ETE.

Na **Tabela 21** são apresentados estudos ecotoxicológicos que avaliaram efeitos causados por PPCPs em organismos de solos nos mesmos níveis de concentração encontrados neste estudo para o propranolol, triclosan e triclocarban. Os níveis de propranolol no P2, P4 e P6, durante a estação seca, seriam suficientes para induzir desequilíbrios na biota estuarina. O triclosan foi encontrado no P6 (estações seca e chuvosa) em níveis acima dos limiares relatados para indução de efeitos em minhocas. Além disso, foram relatadas inibições da respiração microbiana do solo em concentrações muito próximas às encontradas para o triclocarban.

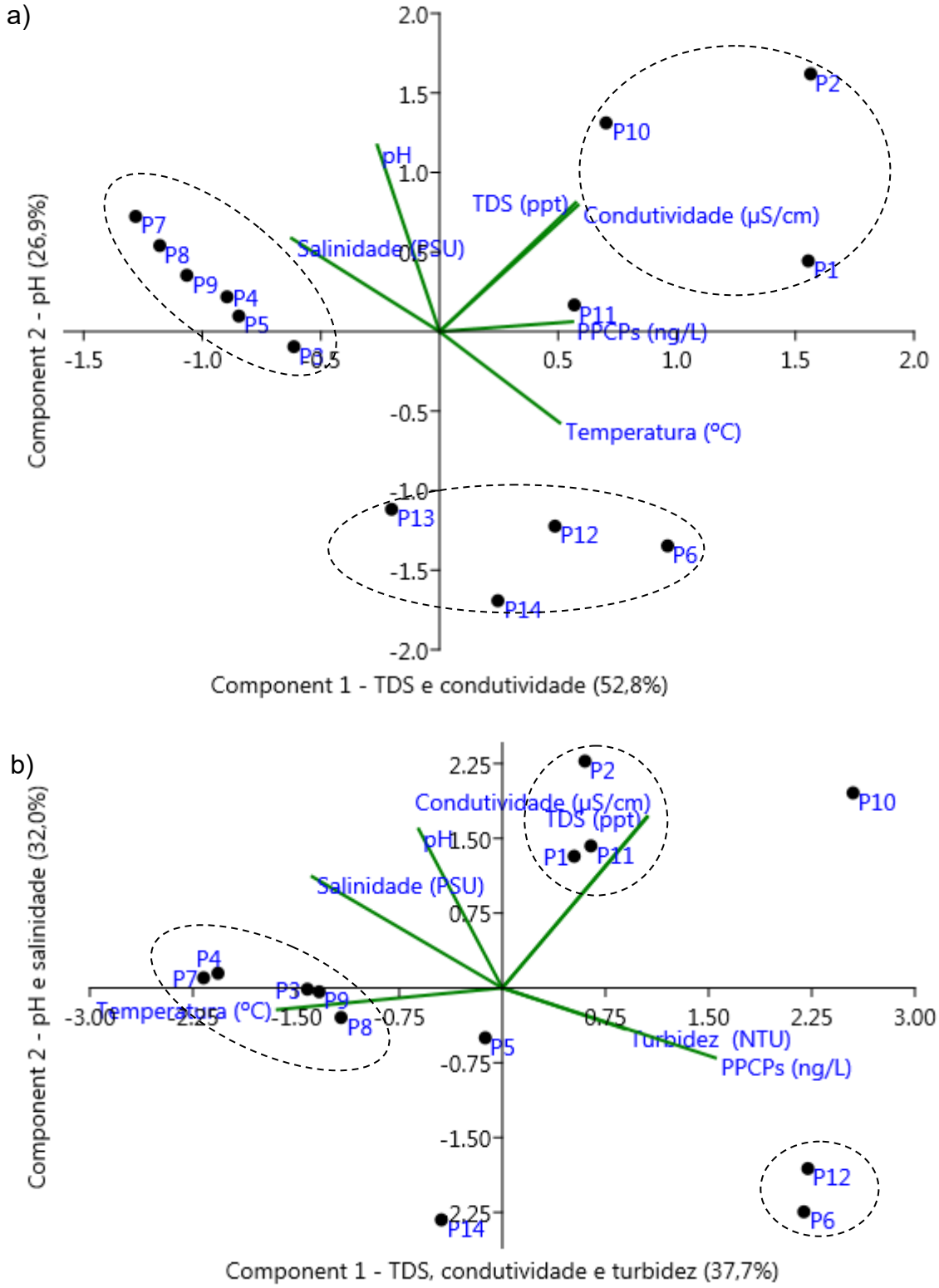
Tabela 21: Efeitos obtidos por meio de bioensaios em solos, nos mesmos níveis de concentração encontrados neste estudo para o propranolol, triclosan e triclocarban.

Analitos	Efeitos reportados	Grupo de organismo	Concentração (ng g^{-1})	Referência
Propranolol	Aumento do conteúdo lipídico	Poliquetas	5×10^{-5} - 0,5	(MARANHO *et al.*, 2015)
	Alterações de respostas bioquímicas		5×10^{-5} - 0,05	
Triclosan	Redução da estabilidade da membrana lisossomal	Moluscos	8×10^{-5} - 0,5	(PUSCEDDU *et al.*, 2019)
	Alteração do desenvolvimento embriolarval	Minhocas	0,075	
	Redução da atividade fosfatase do solo	--	0,1 - 50,0	(LIU *et al.*, 2009)
Triclocarban	Inibição da respiração microbial do solo	--	0,2 - 1,0	(ZHANG *et al.*, 2019)

5.7.5. Análise de componentes principais

Com os valores dos parâmetros físico-químicos das amostras de água e a somatória das concentrações de PPCPs em cada ponto amostral, aplicou-se estatística multivariada (Análise de Componentes Principais - PCA) para avaliar a influência destes parâmetros na quantidade de contaminantes encontrados. Na **Figura 18** são apresentados os gráficos obtidos na PCA referente a primeira (a) e segunda (b) amostragem para amostras de água, nos quais pode ser verificado a separação de grupos amostrais, explicada pela contribuição de cada variável no cálculo das componentes principais.

Figura 18: Gráficos de *scores* e *loadings* para a análise de componentes principais das propriedades físico químicas das amostras de água e a somatória de PPCPs encontrados nas duas amostragens realizadas



Fonte: autoria própria

Na primeira amostragem (**Figura 18 (a)**), as componentes principais (PC) 1 e 2 representaram 78,7% da variância total dos dados, sendo as variáveis que mais contribuíram na PC1 a quantidade de TDS e condutividade elétrica, enquanto que na PC2, somente o pH das amostras. Estas variáveis correspondem àquelas de maior módulo nos respectivos eixos do gráfico. Podendo-se ainda ressaltar que o grupamento dos pontos P1, P2 e P10, os quais apresentaram maiores valores de TDS e condutividade, recebem aporte de esgoto tratado, e apresentaram maiores quantidades de PPCPs.

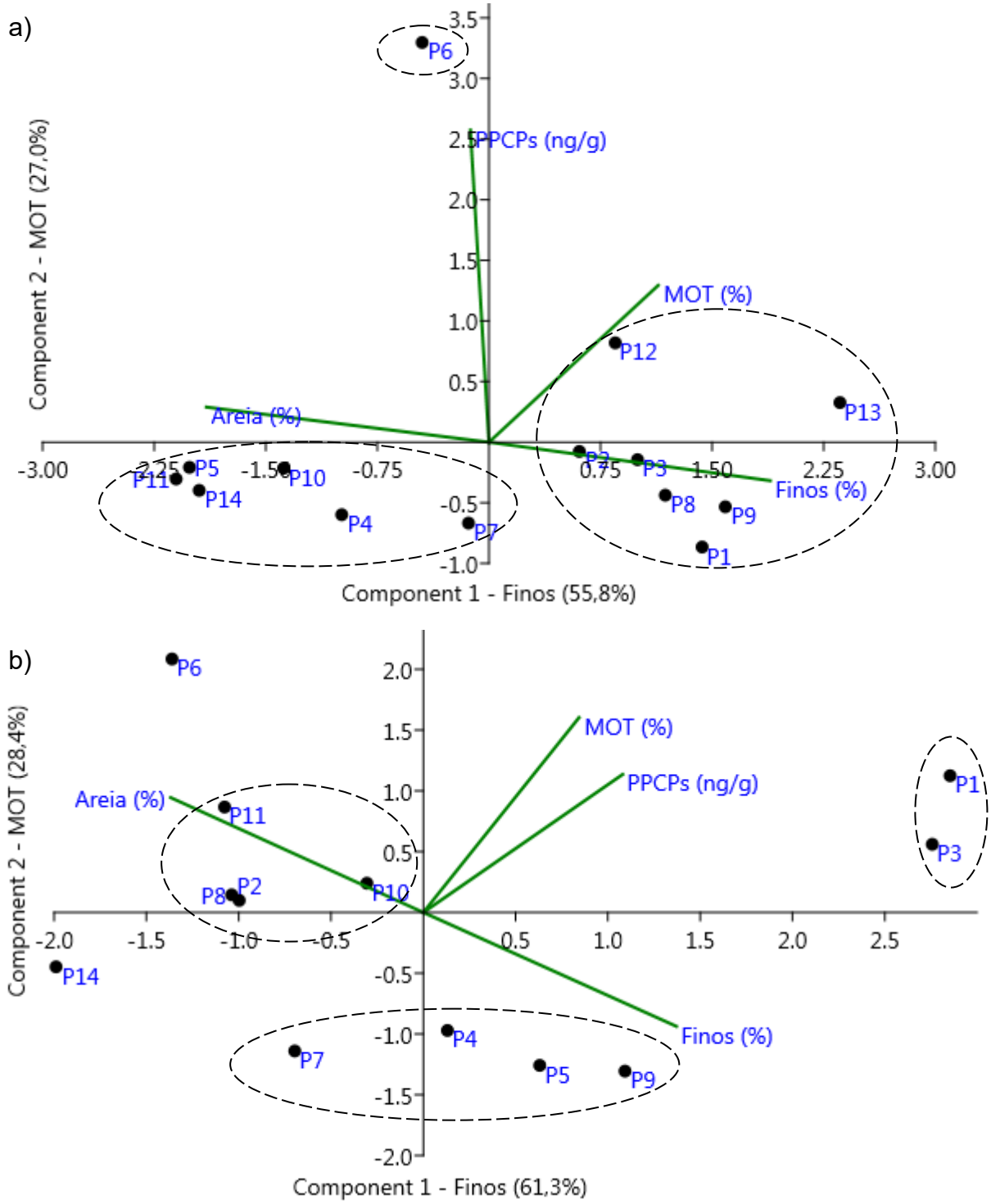
Na segunda amostragem (**Figura 18 (b)**), 70% da variância total dos dados é representada pelas componentes principais 1 e 2. Semelhante a primeira amostragem, a quantidade de TDS e condutividade elétrica, além da turbidez das amostras, foram as variáveis que mais contribuíram para a PC1. Na PC2, o pH das amostras foi a variável que mais influenciou. A somatória de PPCPs na segunda campanha amostral apresentou forte influência da turbidez das amostras.

O estudo realizado por PCA contribuiu com a definição de grupamentos amostrais, caracterizados por suas variáveis físico-químicas, assim como permitiu discriminar as amostras com menor e maior concentrações de PPCPs, causados provavelmente pelo menor e maior aporte de esgoto, respectivamente.

Na **Figura 19**, são apresentados os gráficos de PCA obtidos para a avaliação da influência das características dos sedimentos amostrados (teores de areia, finos, matéria e carbono orgânico) sobre a quantidade total de PPCPs em cada ponto amostral. Pode-se perceber que na primeira amostragem (Figura 19 (a)), as componentes principais PC1 e PC2 representam 82,8% da variância total dos dados, sendo que a variável que mais contribuiu na PC1 foi o teor de finos (%), enquanto que na PC2, o teor de MOT (%).

Na segunda campanha amostral (Figura 19 (b)) as PC1 e PC2 foram responsáveis por 89,7% da variância total dos resultados, destacando-se na PC1 o teor de finos e na PC2 o teor de MOT. A concentração total de PPCPs foi influenciada majoritariamente pelo teor de matéria orgânica quando comparada à primeira amostragem.

Figura 19: Gráficos de *scores* e *loadings* para a PCA realizada com os resultados das caracterizações das amostras de sedimentos e a quantidade total de PPCPs encontrados nas duas amostragens realizadas

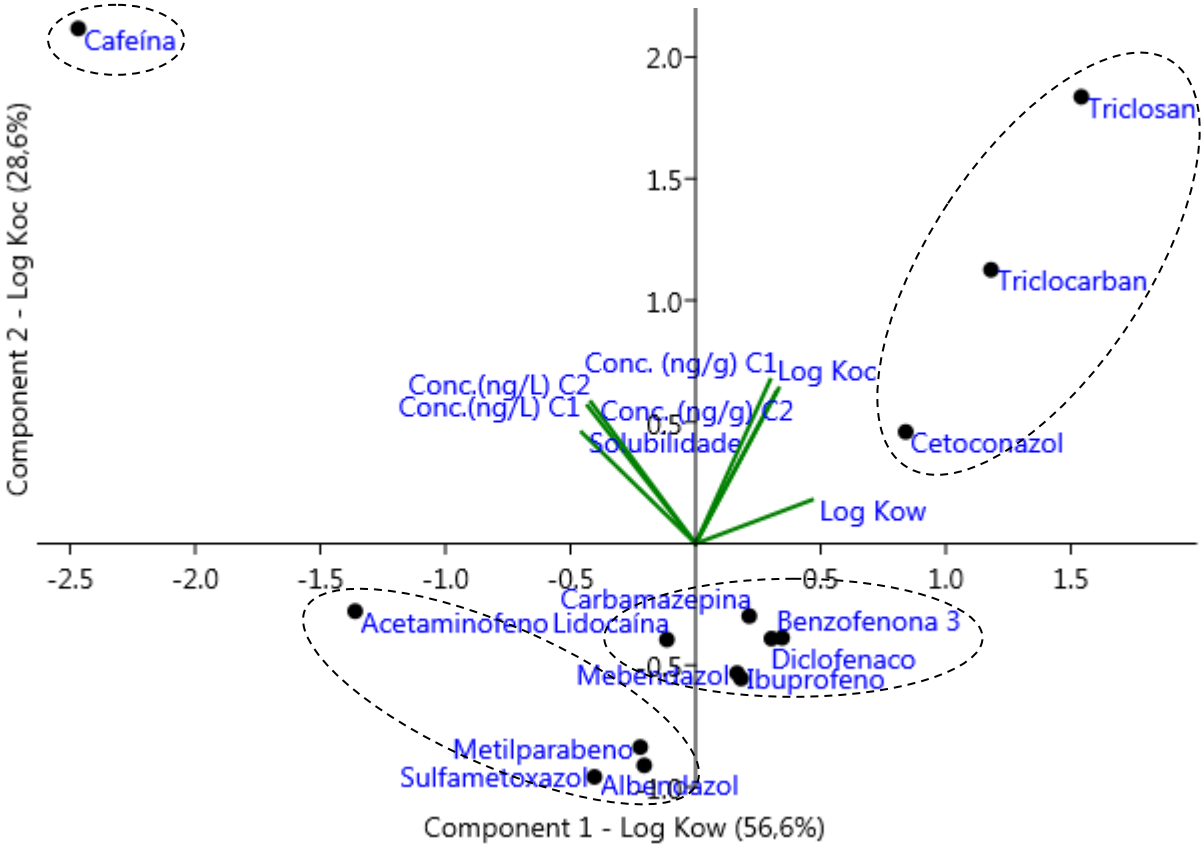


Fonte: Autoria própria

Além do estudo das variáveis físico-químicas das amostras de água e das características dos sedimentos, aplicou-se a PCA para avaliar a influência das

propriedades físico-químicas dos analitos encontrados e suas respectivas concentrações nas fases aquosa e sedimentar nas duas amostragens. Na **Figura 20**, o gráfico de *score* e *loadings* para esta PCA é apresentado.

Figura 20: Gráfico de *scores* e *loadings* para a PCA das propriedades físico-químicas dos analitos encontrados e a concentração média destes nas amostras de água e sedimentos nas duas amostragens realizadas



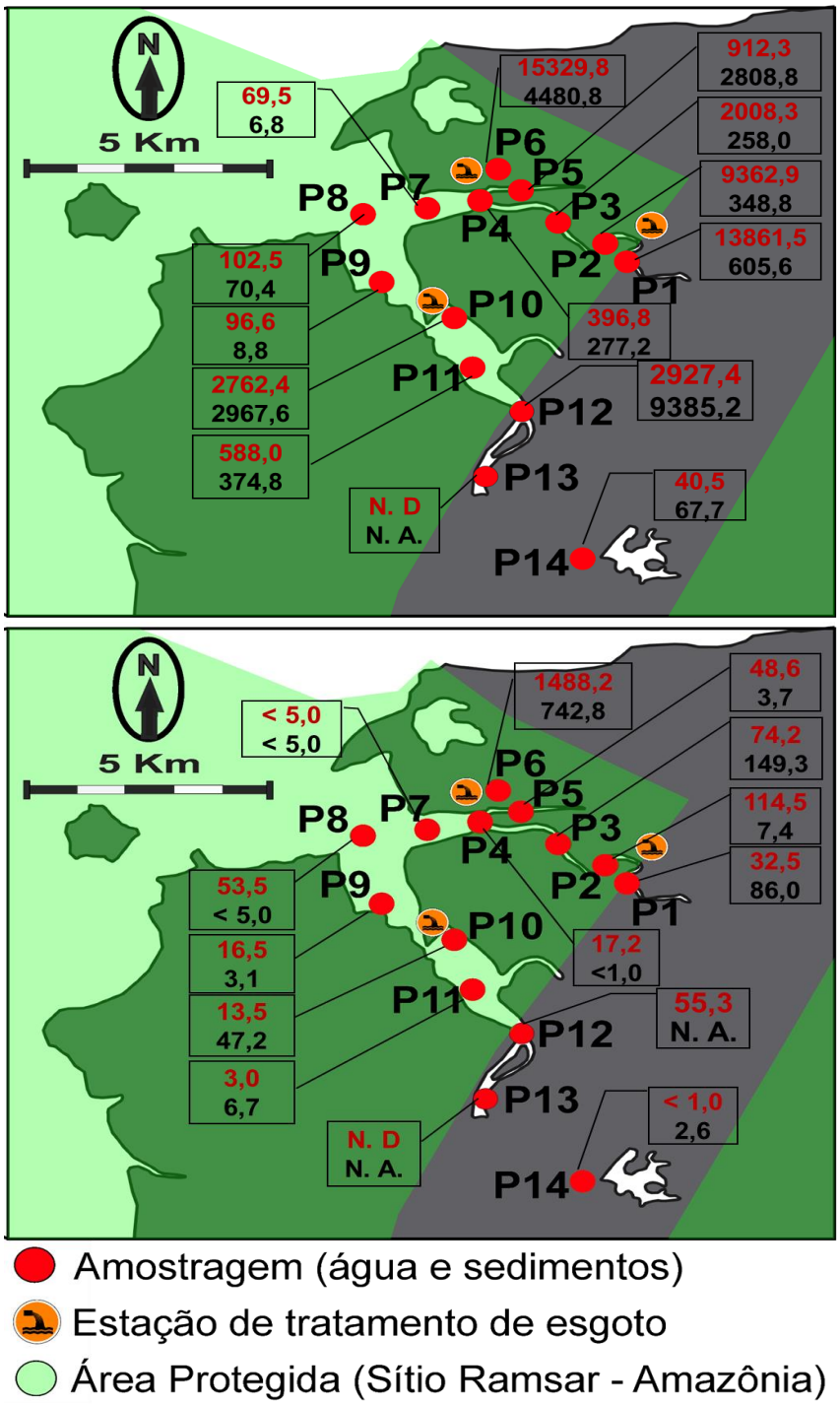
Fonte: Autoria própria

As componentes principais PC1 e PC2 representaram 85,2% da variância total dos dados (**Figura 20**). A variável que mais contribuiu na PC1 foi o Log K_{ow}, enquanto que na PC2, o Log K_{oc} dos analitos. As concentrações médias dos analitos nas amostras aquosas estiveram influenciadas majoritariamente pela solubilidade destes em água e nas amostras de sedimentos, pelo Log K_{oc}. Analitos mais apolares como triclosan, triclocarban e cetoconazol estiveram presentes predominantemente nas amostras de sedimentos, enquanto que os mais polares, como a cafeína foram detectados com maiores frequências e concentrações nas amostras de água.

5.7.6. Variações espaciais e sazonais

Diferentes concentrações e quantidades de PPCPs foram encontrados entre as duas amostragens. Na campanha 1 (estação seca) foram detectados 9 e 12 analitos nas amostras de água e sedimentos, respectivamente, enquanto que na campanha 2 (estação chuvosa), 12 e 7 analitos. De forma geral, a concentração total de PPCPs foi maior na estação seca, conforme pode ser observado na **Figura 21**.

Figura 21: Distribuição espacial da somatória de PPCPs encontrados em cada ponto amostral nas estações seca (vermelho) e chuvosa (preto)



Em relação à distribuição espacial dos PPCPs nos Rios Anil e Bacanga, destaca-se os pontos amostrais P1 e P2, os quais apresentam maior ocupação de suas margens por moradias irregulares (palafitas), assim como degradação, contaminação por resíduos sólidos e assoreamento. Estes pontos, além dos fatores já citados, recebem efluentes tratados da ETE Jaracaty, o que justifica a maior quantidade de resíduos de PPCPs encontrados (SILVA *et al.*, 2014).

Os pontos P3 e P4, apresentam maior proximidade com o mar e estão localizados em área urbanizada da cidade de São Luís, e em diferentes distâncias do emissário da ETE Jaracaty. Estes pontos apresentaram concentrações totais de PPCPs decrescentes à medida que se distanciavam do emissário, mostrando que a principal fonte de contaminação por PPCPs na área de estudo são as ETEs.

Assim como o P1 e P2, nos pontos P5 e P6 também se observou a influência do descarte de esgoto tratado da ETE Vinhais. Constatou-se valores de salinidade e pH nas amostras discrepantes em relação aos demais pontos do rio Anil. Estes pontos à medida que se aproximavam do emissário da ETE apresentavam maiores concentrações totais de PPCPs, com destaque para o ponto 6, o qual apresentou concentrações elevadas nas duas amostragens quando comprado aos demais.

O P7, P8 e P9 são os pontos amostrais com maior vazão, volume de água e proximidade com o mar (Baía de São Marcos). Estas características justificam a maior salinidade e menor quantidade de PPCPs nas amostras, apesar de localizados na área com maior densidade demográfica da capital maranhense.

O P10, P11 e P12, localizados no rio Bacanga, possuem vazão controlada pelas comportas da barragem do Bacanga, tendo menor contato com as águas salinas da Baía de São Marcos e menor quantidade de PPCPs comparados ao Rio Anil. O P10 está localizado próximo ao emissário da ETE Bacanga, o que justifica a maior quantidade de PPCPs, quando comparado aos demais pontos do mesmo rio.

O P13 e P14 estão localizados na Área de Preservação Ambiental do Parque Estadual do Bacanga, sendo o P13 próximo à nascente do Rio Bacanga e com pouca ocupação humana de suas margens. Já o P14, é um dos pontos de captação para distribuição de água potável para a população de São Luís, MA. No P13 nenhum dos analitos foram detectados, enquanto que no P14, somente a cafeína, tanto nas amostras de água quanto nas de sedimentos.

5.7.5. Coeficientes de distribuição sedimento-água

Uma vez presentes em ambientes aquáticos, os contaminantes orgânicos podem particionar em diferentes compartimentos ambientais dependendo da sua solubilidade em água e afinidade com carbono orgânico (DÍAZ-CRUZ *et al.*, 2019). Uma forma de medir esta distribuição de compostos orgânicos entre a fase aquosa e os sedimentos é determinar o coeficiente de distribuição (Kd) destes, o qual é uma razão entre a concentração da substância encontrada no sedimento e a concentração na água. O Kd tem sido usado para compreender o comportamento destes contaminantes no ambiente (NUNES *et al.*, 2019).

Portanto, uma vez que alguns analitos (albendazol, cafeína e mebendazol) foram quantificados tanto nas amostras aquosas como nos sedimentos no ponto P3 na estação seca, foi possível calcular os coeficientes de distribuição sedimento/água destes, conforme apresentado na **Tabela 22.**

Tabela 22: Coeficientes de distribuição sedimento/água para PPCPs detectados na primeira amostragem

Analitos	Coeficiente de distribuição (L Kg^{-1})
Albendazol	0,1111
Cafeína	0,0122
Mebendazol	0,0722

O particionamento destes contaminantes em sedimento e água informa sobre a tendência de estarem dissolvidos na coluna d'água ou permanecerem retidos em sedimentos e sólidos suspensos. Valores de K_d maiores que 1 indicam maior particionamento dos analitos nos sedimentos, em relação à fração dissolvida na água. Enquanto que valores menores que 1 indicam maior particionamento na coluna de água, o que favorece a captura direta de água contaminada pelos organismos aquáticos (NUNES *et al.*, 2019).

Uma maior concentração de CECs nos sedimentos, em relação à fração dissolvida na água, pode levar à transferência de contaminantes através da cadeia alimentar bêntica para organismos de nível mais alto na cadeia trófica. Isso desempenha um papel principal na absorção e acumulação de CECs em organismos aquáticos (DÍAZ-CRUZ *et al.*, 2019).

6. CONCLUSÕES

O método empregando SPE e determinação por LC-MS/MS mostrou-se adequado para a análise de 31 PPCPs dos 37 avaliados. O preparo das amostras de água por SPE foi adequado para a extração e concentração dos analitos, apresentando resultados de recuperação acima de 70% para a maioria deles e baixos coeficientes de variação (RSD < 10%). O método por SPE e LC-MS/MS possibilitou a quantificação dos analitos em faixa de concentração a partir de 4,0 ng L^{-1}, que é de significativa importância quando se trata de amostras ambientais.

Em relação ao método QuEChERS, houve eficiência para a extração de 32 PPCPs de amostras de sedimentos com diferentes teores de matéria orgânica. Apresentou recuperações na faixa de 50 a 120% (RSD < 10%), e possibilitou quantificar analitos em concentrações a partir de 1 ng g^{-1}. Este método possui vantagens como utilização de pouca quantidade de solvente orgânico, é de rápida e fácil execução, além de reprodutível e apresentar boa sensibilidade quando feita a determinação por LC-MS/MS.

A quantificação de PPCPs em amostras de água e sedimentos de São Luís, MA, mostrou a grande contribuição do descarte de esgoto tratado para a contaminação ambiental por CECs, uma vez que as maiores quantidades e concentrações de analitos foram encontrados em pontos amostrais próximo a emissários de ETE.

Na estação seca obtiveram-se maiores quantidades e concentrações de PPCPs em ambas as matrizes estudadas. Na campanha 1 foram detectados 9 analitos nas amostras de água e 12 nas de sedimentos, enquanto que na campanha 2, detectou-se 12 nas amostras aquosas e 7 nos sedimentos. Analitos como cafeína, ibuprofeno, triclosan e triclocarban foram detectados em ambas amostragens.

A partir dos níveis de concentrações de PPCPs encontrados neste estudo é importante ressaltar a preocupação quanto aos efeitos que esses contaminantes podem estar causando aos organismos marinhos e mesmo à saúde humana. Deve-se chamar atenção para a criação de listas de monitoramento de contaminantes emergentes prioritários a fim de preservar a qualidade de vida e do meio ambiente e para que futuramente sejam criadas legislações para monitorá-los ambientalmente.

7. REFERÊNCIAS

AGUIRRE-MARTÍNEZ, G. V.; REINARDY, H. C.; MARTÍN-DÍAZ, M. L.; HENRY, T. B. Response of gene expression in zebrafish exposed to pharmaceutical mixtures: Implications for environmental risk. **Ecotoxicology and environmental safety,** v. 142, p. 471-479, 2017.

AGUIRRE-MARTÍNEZ, G. V. D., A. T. MARTÍN-DÍAZ, M. L. . Yes, caffeine, ibuprofen, carbamazepine, novobiocin and tamoxifen have an effect on Corbicula fluminea (Müller, 1774). **Ecotoxicology and environmental safety,** v. 120, p. 142-154, 2015.

ALMEIDA, Â.; FREITAS, R.; CALISTO, V.; ESTEVES, V. I.; SCHNEIDER, R. J.; SOARES, A. M.; FIGUEIRA, E. Chronic toxicity of the antiepileptic carbamazepine on the clam Ruditapes philippinarum. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology,** v. 172, p. 26-35, 2015. ISSN 1532-0456.

ANASTASSIADES, M.; LEHOTAY, S. J.; ŠTAJNBAHER, D.; SCHENCK, F. J. Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. **Journal of AOAC international,** v. 86, n. 2, p. 412-431, 2003.

ANDRADE-EIROA, A.; CANLE, M.; LEROY-CANCELLIERI, V.; CERDÀ, V. Solid-phase extraction of organic compounds: A critical review (Part I). **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 80, p. 641-654, 2016a.

_____. Solid-phase extraction of organic compounds: a critical review. Part II. **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 80, p. 655-667, 2016b.

ANVISA, B. A. N. D. V. S.-. RDC N° 03, DE 18 DE JANEIRO DE 2012. **Diário Oficial da União**, p. 15, 2012a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_03_2012_.pdf/95b6b4b1-2209-477e-8c8a-d98d19cb18be.

_____. RDC Nº 29, DE 1 DE JUNHO DE 2012. **Diário Oficial da União**, p. 4, 2012b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3285739/RDC_29_2012_.pdf/c74fbb1a-c98b-4899-81ae-7ad9e18d807e.

_____. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 69, DE 23 DE MARÇO DE 2016. **Diário Oficial da União**, p. 57, 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2863150/RDC_69_2016_COMP.pdf/5689ac91-e621-45b7-a122-b3163e4b3cc3.

_____. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7. Acesso em: Fevereiro/2019.

ARCHER, E.; PETRIE, B.; KASPRZYK-HORDERN, B.; WOLFAARDT, G. M. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. **Chemosphere,** v. 174, p. 437-446, 2017.

ARSAND, J. B.; HOFF, R. B.; JANK, L.; DALLEGRAVE, A.; GALEAZZI, C.; BARRETO, F.; PIZZOLATO, T. M. Wide-Scope Determination of Pharmaceuticals and Pesticides in Water Samples: Qualitative and Confirmatory Screening Method Using LC-qTOF-MS. **Water, Air, & Soil Pollution,** v. 229, n. 12, p. 399, 2018.

BAIRD, C. **Química ambiental**. 2ª. Porto Alegre: Bookman, 2002. ISBN 8536300027.

BARRIOS-ESTRADA, C.; DE JESÚS ROSTRO-ALANIS, M.; MUÑOZ-GUTIÉRREZ, B. D.; IQBAL, H. M.; KANNAN, S.; PARRA-SALDIVAR, R. Emergent contaminants: endocrine disruptors and their laccase-assisted degradation–a review. **Science of the Total Environment,** v. 612, p. 1516-1531, 2018.

BEBIANNO, M.; MELLO, A.; SERRANO, M.; FLORES-NUNES, F.; MATTOS, J.; ZACCHI, F.; PIAZZA, C.; SIEBERT, M.; PIAZZA, R.; GOMES, C. Transcriptional and cellular effects of paracetamol in the oyster Crassostrea gigas. **Ecotoxicology and environmental safety,** v. 144, p. 258-267, 2017. ISSN 0147-6513.

BERETTA, M.; BRITTO, V.; TAVARES, T. M.; DA SILVA, S. M. T.; PLETSCH, A. L. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil. **Journal of soils and sediments,** v. 14, n. 7, p. 1278-1286, 2014.

BIEL-MAESO, M.; CORADA-FERNÁNDEZ, C.; LARA-MARTÍN, P. A. Determining the distribution of pharmaceutically active compounds (PhACs) in soils and sediments by pressurized hot water extraction (PHWE). **Chemosphere,** v. 185, p. 1001-1010, 2017.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química nova,** v. 30, n. 3, p. 651, 2007.

BORGES, K.; FIGUEIREDO, E.; QUEIROZ, M. Preparo de amostras para análise de compostos orgânicos. **GEN, editor. Rio de Janeiro: Editora LTC**, 2015.

CALDAS, S. S.; ARIAS, J. L. O.; ROMBALDI, C.; MELLO, L. L.; CERQUEIRA, M. B.; MARTINS, A. F.; PRIMEL, E. G. Occurrence of Pesticides and PPCPs in Surface and Drinking Water in Southern Brazil: Data on 4-Year Monitoring. **Journal of the Brazilian Chemical Society,** v. 30, n. 1, p. 71-80, 2019.

CALDAS, S. S.; BOLZAN, C. M.; GUILHERME, J. R.; SILVEIRA, M. A. K.; ESCARRONE, A. L. V.; PRIMEL, E. G. Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: method development and survey. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 20, n. 8, p. 5855-5863, 2013.

CAMOTTI BASTOS, M.; RHEINHEIMER DOS SANTOS, D.; MONTEIRO DE CASTRO LIMA, J. A.; LE GUET, T.; SANTANNA DOS SANTOS, M. A.; ZANELLA, R.; AUBERTHEAU, E.; MONDAMERT, L.; CANER, L.; LABANOWSKI, J. Presence of anthropogenic markers in water: a case study of the Guaporé River watershed, Brazil. **CLEAN–Soil, Air, Water,** v. 46, n. 3, p. 1700019, 2018.

CARMONA, E.; ANDREU, V.; PICÓ, Y. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water. **Science of the total environment,** v. 484, p. 53-63, 2014.

_____. Multi-residue determination of 47 organic compounds in water, soil, sediment and fish—Turia River as case study. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,** v. 146, p. 117-125, 2017.

CASTRO, Í. B. Improper environmental sampling design bias assessments of coastal contamination. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, p. e00068, 2019. ISSN 2214-1588.

ČELIĆ, M.; GROS, M.; FARRÉ, M.; BARCELÓ, D.; PETROVIĆ, M. Pharmaceuticals as chemical markers of wastewater contamination in the vulnerable area of the Ebro Delta (Spain). **Science of the Total Environment,** v. 652, p. 952-963, 2019.

CERQUEIRA, M. B. C.; GUILHERME, J. R.; CALDAS, S. S.; MARTINS, M. L.; ZANELLA, R.; PRIMEL, E. G. Evaluation of the QuEChERS method for the extraction of pharmaceuticals and personal care products from drinking-water treatment sludge with determination by UPLC-ESI-MS/MS. **Chemosphere,** v. 107, p. 74-82, 2014.

CERQUEIRA, M. B. R.; SOARES, K. L.; CALDAS, S. S.; PRIMEL, E. G. Sample as solid support in MSPD: A new possibility for determination of pharmaceuticals, personal care and degradation products in sewage sludge. **Chemosphere,** v. 211, p. 875-883, 2018.

CETESB, B. C. D. T. D. S. A. D. E. D. S. P.-. Apêndice E - Significado Ambiental e Sanitário das Variáveis de Qualidade das Águas e dos Sedimentos e Metodologias Analíticas e de Amostragem. 2016. Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/aguas-interiores/wp-content/uploads/sites/12/2017/11/Ap%C3%AAndice-E-Significado-Ambiental-e-Sanit%C3%A1rio-das-Vari%C3%A1veis-de-Qualidade-2016.pdf. Acesso em: Fevereiro/2019.

_____. Qualidade das águas interiores no estado de São Paulo 2017. São Paulo, Brasil, 2018. ISSN 0103-4103. Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/aguas-interiores/wp-content/uploads/sites/12/2018/06/Relat%C3%B3rio-de-Qualidade-das-%C3%81guas-Interiores-no-Estado-de-S%C3%A3o-Paulo-2017.pdf. Acesso em: Fevereiro/2019.

CHEMSPIDER, R. S. O. C.-. Search ChemSpider. 2019. Disponível em: http://www.chemspider.com/Default.aspx.

CHEN, G.; DEN BRAVER, M. W.; VAN GESTEL, C. A.; VAN STRAALEN, N. M.; ROELOFS, D. Ecotoxicogenomic assessment of diclofenac toxicity in soil. **Environmental pollution,** v. 199, p. 253-260, 2015.

COMMISSION, E. E. Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de agosto de 2013, que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água. **Jornal Oficial da União Europeia.**, p. 1-17, 2013. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:PT:PDF.

CONAMA, B. C. N. D. M. A.-. Resolução nº. 357, de 17 de março de 2005. **Diário Oficial da União**, 2005.

CONAMA, B. C. N. D. M. A.-. CONAMA Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. **Diário Oficial da União**, 2011.

CRUZ, D.; ALMEIDA, Â.; CALISTO, V.; ESTEVES, V. I.; SCHNEIDER, R. J.; WRONA, F. J.; SOARES, A. M.; FIGUEIRA, E.; FREITAS, R. Caffeine impacts in the clam Ruditapes philippinarum: alterations on energy reserves, metabolic activity and oxidative stress biomarkers. **Chemosphere,** v. 160, p. 95-103, 2016. ISSN 0045-6535.

DÍAZ-CRUZ, M. S.; MOLINS-DELGADO, D.; SERRA-ROIG, M. P.; KALOGIANNI, E.; SKOULIKIDIS, N. T.; BARCELÓ, D. Personal care products reconnaissance in EVROTAS river (Greece): Water-sediment partition and bioaccumulation in fish. **Science of The Total Environment,** v. 651, p. 3079-3089, 2019.

DIMPE, K. M.; NOMNGONGO, P. N. Current sample preparation methodologies for analysis of emerging pollutants in different environmental matrices. **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 82, p. 199-207, 2016.

EBELE, A. J.; ABDALLAH, M. A. E.; HARRAD, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants,** v. 3, n. 1, p. 1-16, 2017.

ESTIL, S.; NELSON, E.; TRASS, M.; MISA, A. Rapid Extraction and Analysis of PPCPs from Sediments by QuEChERS and LC/MS/MS. 2018. Disponível em: https://phenomenex.blog/wp-content/uploads/2018/07/Rapid-Extraction-and-Analysis-of-PPCPs-from-Sediments-by-QuEChERS-and-LC-MS-MS.pdf.

EVGENIDOU, E. N.; KONSTANTINOU, I. K.; LAMBROPOULOU, D. A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review. **Science of the Total Environment,** v. 505, p. 905-926, 2015.

FDA, U. F. D. A.-. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. **Health and Human Services. Final Rule. Federal Register. Document Citation,** v. 81, n. 172, p. 61106 - 61130, 2016.

FONDRIEST ENVIRONMENTAL, I. Conductivity, Salinity and Total Dissolved Solids - Fundamentals of Environmental Measurements., 2014a. Disponível em: https://www.fondriest.com/environmental-measurements/parameters/water-quality/conductivity-salinity-tds. Acesso em: Fevereiro/2019.

FONDRIEST ENVIRONMENTAL, I. Turbidity, Total Suspended Solids and Water Clarity - Fundamentals of Environmental Measurements., 2014. Disponível em: https://www.fondriest.com/environmental-measurements/parameters/water-quality/turbidity-total-suspended-solids-water-clarity/. Acesso em: 24/09/2019.

FONDRIEST ENVIRONMENTAL, I. Water Temperature." Fundamentals of Environmental Measurements. 2014b. Disponível em: https://www.fondriest.com/environmental-measurements/parameters/water-quality/water-temperature. Acesso em: Fevereiro/2019.

FURLONG, E. T.; BATT, A. L.; GLASSMEYER, S. T.; NORIEGA, M. C.; KOLPIN, D. W.; MASH, H.; SCHENCK, K. M. Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States: Pharmaceuticals. **Science of the Total Environment,** v. 579, p. 1629-1642, 2017.

GABBARD, K., GALUTERIA, IHARA, NISHIHARA, L. THIELEN. Relating to water pollution. State of Hawaii, 2018. Disponível em: https://www.capitol.hawaii.gov/session2018/bills/SB2571_CD1_.pdf. Acesso em: 10/10/2019.

GARCÍA-ESPIÑEIRA, M. C.; TEJEDA-BENÍTEZ, L. P.; OLIVERO-VERBEL, J. Toxic Effects of Bisphenol A, Propyl Paraben, and Triclosan on Caenorhabditis elegans. **International journal of environmental research and public health,** v. 15, n. 4, p. 684, 2018.

GARDNER, R. C.; DAVIDSON, N. C. The ramsar convention. In: (Ed.). Wetlands: Springer, 2011. p.189-203.

GIMÉNEZ, V.; NUNES, B. Effects of commonly used therapeutic drugs, paracetamol, and acetylsalicylic acid, on key physiological traits of the sea snail Gibbula umbilicalis. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 26, n. 21, p. 21858-21870, 2019. ISSN 0944-1344.

GONZÁLEZ-CURBELO, M.; SOCAS-RODRÍGUEZ, B.; HERRERA-HERRERA, A.; GONZÁLEZ-SÁLAMO, J.; HERNÁNDEZ-BORGES, J.; RODRÍGUEZ-DELGADO, M. Evolution and applications of the QuEChERS method. **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 71, p. 169-185, 2015.

HAN, J.; WON, E.-J.; HWANG, U.-K.; KIM, I.-C.; YIM, J. H.; LEE, J.-S. Triclosan (TCS) and Triclocarban (TCC) cause lifespan reduction and reproductive impairment through oxidative stress-mediated expression of the defensome in the monogonont rotifer (Brachionus koreanus). **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology,** v. 185, p. 131-137, 2016.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 7ª. Rio de Janeiro: LTC Editora S. A., 2008. ISBN 9788521616252.

HE, K.; HAIN, E.; TIMM, A.; TARNOWSKI, M.; BLANEY, L. Occurrence of antibiotics, estrogenic hormones, and UV-filters in water, sediment, and oyster tissue from the Chesapeake Bay. **Science of The Total Environment,** v. 650, p. 3101-3109, 2019. ISSN 0048-9697.

HE, T.; TSUI, M. M. P.; TAN, C. J.; NG, K. Y.; GUO, F. W.; WANG, L. H.; CHEN, T. H.; FAN, T. Y.; LAM, P. K. S.; MURPHY, M. B. Comparative toxicities of four benzophenone ultraviolet filters to two life stages of two coral species. **Science of the Total Environment,** v. 651, p. 2391-2399, 2019. ISSN 0048-9697.

HERMES, N.; JEWELL, K. S.; WICK, A.; TERNES, T. A. Quantification of more than 150 micropollutants including transformation products in aqueous samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using scheduled multiple reaction monitoring. **Journal of Chromatography A,** v. 1531, p. 64-73, 2018.

HERNÁNDEZ, F.; CALıSTO-ULLOA, N.; GÓMEZ-FUENTES, C.; GÓMEZ, M.; FERRER, J.; GONZÁLEZ-ROCHA, G.; BELLO-TOLEDO, H.; BOTERO-COY, A.; BOıX, C.; IBÁÑEZ, M. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. **Joural of Hazardous Materials,** v. 363, p. 447-456, 2019.

IBGE, B. I. B. D. G. E. E.-. São Luís, Maranhão. 2020. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/sao-luis/panorama. Acesso em: Fevereiro de 2020.

INMETRO, B. I. N. D. M. Q. E. T.-. ORIENTAÇÃO SOBRE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS. DOQ-CGCRE008. Revisão 07 – Julho 2018. 2018. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_07.pdf. Acesso em: 09/07/2019.

JUNK, W. J.; PIEDADE, M.; LOURIVAL, R.; WITTMANN, F.; KANDUS, P.; LACERDA, L.; BOZELLI, R.; ESTEVES, F.; NUNES DA CUNHA, C.; MALTCHIK, L. Brazilian wetlands: their definition, delineation, and classification for research, sustainable management, and protection. **Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems,** v. 24, n. 1, p. 5-22, 2014. ISSN 1052-7613.

KIBUYE, F. A.; GALL, H. E.; ELKIN, K. R.; AYERS, B.; VEITH, T. L.; MILLER, M.; JACOB, S.; HAYDEN, K. R.; WATSON, J. E.; ELLIOTT, H. A. Fate of pharmaceuticals in a spray-irrigation system: From wastewater to groundwater. **Science of the Total Environment,** v. 654, p. 197-208, 2019. ISSN 0048-9697.

KIM, C.; RYU, H. D.; CHUNG, E. G.; KIM, Y.; LEE, J. K. A review of analytical procedures for the simultaneous determination of medically important veterinary antibiotics in environmental water: Sample preparation, liquid chromatography, and mass spectrometry. **Journal of environmental management,** v. 217, p. 629-645, Jul 1 2018.

KIM, L.; LEE, D.; CHO, H.-K.; CHOI, S.-D. Review of the QuEChERS method for the analysis of organic pollutants: Persistent organic pollutants, polycyclic aromatic hydrocarbons, and pharmaceuticals. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, p. e00063, 2019. ISSN 2214-1588.

KIM, S.; JUNG, D.; KHO, Y.; CHOI, K. Effects of benzophenone-3 exposure on endocrine disruption and reproduction of Japanese medaka (Oryzias latipes)—A two generation exposure study. **Aquatic toxicology,** v. 155, p. 244-252, 2014.

LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”. **Scientia chromatographica,** v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009.

_____. A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: Finalmente “compatíveis”? II. A escolha do analisador de massas. **Scientia Chromatographica** v. 5, p. 27 - 46, 2013.

LEE, H.-J.; KIM, K. Y.; HAMM, S.-Y.; KIM, M.; KIM, H. K.; OH, J.-E. Occurrence and distribution of pharmaceutical and personal care products, artificial sweeteners, and pesticides in groundwater from an agricultural area in Korea. **Science of The Total Environment**, 2019.

LI, M.; SUN, Q.; LI, Y.; LV, M.; LIN, L.; WU, Y.; ASHFAQ, M.; YU, C.-P. Simultaneous analysis of 45 pharmaceuticals and personal care products in sludge by matrix solid-phase dispersion and liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Analytical and bioanalytical chemistry,** v. 408, n. 18, p. 4953-4964, 2016.

LI, Y.; ZHANG, L.; LIU, X.; DING, J. Ranking and prioritizing pharmaceuticals in the aquatic environment of China. **Science of The Total Environment,** v. 658, p. 333-342, 2019.

LIN, T.; YU, S.; CHEN, W. Occurrence, removal and risk assessment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in an advanced drinking water treatment plant (ADWTP) around Taihu Lake in China. **Chemosphere,** v. 152, p. 1-9, 2016.

LIU, F.; YING, G.-G.; YANG, L.-H.; ZHOU, Q.-X. Terrestrial ecotoxicological effects of the antimicrobial agent triclosan. **Ecotoxicology and Environmental Safety,** v. 72, n. 1, p. 86-92, 2009. ISSN 0147-6513.

LORENZO, M.; CAMPO, J.; PICÓ, Y. Analytical challenges to determine emerging persistent organic pollutants in aquatic ecosystems. **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 103, p. 137 - 155, 2018.

MANDARIC, L.; DIAMANTINI, E.; STELLA, E.; CANO-PAOLI, K.; VALLE-SISTAC, J.; MOLINS-DELGADO, D.; BELLIN, A.; CHIOGNA, G.; MAJONE, B.; DIAZ-CRUZ, M. S. Contamination sources and distribution patterns of pharmaceuticals and personal care products in Alpine rivers strongly affected by tourism. **Science of the Total Environment,** v. 590, p. 484-494, 2017.

MANDARIC, L.; MOR, J.-R.; SABATER, S.; PETROVIC, M. Impact of urban chemical pollution on water quality in small, rural and effluent-dominated Mediterranean streams and rivers. **Science of The Total Environment,** v. 613, p. 763-772, 2018.

MARANHO, L.; ANDRÉ, C.; DELVALLS, T.; GAGNÉ, F.; MARTÍN-DÍAZ, M. Toxicological evaluation of sediment samples spiked with human pharmaceutical products: energy status and neuroendocrine effects in marine polychaetes Hediste diversicolor. **Ecotoxicology and environmental safety,** v. 118, p. 27-36, 2015. ISSN 0147-6513.

MARCOUX, M.-A.; MATIAS, M.; OLIVIER, F.; KECK, G. Review and prospect of emerging contaminants in waste–Key issues and challenges linked to their presence in waste treatment schemes: General aspects and focus on nanoparticles. **Waste management,** v. 33, n. 11, p. 2147-2156, 2013.

MARTA-SANCHEZ, A. V.; CALDAS, S. S.; SCHNEIDER, A.; CARDOSO, S. M. V. S.; PRIMEL, E. G. Trace analysis of parabens preservatives in drinking water treatment sludge, treated, and mineral water samples. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 25, n. 15, p. 14460-14470, 2018.

MARTÍN-POZO, L.; DE ALARCÓN-GÓMEZ, B.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, R.; GARCÍA-CÓRCOLES, M. T.; ÇIPA, M.; ZAFRA-GÓMEZ, A. Analytical methods for the determination of emerging contaminants in sewage sludge samples. A review. **Talanta**, 2019.

MARTÍN, J.; ZAFRA-GÓMEZ, A.; HIDALGO, F.; IBÁÑEZ-YUSTE, A.; ALONSO, E.; VILCHEZ, J. Multi-residue analysis of 36 priority and emerging pollutants in marine echinoderms (Holothuria tubulosa) and marine sediments by solid-liquid extraction followed by dispersive solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis. **Talanta,** v. 166, p. 336-348, 2017. ISSN 0039-9140.

MARTINS, M. B.; DE OLIVEIRA, T. G. **Amazônia maranhense: diversidade e conservação**. Museu Paraense Emílio Goeldi Belém, 2011. ISBN 8561377526.

MATHIAS, F. T.; FOCKINK, D. H.; DISNER, G. R.; PRODOCIMO, V.; RIBAS, J. L. C.; RAMOS, L. P.; CESTARI, M. M.; DE ASSIS, H. C. S. Effects of low concentrations of ibuprofen on freshwater fish Rhamdia quelen. **Environmental toxicology and pharmacology,** v. 59, p. 105-113, 2018.

MATONGO, S.; BIRUNGI, G.; MOODLEY, B.; NDUNGU, P. Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, kwazulu-natal, South Africa. **Chemosphere,** v. 134, p. 133-140, 2015.

MATTREY, F. T.; MAKAROV, A. A.; REGALADO, E. L.; BERNARDONI, F.; FIGUS, M.; HICKS, M. B.; ZHENG, J.; WANG, L.; SCHAFER, W.; ANTONUCCI, V. Current challenges and future prospects in chromatographic method development for pharmaceutical research. **TrAC Trends in Analytical Chemistry,** v. 95, p. 36-46, 2017.

MEGGO, R. E.; SCHNOOR, J. L. **Biophysico-Chemical Processes of Anthropogenic Organic Compounds in Environmental Systems (Abiotic and Biotic Factors Affecting the Fate of Organic Pollutants in Soils and Sediments)**

Wiley, 2011. 535-558 ISBN 978-0-470-53963-7.

MEHTA, K. Impact of temperature on contaminants toxicity in fish fauna: A review. **Indian Journal of Science and Technology,** v. 10, n. 18, 2017.

MEZZELANI, M.; GORBI, S.; DA ROS, Z.; FATTORINI, D.; D'ERRICO, G.; MILAN, M.; BARGELLONI, L.; REGOLI, F. Ecotoxicological potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in marine organisms: bioavailability, biomarkers and

natural occurrence in Mytilus galloprovincialis. **Marine Environmental Research,** v. 121, p. 31-39, 2016.

MINC, C. PROJETO DE LEI Nº 1129/2019. Rio de Janeiro, Brasil, 2019. Disponível em: http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/scpro1923.nsf/18c1dd68f96be3e7832566ec0018d833/3e21183814f5b7ef8325845e0069b874?OpenDocument. Acesso em: 10/10/2019.

MITCHELMORE, C. L.; HE, K.; GONSIOR, M.; HAIN, E.; HEYES, A.; CLARK, C.; YOUNGER, R.; SCHMITT-KOPPLIN, P.; FEERICK, A.; CONWAY, A. Occurrence and distribution of UV-filters and other anthropogenic contaminants in coastal surface water, sediment, and coral tissue from Hawaii. **Science of The Total Environment**, 2019. ISSN 0048-9697.

MMA, B. I. D. M. A.-. Sítios Ramsar. 2019. Disponível em: https://www.mma.gov.br/areas-protegidas/instrumentos-de-gestao/s%C3%ADtios-ramsar.html. Acesso em: Fevereiro de 2020.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Contaminantes Emergentes Em Matrizes Aquáticas Do Brasil: Cenário Atual E Aspectos Analíticos, Ecotoxicológicos E Regulatórios. **Química Nova,** v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

NAWAZ, T.; SENGUPTA, S. Contaminants of Emerging Concern: Occurrence, Fate, and Remediation. In: ELSEVIER (Ed.). Adv.Water Purif. Techn., 2019. cap. 4, p.67-114.

NKOOM, M.; LU, G.; LIU, J.; YANG, H.; DONG, H. Bioconcentration of the antiepileptic drug carbamazepine and its physiological and biochemical effects on Daphnia magna. **Ecotoxicology and environmental safety,** v. 172, p. 11-18, 2019.

NOYES, P. D.; LEMA, S. C. Forecasting the impacts of chemical pollution and climate change interactions on the health of wildlife. **Current Zoology,** v. 61, n. 4, p. 669-689, 2015.

NUNES, B.; NUNES, J.; SOARES, A. M.; FIGUEIRA, E.; FREITAS, R. Toxicological effects of paracetamol on the clam Ruditapes philippinarum: exposure vs recovery. **Aquatic Toxicology,** v. 192, p. 198-206, 2017. ISSN 0166-445X.

NUNES, C. N.; DOS ANJOS, V. E.; QUINÁIA, S. P. Are there pharmaceutical compounds in sediments or in water? Determination of the distribution coefficient of benzodiazepine drugs in aquatic environment. **Environmental Pollution,** v. 251, p. 522-529, 2019. ISSN 0269-7491.

O'NEILL, C. B. J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. London: Review on Antimicrobial Resistance 2016.

OH, S.; SHIN, W. S.; KIM, H. T. Effects of pH, dissolved organic matter, and salinity on ibuprofen sorption on sediment. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 23, n. 22, p. 22882-22889, 2016.

ONDARZA, P. M.; HADDAD, S. P.; AVIGLIANO, E.; MIGLIORANZA, K. S.; BROOKS, B. W. Pharmaceuticals, illicit drugs and their metabolites in fish from

Argentina: Implications for protected areas influenced by urbanization. **Science of the Total Environment,** v. 649, p. 1029-1037, 2019.

PAÍGA, P.; CORREIA, M.; FERNANDES, M. J.; SILVA, A.; CARVALHO, M.; VIEIRA, J.; JORGE, S.; SILVA, J. G.; FREIRE, C.; DELERUE-MATOS, C. Assessment of 83 pharmaceuticals in WWTP influent and effluent samples by UHPLC-MS/MS: Hourly variation. **Science of the total environment,** v. 648, p. 582-600, 2019.

PAÍGA, P.; SANTOS, L. H. M. L. M.; DELERUE-MATOS, C. Development of a multi-residue method for the determination of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in aqueous environmental matrices by SPE-UHPLC–MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,** v. 135, p. 75-86, 2017.

PAN, B.; XING, B. Pharmaceuticals and personal care products in soils and sediments. **Biophysico-Chemical Processes of Anthropogenic Organic Compounds in Environmental Systems**, p. 185-213, 2011.

PEREIRA, C. D. S.; MARANHO, L. A.; CORTEZ, F. S.; PUSCEDDU, F. H.; SANTOS, A. R.; RIBEIRO, D. A.; CESAR, A.; GUIMARÃES, L. L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment,** v. 548, p. 148-154, 2016.

PÉREZ-FERNÁNDEZ, V.; ROCCA, L. M.; TOMAI, P.; FANALI, S.; GENTILI, A. Recent advancements and future trends in environmental analysis: Sample preparation, liquid chromatography and mass spectrometry. **Analytica chimica acta,** v. 983, p. 9-41, 2017.

PETRIE, B.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDERN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research,** v. 72, p. 3-27, 2015.

PETRIE, B.; YOUDAN, J.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDERN, B. Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A,** v. 1431, p. 64-78, 2016.

PICO, Y.; BELENGUER, V.; CORCELLAS, C.; DIAZ-CRUZ, M.; ELJARRAT, E.; FARRÉ, M.; GAGO-FERRERO, P.; HUERTA, B.; NAVARRO-ORTEGA, A.; PETROVIC, M. Contaminants of emerging concern in freshwater fish from four Spanish Rivers. **Science of The Total Environment,** v. 659, p. 1186-1198, 2019.

POMPEI, C. M. E.; CAMPOS, L. C.; DA SILVA, B. F.; FOGO, J. C.; VIEIRA, E. M. Occurrence of PPCPs in a Brazilian water reservoir and their removal efficiency by ecological filtration. **Chemosphere,** v. 226, p. 210-219, 2019.

PUBCHEM, N. C. F. B. I.-. U.S. National Library of Medicine. 2019. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.

PUSCEDDU, F.; CHOUERI, R.; PEREIRA, C.; CORTEZ, F.; SANTOS, D.; MORENO, B.; SANTOS, A.; ROGERO, J.; CESAR, A. Environmental risk assessment of triclosan and ibuprofen in marine sediments using individual and sub-individual endpoints. **Environmental Pollution,** v. 232, p. 274-283, 2018. ISSN 0269-7491.

PUSCEDDU, F. H.; SUGAUARA, L. E.; DE MARCHI, M. R.; CHOUERI, R. B.; CASTRO, Í. B. Estrogen levels in surface sediments from a multi-impacted Brazilian estuarine system. **Marine pollution bulletin,** v. 142, p. 576-580, 2019. ISSN 0025-326X.

QUADRA, G. R.; DE SOUZA, H. O.; DOS SANTOS COSTA, R.; DOS SANTOS FERNANDEZ, M. A. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 24, n. 2, p. 1200-1218, 2017.

RAMSAR, R. S. I. S.-. Brazil Amazon Estuary and its Mangroves. 2018a. Disponível em: https://rsis.ramsar.org/. Acesso em: Fevereiro de 2020.

_____. Brazil Amazon Estuary and its Mangroves. . 2018b. Disponível em: https://rsis.ramsar.org/ris/2337. Acesso em: Fevereiro de 2020.

REJCZAK, T.; TUZIMSKI, T. A review of recent developments and trends in the QuEChERS sample preparation approach. **Open Chemistry,** v. 13, n. 1, 2015.

ROBERSON, J. A.; ADAMS, C.; BENCH, R.; ROSEN, J. S. Development of recommendations for the fourth contaminant candidate list. **Journal of the American Water Works Association,** v. 107, n. 10, p. E509-E522, 2015.

ROCHA, J. C.; ROSA, A. H.; CARDOSO, A. A. **Introdução à química ambiental**. Artmed Editora, 2009. ISBN 8560031332.

ROSSINI, D.; CIOFI, L.; ANCILLOTTI, C.; CHECCHINI, L.; BRUZZONITI, M. C.; RIVOIRA, L.; FIBBI, D.; ORLANDINI, S.; DEL BUBBA, M. Innovative combination of QuEChERS extraction with on-line solid-phase extract purification and pre-concentration, followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their metabolites in sewage sludge. **Analytica chimica acta,** v. 935, p. 269-281, 2016.

ROWETT, C. J.; HUTCHINSON, T. H.; COMBER, S. D. The impact of natural and anthropogenic Dissolved Organic Carbon (DOC), and pH on the toxicity of triclosan to the crustacean Gammarus pulex (L.). **Science of the Total Environment,** v. 565, p. 222-231, 2016.

SAIDE, K.; SHERWOOD, V.; WHEELER, G. N. Paracetamol-induced liver injury modelled in Xenopus laevis embryos. **Toxicology letters,** v. 302, p. 83-91, 2019.

SANTE, E. C.-. Analytical Quality Control And Method Validation Procedures For Pesticide Residues Analysis In Food And Feed. SANTE/12682/2019. 2019. Disponível em: https://www.eurl-

pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/AqcGuidance_SANTE_2019_12682.pdf. Acesso em: Fevereiro/2019.

SANTOS, D. M.; BURUAEM, L.; GONÇALVES, R. M.; WILLIAMS, M.; ABESSA, D. M.; KOOKANA, R.; DE MARCHI, M. R. R. Multiresidue determination and predicted risk assessment of contaminants of emerging concern in marine sediments from the vicinities of submarine sewage outfalls. **Marine pollution bulletin,** v. 129, n. 1, p. 299-307, 2018.

SHARMA, B. M.; BEČANOVÁ, J.; SCHERINGER, M.; SHARMA, A.; BHARAT, G. K.; WHITEHEAD, P. G.; KLÁNOVÁ, J.; NIZZETTO, L. Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. **Science of The Total Environment,** v. 646, p. 1459-1467, 2019.

SHI, C.; GUI, W.; CHEN, J.; ZHU, G. Determination of oxadiargyl residues in environmental samples and rice samples. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology,** v. 84, n. 2, p. 236-239, 2010.

SILVA, G. S. D.; SANTOS, E. A. D.; CORRÊA, L. B.; BRANDES, A. L. M.; MARQUES, E. P.; SOUSA, E. R. D.; SILVA, G. S. D. Avaliação integrada da qualidade de águas superficiais: grau de trofia e proteção da vida aquática nos rios Anil e Bacanga, São Luís (MA). **Engenharia Sanitaria e Ambiental,** v. 19, n. 3, p. 245-250, 2014.

SILVA, R. F.; DE LIMA MOURA, L.; GAVIÃO, L. O.; LIMA, G. B. A.; BIDONE, E. D. Avaliação Do Potencial De Contaminação De Águas Com Fármacos Oncológicos Em Municípios Da Região Sul Do Brasil. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental,** v. 7, n. 1, p. 275-299, 2018.

SILVA, R. F.; SILVA, G. L.; SILVA, P. T.; SILVA, V. L. Identificação e Quantificação de Contaminantes Emergentes em Estações de Tratamento de Esgoto. **Revista Virtual de Química,** v. 8, n. 3, p. 702-715, 2016.

SKOOG, D. A., WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. . **Fundamentos de química analítica**. 8ª ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning Editora, 2008. ISBN ISBN: 8522104360.

SNIS, B. M. D. C. S. N. D. S. A. S. S. N. D. I. S. S.-. Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos - 2016. Brasília, 2018. Disponível em: http://www.snis.gov.br/diagnostico-agua-e-esgotos. Acesso em: 25/01/2019.

SOUSA, D. N. R.; MOZETO, A. A.; CARNEIRO, R. L.; FADINI, P. S. Spatio-temporal evaluation of emerging contaminants and their partitioning along a Brazilian watershed. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 25, n. 5, p. 4607-4620, 2018.

USEPA, U. E. P. A.-. Method 1694: Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC/MS/MS. 2007. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/method_1694_2007.pdf. Acesso em: Fevereiro/2019.

_____. Endocrine Disruptor Screening Program: Final Second List of Chemicals and Substances for Tier 1 Screening. 2013. Disponível em: https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPPT-2009-0477-0074. Acesso em: 21/02/2019.

USEPA, U. S. E. P. A.-. Aquatic life criteria for contaminants of emerging concern - part i general challenges and recommendations 2008. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-08/documents/white_paper_aquatic_life_criteria_for_contaminants_of_emerging_concern_part_i_general_challenges_and_recommendations_1.pdf. Acesso em: 25/01/2019.

_____. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination - Chemical Contaminants - CCL 4 2016. Disponível em: https://www.epa.gov/ccl/chemical-contaminants-ccl-4. Acesso em: 24/02/2019.

VASCONCELOS, E. C.; DALKE, C. R.; DE OLIVEIRA, C. M. R. Influence of Select Antibiotics on Vibrio fischeri and Desmodesmus subspicatus at μg L− 1 Concentrations. **Environmental management,** v. 60, n. 1, p. 157-164, 2017.

VIMALKUMAR, K.; ARUN, E.; KRISHNA-KUMAR, S.; POOPAL, R. K.; NIKHIL, N. P.; SUBRAMANIAN, A.; BABU-RAJENDRAN, R. Occurrence of triclocarban and benzotriazole ultraviolet stabilizers in water, sediment, and fish from Indian rivers. **Science of the Total Environment,** v. 625, p. 1351-1360, 2018. ISSN 0048-9697.

VULLIET, E.; BERLIOZ-BARBIER, A.; LAFAY, F.; BAUDOT, R.; WIEST, L.; VAUCHEZ, A.; LESTREMAU, F.; BOTTA, F.; CREN-OLIVÉ, C. A national reconnaissance for selected organic micropollutants in sediments on French territory. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 21, n. 19, p. 11370-11379, 2014.

WILKINSON, J. L.; SWINDEN, J.; HOODA, P. S.; BARKER, J.; BARTON, S. Markers of anthropogenic contamination: A validated method for quantification of pharmaceuticals, illicit drug metabolites, perfluorinated compounds, and plasticisers in sewage treatment effluent and rain runoff. **Chemosphere,** v. 159, p. 638-646, 2016.

XIA, L.; ZHENG, L.; ZHOU, J. L. Effects of ibuprofen, diclofenac and paracetamol on hatch and motor behavior in developing zebrafish (Danio rerio). **Chemosphere,** v. 182, p. 416-425, 2017.

XIE, H.; HAO, H.; XU, N.; LIANG, X.; GAO, D.; XU, Y.; GAO, Y.; TAO, H.; WONG, M. Pharmaceuticals and personal care products in water, sediments, aquatic organisms, and fish feeds in the Pearl River Delta: Occurrence, distribution, potential sources, and health risk assessment. **Science of The Total Environment,** v. 659, p. 230 - 239, 2019.

XU, X.; LU, Y.; ZHANG, D.; WANG, Y.; ZHOU, X.; XU, H.; MEI, Y. Toxic assessment of triclosan and triclocarban on Artemia salina. **Bulletin of environmental contamination and toxicology,** v. 95, n. 6, p. 728-733, 2015. ISSN 0007-4861.

YANG, L.; HE, J.-T.; SU, S.-H.; CUI, Y.-F.; HUANG, D.-L.; WANG, G.-C. Occurrence, distribution, and attenuation of pharmaceuticals and personal care products in the riverside groundwater of the Beiyun River of Beijing, China. **Environmental Science and Pollution Research,** v. 24, n. 18, p. 15838-15851, 2017.

ZHANG, K.; ZHAO, Y. Reduced zebrafish transcriptome atlas toward understanding environmental neurotoxicants. **Environmental science & technology,** v. 52, n. 12, p. 7120-7130, 2018.

ZHANG, P.; ZHOU, H.; LI, K.; ZHAO, X.; LIU, Q.; LI, D.; ZHAO, G.; WANG, L. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products, and their associated environmental risks in Guanting Reservoir and its upstream rivers in north China. **RSC Advances,** v. 8, n. 9, p. 4703-4712, 2018.

ZHANG, W.; WANG, J.; WANG, J.; ZHU, L.; LV, N.; WANG, R.; AHMAD, Z. New Insights into Dose-and Time-Dependent Response of Five Typical PPCPs on Soil Microbial Respiration. **Bulletin of environmental contamination and toxicology,** v. 103, n. 1, p. 193-198, 2019. ISSN 0007-4861.

ZHENG, Y. Z.; WANG, S. Advances in antifungal drug measurement by liquid chromatography-mass spectrometry. **Clinica Chimica Acta,** v. 491, p. 132-145, 2019.