

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**BRUNA MELO DA SILVA**

**QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO AMOXICILINA NOS RECURSOS HÍDRICOS  
DO MUNICÍPIO DE INCONFIDENTES-MG**

**ALFENAS/MG**

**2024**

**BRUNA MELO DA SILVA**

**QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO AMOXICILINA NOS RECURSOS HÍDRICOS  
DO MUNICÍPIO DE INCONFIDENTES-MG**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para  
obtenção do Título de Mestre em Ciências Ambientais pela  
Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração:  
Tecnologias Ambientais Aplicadas  
Orientador: Dr. Gunther Brucha  
Co-orientador: Dr. Flávio Soares Silva

**ALFENAS/MG**

**2024**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de AlfenasBiblioteca  
Central

Silva, Bruna Melo da.

Quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes-mg / Bruna Melo da Silva. - Alfenas, MG, 2024.

78 f. : il. -

Orientador(a): Gunther Brucha.

Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Contaminantes emergentes. 2. Antibiótico. 3. HPLC. I. Quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes- MG, Título. Brucha, Gunther, orient. II.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

## BRUNA MELO DA SILVA

“ Quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes –MG ”

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Ciências Ambientais.

Aprovada em: 17 de maio de 2024.

Prof. Dr. Gunther Brucha  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Prof. Dr. Gian Paulo Giovanni Freshi  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL)

Profa. Dra. Milady Renata Apolinário da Silva Instituição: Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI)



Documento assinado eletronicamente por **Gunther Brucha, Professor do Magistério Superior**, em 29/05/2024, às 09:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1248209** e o código CRC **4EABAFE0**.

Dedico exclusivamente esta dissertação a meu anjo das asas quebradas, Erci Siqueira Santana, que me fez acreditar que meu sonho era possível e hoje só tenho a agradecer por estar vivendo ele.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me presentear com o mestrado, mediante o momento delicado de minha vida que foi a perda de minha avó paterna, Geralda Vicente da Silva, atuando como um incentivo de que a vida deve continuar;

A minha amiga Erci Siqueira Santana que jamais deixou de acreditar em mim;  
Aos professores da Universidade Federal de Itajubá, Sandro José de Andrade e Flávio Soares Silva por me receberem em seus laboratórios e me darem total suporte para a realização de meus experimentos;

Ao meu adorável amigo Ralf Ricardo Ramalho Junior pelo ensinamento das técnicas laboratoriais e pela excelente parceira

Ao professor Gunther Brucha pela aceitação em ser o meu orientador;

Ao meu namorado Leandro, pelo grande auxílio dado, seja no apoio psicológico, como também nas coletas;

Às minhas colegas de trabalho Bruna de Cássia Gervásio Bonamichi e Maria Cristina Góes, pelo grande apoio em meus estudos, sendo flexíveis em relação ao horário de trabalho;

Ao atual secretário de Saúde do município de Inconfidentes, André de Godoy, por me incentivar nesta capacitação, não medindo esforços para que tal projeto fosse concluído;

Ao professor Ediano Dionísio do Prado e ao grupo do Ciec do Instituto Federal de Ciência e tecnologia do sul de Minas gerais-Campus Inconfidentes pela aceitação em suas estruturas para a realização do estágio docente;

À secretária Márcia Lúcia, do programa de pós graduação em Ciências Ambientais da Universidade Federal de Alfenas pela excelente assistência, cuja competência foi fundamental para a conclusão deste curso;

Ao meu melhor amigo José Luiz Santos Barcelos, pela grande presteza em me auxiliar na construção dos mapas de localização;

Ao setor de gestão ambiental do município de Inconfidentes pela colaboração na cessão das informações a respeito dos recursos hídricos contidos no PMS;

Ao meu amigo Tiago Tretim, pelo auxílio com as fotografias.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001

Quanto custa sonhar? Bem, a resposta para esta pergunta é um pouco controversa. Mas, para mim custou restrições financeiras e de lazeres, custou tempo, habilidade, estudos. Todavia nada se compara a tamanha felicidade de se viver um sonho tão almejado!

Autora (2024)

## RESUMO

Atualmente, a qualidade da água se encontra ameaçada pela presença de contaminantes emergentes. Dentre eles, os fármacos merecem uma atenção especial, seja estes destinados ao consumo humano ou veterinário, ainda mais considerando que com o passar dos anos, os medicamentos tem sido formulados com princípios ativos mais potentes, o que denota a grande preocupação a respeito de seu descarte. Tais contaminantes, alcançam os recursos hídricos em sua maioria, através dos sistemas de tratamento de esgoto, que não são totalmente eficazes na barragem destes resíduos, dentro dos limites legislados. Que juntamente com o lançamento clandestino de esgoto nas águas e o descarte incorreto dos medicamentos vencidos e em desuso, além dos medicamentos utilizados nos animais, que por mais que as concentrações sejam baixas, ainda há indicativos de toxicidade para alguns peixes, moluscos e humanos. Deste modo, estudos que visem a quantificação destes contaminantes nos recursos hídricos se fazem necessários. Para tal, priorizou-se fazer a detecção do fármaco amoxicilina, um dos antibióticos mais consumidos no município de Inconfidentes-MG. A amostragem consistiu em 7 pontos de coleta, sendo 3 repetições ao longo do Rio Pitanga, 3 repetições ao longo do Rio Mogi Guaçu e o último proveniente da água tratada da Copasa. Para a detecção e quantificação do fármaco foi utilizado o HPLC e o UV-Vis. A metodologia foi submetida aos parâmetros de validação: precisão, exatidão e linearidade e os resultados ao delineamento inteiramente casualizado, além do teste de Shapiro-Wilk. Por sua vez, as amostras foram caracterizadas de acordo com os parâmetros de pH, oxigênio dissolvido, temperatura, condutividade, potencial de oxidação/redução e salinidade. Os resultados apontaram que apesar de não haver diferença significativa entre os três tratamentos, foi constatada a presença do fármaco amoxicilina em todos os pontos estudados. Para tanto a concentração média nos tratamentos variou de 21,1 a 34 µg/L. Todavia, no presente estudo as variáveis estudadas demonstraram uma baixa correlação com a concentração. Deste modo, conclui-se que é necessário uma reavaliação do saneamento básico do município, uma vez que a concentração encontrada foi maior do que o permitido segundo o Conselho de Proteção e Patrimônio Ambiental da Austrália que é de 0,0015 mg/ml, conjuntamente com a adoção de medidas educativas para a população como um todo a respeito do descarte e o uso indiscriminado de medicamentos no geral, em especial os antibióticos.

**Palavras-chave:** Contaminantes emergentes; Antibiótico; HPLC



## ABSTRACT

Currently, water quality is threatened by the presence of emerging contaminants. Among these, pharmaceuticals deserve special attention, whether intended for human or veterinary consumption, especially considering that over the years, medications have been formulated with more potent active ingredients, which indicates great concern regarding their disposal. These contaminants reach water resources mostly through sewage treatment systems, which are not fully effective in containing this waste within the legal limits, which, together with the clandestine discharge of sewage into water and the incorrect disposal of expired and unused medications, in addition to medications used in animals, which, despite their low concentrations, still indicate toxicity to some fish, mollusks and humans. Therefore, studies aimed at quantifying these contaminants in water resources are necessary. To this end, priority was given to detecting the drug amoxicillin, one of the most consumed antibiotics in the municipality of Inconfidentes-MG. The sampling consisted of 7 collection points, 3 replicates along the Pitanga River, 3 replicates along the Mogi Guaçu River and the last one coming from the treated water of Copasa. HPLC and UV-Vis were used for the detection and quantification of the drug. The methodology was subjected to the validation parameters: precision, accuracy and linearity and the results to a completely randomized design, in addition to the Shapiro-Wilk test. In turn, the samples were characterized according to the parameters of pH, dissolved oxygen, temperature, conductivity, oxidation/reduction potential and salinity. The results indicated that although there was no significant difference between the three treatments, the presence of the drug amoxicillin was observed in all points studied. Therefore, the average concentration in the treatments ranged from 21.1 to 34 µg/L. However, in the present study the variables studied demonstrated a low correlation with the concentration. Thus, it is concluded that a reassessment of the municipality's basic sanitation is necessary, since the concentration found was higher than that permitted according to the Environmental Protection and Heritage Council of Australia, which is 0.0015 mg/ml, together with the adoption of educational measures for the population as a whole regarding the disposal and indiscriminate use of medicines in general, especially antibiotics.

**Keywords:** Emerging contaminants; Antibiotic; HPLC

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Consumo de antibióticos por dia por 1000 habitantes em seis países das Américas.....	17
Figura 2-	Concentração do fármaco amoxicilina em afluente e em efluente .....	19
Figura 3-	Índice do atendimento de coleta de esgoto da população urbana .....	20
Figura 4-	Saída de amoxicilina nas formulações encontradas nos diversos .....	23
Figura 5-	Ranking do consumo de antibióticos na apresentação de .....	24
Figura 6-	Ranking do consumo de antibióticos na apresentação em frascos no município .....	25
Figura 7-	Probabilidade de detecção de diclofenaco (A) e naproxeno (B) .....	26
Figura 8-	Dados de precipitação do município de Inconfidentes desde 1993 .....	27
Figura 9-	Fórmula estrutural da amoxicilina .....	34
Figura 10-	Funções orgânicas presentes no fármaco amoxicilina .....	35
Figura 11-	Regiões suscetíveis ao ataque eletrofílico (b), nucleofílico (c), ambos (d).....	36
Figura 12-	Possíveis vias de degradação da amoxicilina .....	37
Figura 13-	Georeferenciamento da área de estudo .....	40
Figura 14-	Registro dos locais de coleta.....	41
Figura 15-	Curva explicativa da equação de Horwitz .....	46
Figura 16-	Câmara de SPE .....	48
Figura 17-	Processo de extração em fase sólida .....	49
Figura 18-	Espectro do analito amoxicilina na região do UV-Vis .....	52
Figura 19-	Espectro de detecção da amoxicilina .....	53
Figura 20-	Cronograma obtido com injeção de amostras contendo amoxicilina .....	54
Figura 21-	Curva analítica para validação da linearidade do método no .....	56
Figura 22-	Curva analítica para validação da linearidade do método no HPLC .....	56
Figura 23-	Representação detalhada da precisão da análise interdica no UV-Vis.....	61
Figura 24-	Espectro da amoxicilina após o uso do SPE .....	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Taxa de remoção de amoxicilina sob diferentes pH .....	21
Tabela 2- Método de análise de detecção de amoxicilina nos recursos hídricos .....	38
Tabela 3- Coordenadas geográficas da área amostrada .....	41
Tabela 4- Descrição da fórmula do Delineamento Interamente Casualizado.....	50
Tabela 5- Dados precisão HPLC ( Analista 1).....	57
Tabela 6- Dados precisão HPLC ( Analista 2).....	57
Tabela 7- Dados precisão no UV-Vis aplicado no primeiro dia .....	58
Tabela 8- Dados precisão no UV-Vis aplicado no segundo dia .....	59
Tabela 9- Teste F e t (análises interanalistas e interdias).....	60
Tabela 10- Ensaio de recuperação .....	61
Tabela 11- Desvio padrão do branco usado no cálculo do limite de detecção e quantificação pela curva analítica.....	62
Tabela 12- Precisão do Spe no primeiro dia .....	63
Tabela 13- Precisão do Spe no segundo dia.....	63
Tabela 14- Teste t e f da solução de amoxicilina após o Spe.....	64
Tabela 15- Parâmetros hidroquímicos das áreas em estudo .....	65
Tabela 16- Quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes ( pré- concentrado em 100 vezes).....	66

## LISTA DE SIGLAS

ANA	Agência Nacional de água e saneamento básico
CEDOC	Centro de Documentação Dom Tomás Balduino
CPT	Comissão Pastoral da Terra
CEVISA	Centro de Referência Nacional e Internacional em Medicina
ICTQ	Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação do Mercado farmacêutico
ETES	Estação de Tratamento de Esgoto
PESB- MG	Plano Estadual de Saneamento Básico de Minas Gerais
PMS	Plano Municipal de Saneamento Básico
ONU	Organização das Nações Unidas
UASB	Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
pH	Potencial Hidrogeniônico
COMEX	Comércio Exterior
EGSB	Reator Anaeróbio de Leito Granular Expandido
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
UV	Radiação Ultra Violeta
UV-Vis	Espectroscopia no Ultravioleta Visível
UV-Vis/DAD	Espectroscopia no Ultravioleta Visível com Arranjo de Diodos
COPASA	Companhia de Saneamento de Minas Gerais
EC	Condutividade Elétrica
ORP	Potencial de Oxidação/ Redução
SALT	Salinidade
OD	Oxigênio Dissolvido
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EPHC	Conselho de Proteção e Patrimônio Ambiental
IBAMA	Instituto de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1	OBJETIVOS .....	15
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>17</b>
2.1	CONSUMO DE MEDICAMENTOS .....	17
2.2	CONTAMINANTES EMERGENTES .....	18
2.3	CONSEQUENCIAS DECORRENTES DA CONTAMINAÇÃO .....	27
2.4	LEGISLAÇÃO VIGENTE .....	31
2.5	O FÁRMACO AMOXICILINA .....	33
2.6	TÉCNICAS DE DETECÇÃO .....	36
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>39</b>
3.1	LOCAL DE ESTUDO .....	39
3.2	COLETA DAS AMOSTRAS .....	41
3.3	PROCEDIMENTO ANALÍTICO .....	42
<b>3.3.1</b>	<b>Análise cromatográfica</b> .....	<b>42</b>
3.3.1.1	Preparo da solução estoque .....	42
<b>3.3.2</b>	<b>Quantificação no Uv-Vis</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Validação dos dados</b> .....	<b>43</b>
3.3.3.1	Teste de linearidade .....	43
3.3.3.2	Limites de quantificação e detecção no UV-Vis .....	43
3.3.3.3	Precisão do Hplc .....	44
3.3.3.4	Exatidão .....	46
3.4	EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA (SPE) .....	46
<b>3.4.1</b>	<b>Validação da extração em fase sólida (SPE)</b> .....	<b>47</b>
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS .....	48
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>50</b>
4.1	OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS .....	50
4.2	LINEARIDADE .....	53
4.3	PRECISÃO .....	54
4.4	EXATIDÃO .....	59
4.5	LIMITE DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO .....	59
4.6	PRECISÃO DO SPE .....	60
4.7	ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS .....	62
4.8	DETERMINAÇÃO DE AMOXICILINA .....	64
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>67</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

É evidente que o crescimento populacional não caminhou junto com a qualidade de vida das pessoas. Com o passar dos anos houve uma considerável inversão da pirâmide etária, com o efetivo prolongamento da expectativa de vida, porém esta extensão fez com que aumentasse ainda mais a desigualdade de acesso aos recursos. A pressão da globalização também contribuiu para que esta diferença se consagrasse. E considerando, numa visão capitalista, produzir é gerar lucros. Deste modo, tentando mascarar as dificuldades seja no âmbito social, financeiro ou cultural, as indústrias farmacêuticas começaram a trabalhar num ritmo altamente acelerado.

Todavia, tem se notado um crescente apelo por fármacos construídos a partir de fórmulas cada vez mais potentes. Como é o caso da necessidade da produção de novos antibióticos a cada tempo, devido à resistência bacteriana apresentada não somente à um fármaco, mas a muitos ou a todos indicados para o tratamento, a exemplo da *Staphylococcus aureus*, cuja as infecções que antes eram predominantemente hospitalares, atualmente, vem se expandindo para a esfera comunitária (De Brito; Cordeiro, 2012).

A incidência destas bactérias superresistentes foi aumentada, muito em parte, em decorrência de infecções secundárias, mediante o tratamento do Covid-19, em que diversas classes de antibióticos foram utilizadas, muitas delas até como forma preventiva das doenças, o que trás implicações diretas no uso de antibióticos considerados reservas. O fato é que as bactérias se multiplicam muito rapidamente e a consequência disso, neste cenário é que novos antibióticos demoram para serem inseridos no mercado e deste modo, as moléstias serão cada vez mais difíceis de serem controladas, resultando na elevação do índice de mortalidade dos humanos, em especial dos idosos e crianças (De Brito ; Trevisan, 2021).

Porém, outra preocupação recorrente, é como tem acontecido o decarte destes resíduos. Uma vez, que quanto mais potente for o princípio ativo, mais tempo de permanência este terá no ambiente (Vicente, 2011), que poderá ser devido ao seu processo de fabricação, consumo e descarte (Wilkinson *et al.* 2022).

E partindo do pressuposto que o saneamento básico no Brasil ainda é deficiente, considerando que muitos ainda não tem acesso ao abastecimento público e disposição adequada de esgoto (Branco *et al.* 2021), podemos influir que o risco de contaminações futuras se torne frequente (Silva, 2017), como é o caso do estudo trazido por Uhr, Schmechel e Uhr (2016) que menciona casos de interações decorrentes de contaminação hídrica, cogitando que alguns resíduos não são totalmente eliminados nos sistemas de tratamento ou pelo ambiente (Falqueto e Kligerman, 2012; Vicente, 2011; Silva, 2017).

A preocupação ainda se torna maior segundo Maselli (2013), quando os fármacos passam a se combinar, que apesar da baixa quantidade encontrada no ambiente, podem ainda desencadear uma série de desastres ambientais.

No entanto, apesar da tamanha gravidade, os estudos referentes à quantificação de fármacos nos recursos hídricos só ganharam força nos últimos anos, cuja a maioria são análises de fármacos em efluentes, afluentes e águas superficiais e pouco se tem relatado destes em águas subterrâneas e/ou destinadas ao consumo humano (Gaffney *et al.* 2014). Além, disso, muitos são estudos voltados para a quantificação de anti-inflamatórios, remédios hormonais e antidepressivos e parcamente sobre os antibióticos.

Todavia, os estudos sobre a quantificação dos antibióticos nos recursos hídricos é de suma importância, principalmente no cenário atual, em que vivenciamos a pandemia do Covid-19, ao qual, muitos indivíduos tiveram a sua imunidade afetada e não somente, mas, como também as mudanças climáticas que fazem com que as pessoas fiquem mais doentes e necessitem da introdução de antibióticos.

O fato é que boa parte destes antibióticos consumidos não são totalmente absorvidos pelo organismo e conjuntamente com o descarte incorreto podem ocasionar a contaminação dos recursos hídricos dependendo da concentração encontrada.

Deste modo, conhecendo as concentrações dos antibióticos presentes na matriz aquática, torna-se possível orientar as autoridades locais para que tomem as medidas cabíveis para o fornecimento de uma água qualitativa à população, bem como, a proteção de distintas espécies seja de animais ou plantas.

Neste aspecto, a concentração do antibiótico, pode variar dependendo de vários fatores, cujo um deles é a incidência de consumo. Como no caso do município de Inconfidentes, situado no Sul de Minas- Gerais, em que a amoxicilina foi o antibiótico que teve uma maior dispensação, segundo os farmacêuticos (dados não publicados), por isso que este foi escolhido para o presente estudo que assume como objetivo principal a quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos deste município.

## 1.1 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo principal quantificar o fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes-MG.

### **1.1.1 Objetivos específicos**

- a) Desenvolver uma metodologia de detecção da amoxicilina;
- b) Validar o método de detecção sob os parâmetros estabelecidos pelo INMETRO/ANVISA;
- c) Caracterizar as regiões amostrais;
- d) Quantificar a amoxilina em pontos amostrais de águas superficiais.



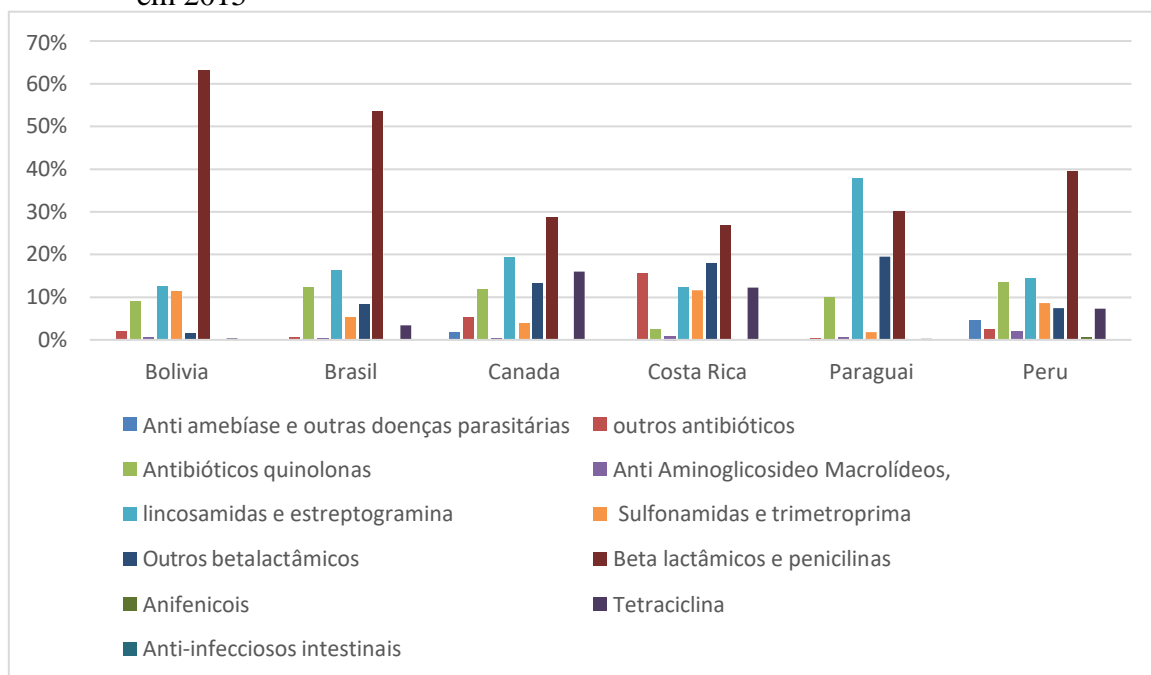
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 CONSUMO DE MEDICAMENTOS

O Brasil está entre os países que mais consomem medicamentos, segundo Torres, Serrano e Coêlho(2018), que pode estar fortemente relacionado com o investimento em propagandas, que numa visão mais ampla pode promover o consumo irracional. O país também segue no ranking dos países que mais consomem antibióticos da América segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) (WHO, 2018), ocupando o primeiro lugar, com maior porcentagem de betalactâmicos e penicilinas (53,4%), veja a Figura 1.

De acordo com a CMED/Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) os grupos econômicos que mais faturam no mercado farmacêutico são o GRUPO SANOFI/MEDLEY/GENZYME (Internacional), seguido do GRUPO E.M.S (E.M.S./SIGMA/LEGRAND/NOVA QUIMICA/GERMED) (Nacional) com faturamento na casa dos 3 R\$ bilhões (ANVISA, 2018).

Figura 1- Consumo de antibióticos por dia por 1000 habitantes em seis países das Américas em 2015



Fonte: Adaptado de World Health Organization (WHO, 2018).

Porém, não somente o marketing tem propiciado o alto consumo, mas como também a presença de estoque destes medicamentos em domicílios residenciais conforme abordam

Feitosa e De Aquino (2016). Em que, em sua pesquisa sobre o descarte e uso de medicamentos no bairro José Walter em Fortaleza - CE, constataram que 78,6% dos entrevistados possuíam estoque de remédios em casa.

Neste contexto, Feitosa e De Aquino (2016) trazem a grande preocupação no requisito da automedicação, que é facilitada pela não exigência de prescrição médica ou ainda pela compra facilitada da receita, além da relação entre a posologia prescrita e a consumida pelo paciente, o que acaba gerando sobras. E estas muitas vezes por falta de orientações acabam sendo descartadas incorretamente em lixos comuns e vasos sanitários.

O que vem a denotar a falta de incentivos em campanhas de conscientização que promova o conhecimento da população frente as potenciais implicações sobre o descarte inadequado dos medicamentos vencidos ou em desuso, cujo tais resíduos acabam por chegar aos recursos hídricos promovendo a contaminação, o que chamamos de contaminantes emergentes.

## 2.2 CONTAMINANTES EMERGENTES

Os contaminantes emergentes englobam os fármacos, produtos de higiene pessoal, defensivos agrícolas, drogas ilícitas e compostos de uso industrial. Estudos referentes a achados de resíduos de fármacos no ambiente começaram a ser intensificados a partir da década de 70. O primeiro registro foi a detecção do ácido clofibríco em efluente de estação de tratamento de esgoto (Garrison, Pope e Allen, 1976).

A principal forma de entrada dos fármacos nos recursos hídricos tem sido através das estações de tratamento de esgoto (ETES) e lançamento de esgoto sanitário clandestino nos rios (Vicente, 2011). O que reporta a baixa eficiência dos sistemas de tratamento de esgoto convencionais que em parte está associada a alta solubilidade e a baixa degradação de alguns fármacos, em que, estudos de técnicas mais avançadas de tratamento vêm se tornando uma demanda crescente (Iria, 2018).

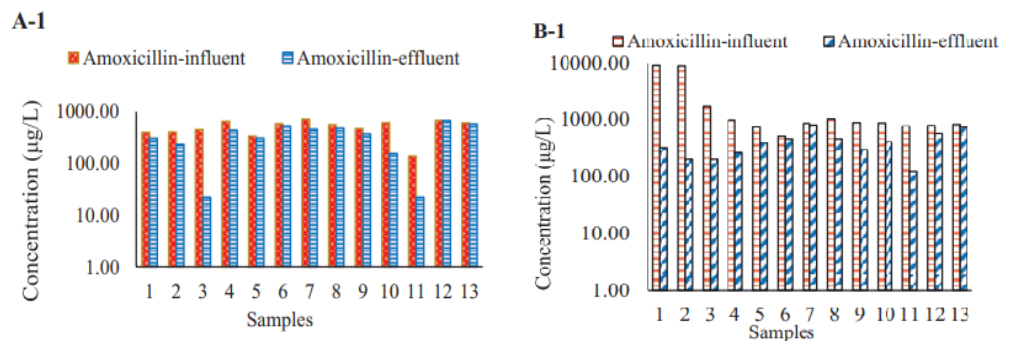
Todavia, neste aspecto temos que nos atentar para que estas tecnologias não fiquem restrita às Universidades. Deste modo, o ideal seria que essas tecnologias agissem como formas preventivas e não como mediadoras de tratamento e remoção (Souza, Silva e Correia, 2009). Porque, depois que o evento já aconteceu se torna difícil a sua remediação.

Neste caso, será que o fato de se remover o contaminante já será suficiente para devolver a biodiversidade desse ecossistema? Bem, esta é uma provocação para se pensar. E além de tudo isso, com certeza, pensando no âmbito econômico, as tecnologias de prevenção, seriam

bem menos custosas. No entanto, apesar de não serem ideais, estas tecnologias de inovação e remoção ainda são muito necessárias e toda técnica que agregue respostas positivas deve ser considerada.

Como o caso das ETEs, que mesmo tendo a funcionalidade pela qual foi projetada estar comumente relacionada a remoção de matéria orgânica, inorgânica e também de microorganismos patogênicos e não para compostos polares, a respeito dos antibióticos, esta atua como um possível minimizador da concentração dos contaminantes emergentes. Entretanto, estas tem apresentado baixa eficiência de remoção dos fármacos, como pode ser visualizado no estudo de Samandari *et al.* (2022), Figura 2.

Figura 2- Concentração do fármaco amoxicilina em afluentes e em efluente

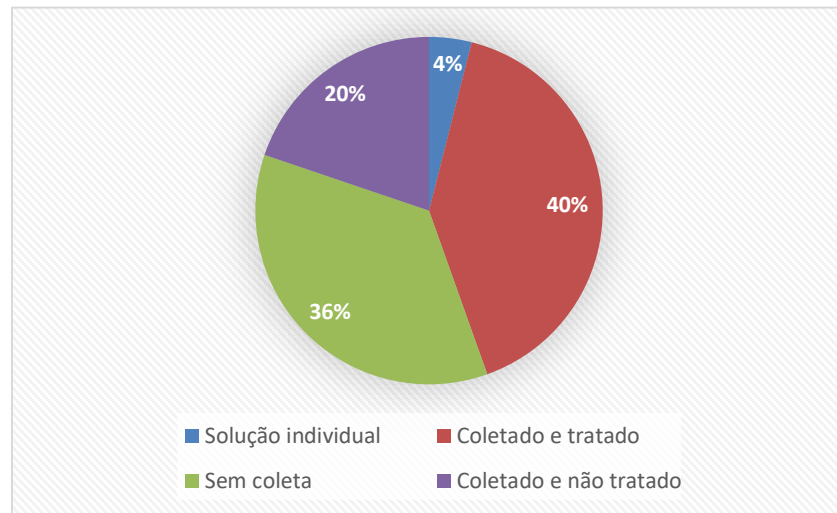


Fonte: Samandari *et al.* (2022)

Legenda: Concentração de amoxicilina em afluentes e efluentes em dois tipos de tratamento A (população de 250.000 habitantes) e B (população de 900.000 habitantes).

Ainda assim, cabe salientar que no Brasil, há um déficit considerável no que diz respeito ao saneamento básico, com muitos municípios sem sistemas de tratamento de esgoto. Pescke, Perez e Lara (2022) ao fazerem um levantamento a fim de verificar o estado do saneamento básico brasileiro, observaram que todos os Estados ainda possuem uma taxa de não coleta dos esgotos, o que vem a indicar um despejo sem tratamento nos recursos hídricos. Um exemplo é o Estado de Minas Gerais, cuja situação está melhor representada no Figura 3 abaixo:

Figura 3- Índice do atendimento de coleta de esgoto da população urbana de Minas Gerais



Fonte: Adaptado de Pescke, Perez e Lara (2022)

Contudo, apesar de boa parte do esgoto não ser coletado, o Estado, em 2020 iniciou uma tentativa de elaboração do Plano Estadual de Saneamento básico (Pesb-MG), tal plano construído com base na lei 11.445/2007 e reformulada pelo novo marco do saneamento básico, a lei federal nº14.026/2020 que busca sobretudo a universalização seja por meio da implementação de parâmetros técnicos, fiscalização e controle do setor na Agência Nacional de águas e Saneamento Básico (ANA) ou ainda por meio da segurança jurídica (Marques *et al.* 2021).

Entretanto, uma das dificuldades na implantação do Pesb- MG está na pequena participação comunitária e também na privatização de grande parte dos serviços oferecidos. Essas duas pautas, trazem implicações tais como: saber ao certo as reais necessidades da população, além de um controle maior de como estes serviços estão sendo realizados e o fato de ser privatizado pode contribuir para uma segregação sanitária ainda maior, pois são justamente as pessoas mais carentes que mais necessitam de melhorias no saneamento, cuja as quais, na maioria das vezes não podem pagar pelos serviços.

Já o município de Inconfidentes, tem o Plano Municipal de Saneamento Básico (PMS) atestando que cerca de 63,7 % de suas residências possuem saneamento adequado (Dados internos não publicados), tal menção discorrida vai de encontro com a fala de Catarina de Albuquerque, reitora especial da Organização das Nações Unidas (ONU), que define o saneamento como um sistema de recolha, transporte, tratamento e eliminação ou reutilização dos excrementos humanos e a correspondente promoção da higiene, (Pinto & Ribas, 2022).

E considerando que o esgoto sanitário é despejado sem nenhum tipo de tratamento no rio Mogi Guaçu, isto pode desencadear o aumento da matéria orgânica na matriz aquática, o que segundo Trovó (2009), poderá inferir no descréscimo da eficiência do processo de fotodegradação, que em parte está associada, segundo Nascimento *et al.* (2023) à atenuação da luz incidente, propiciando assim, para que maiores concentrações do fármaco sejam quantificadas.

Entretanto, por outro lado, o PMS traz uma tentativa de mudança do cenário atual respaldado no relatório técnico preliminar o qual, menciona alternativas para o esgotamento sanitário no município, dentre elas: reator UASB, reator UASB + filtro biológico percolador + decantador secundário, reator UASB + lagoa de polimento, lagoa facultativa, tanque séptico + filtro anaeróbio e ETE's pré fabricadas (dados internos não publicados). Contudo, apesar do relatório técnico existir é preciso tomar o cuidado para que tais melhorias não fiquem restritas à teoria documental, é necessário, portanto, a sua aplicação.

Outro fator que pode estar associado a disponibilidade dos fármacos é o pH apresentados pelo ambiente aquático, tendenciando a se manifestar de forma diversa passando por transformações Físicos - químicas (Iria, 2018), ocasionando a hidrólise do fármaco podendo, assim influenciar na sua ocorrência e concentração. Sá, Neto e Ribeiro (2018), concluíram em sua pesquisa que a hidrólise alcalina só conseguiu bons resultados de inativação no pH de 12,5 no tempo de 60 minutos. Já nos pH de 2,5 e 3 a inativação foi pouco eficaz, na casa dos 10%, veja a Tabela 1:

Tabela 1- Taxa de remoção de amoxicilina sob diferentes pH

pH e melhor Tempo de Hidrólise	Concentração (mg/L)	Remoção
Amox Inicial	10,9	-
11-30min	10,3	5,5%
11,5-30min	7,1	34,5%
12-60min	1,4	87,0%
12,5-60min	0,0	100,0%
2,5-30min	9,8	10,0%
3-60min	9,4	14,1%

Fonte: Sá, Neto e Ribeiro, (2018)

Todavia, segundo a resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) nº 357 de 17 de março de 2005, os recursos hídricos pertencentes a classe II (águas destinadas ao consumo humano, após o tratamento convencional, bem como, para a irrigação de hortaliças, plantas frutíferas e de parques) devem possuir os valores de pH entre 6 e 9. Neste caso, dificilmente ocorrerá a degradação do fármaco devido ao pH ambiental, sendo este passível de ser encontrado no ambiente natural (CONAMA, 2005).

Contudo, esta é uma informação importante para as ETE's que podem estar diminuindo a concentração do antibiótico na água, antes da sua distribuição à população incluindo a hidrólise alcalina no pH de 12,5 no processo de tratamento.

Tal processo já tem sido implementado nos efluentes das indústrias farmacêuticas, no entanto, segundo Longhin (2008), a hidrólise por outro lado, pode ocasionar um decréscimo na capacidade de biodegradabilidade do efluente dos antibióticos penicilâmicos. Isso porque a hidrólise realiza a quebra da molécula, gerando subprodutos que muitas vezes podem ser mais agressivos que os produtos que os originaram, deste modo o mesmo autor salienta que a melhor alternativa seria uma conciliação de técnicas, seja esta química, biológica ou física.

Por outro lado, a correlação entre as residências, as áreas agrícolas e a frequência de consumo também podem agir como um fator de influência (Iria, 2018). Um grande exemplo é o efeito da pandemia do Covid - 19, observado por Samandari *et al.* (2022), que aponta que a concentração de resíduos de amoxicilina foi bem maior durante a pandemia, cuja a maior concentração registrada em afluentes antes e depois do evento foi de 7,24 µg/L e 2134,82 µg/L, respectivamente, representando um aumento considerável.

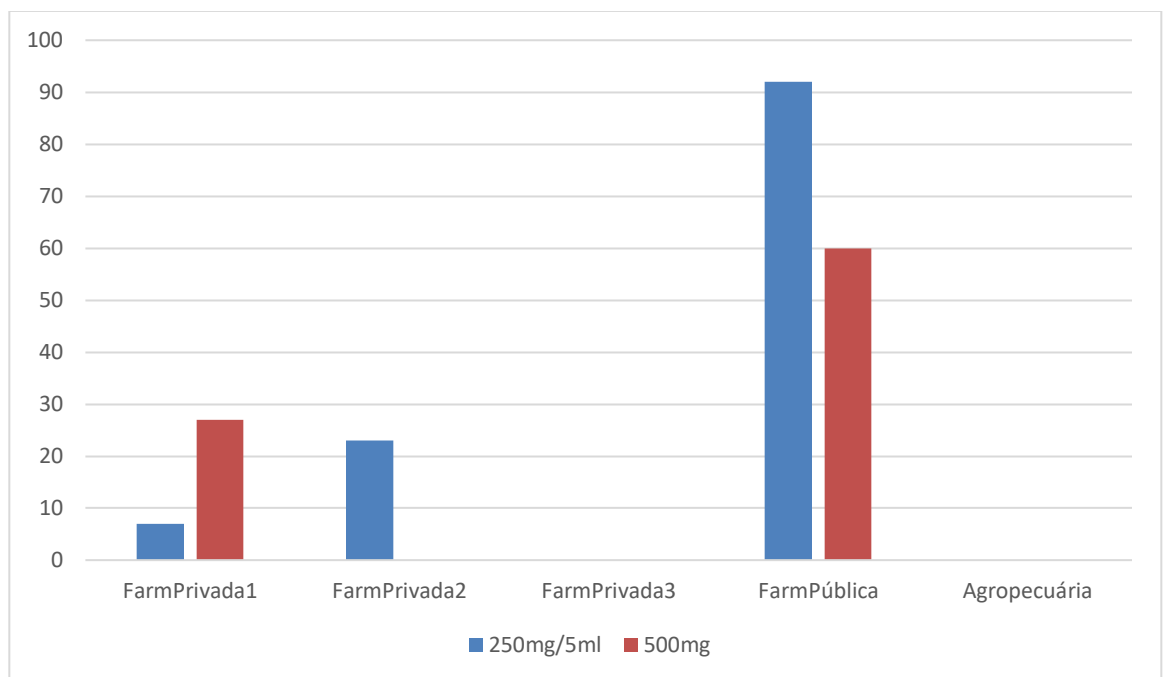
Uma vez que a amoxicilina é muito utilizada tanto na medicina humana quanto na veterinária para o tratamento de infecções urinárias, sinusite e infecções de vias respiratórias inferiores, podendo ser empregue também no tratamento de infecções decorrente de queimaduras de pele, tecido mole e do trato genital (Casarolli, 2013). Tal fármaco está disponível em comprimidos mastigáveis de 125, 200, 250 e 400 mg; comprimidos de 500 e 875 mg; cápsulas de 250 e 500 mg e soluções de 50, 125, 200, 250 e 400 mg/ml (Diaz, 2019).

No entanto, no município de Inconfidentes apenas as apresentações de 500 mg para comprimidos e 250 mg/5ml para soluções foram encontrados, o que pode estar fortemente correlacionado com a posologia mais prescrita pelos médicos/dentistas e /ou veterinários da região. Neste âmbito, o município detém de 5 estabelecimentos que prestam serviços de dispensas de medicamentos, sendo 3 farmácias privadas e 1 pública mantida com recursos da prefeitura e 1 agropecuária. No entanto, esta última afirma não comercializar amoxicilina diassociada do clavulanato, cujo os pacientes são orientados a buscar tal medicamento nas

farmácias.

Em relação ao consumo de amoxicilina seja esta em solução (250 mg/5ml ) ou comprimido (500 mg) foram registrados no mês de maio de 2023, segundo os dados apresentados pelos farmacêuticos (dados internos não publicados), a dispensa de aproximadamente 87 caixas de comprimidos e 122 frascos do fármaco, distribuídos conforme a Figura 4:

Figura 4- Saída de amoxicilina nas formulações encontradas nos diversos estabelecimentos do município de Inconfidentes no mês de Maio de 2023



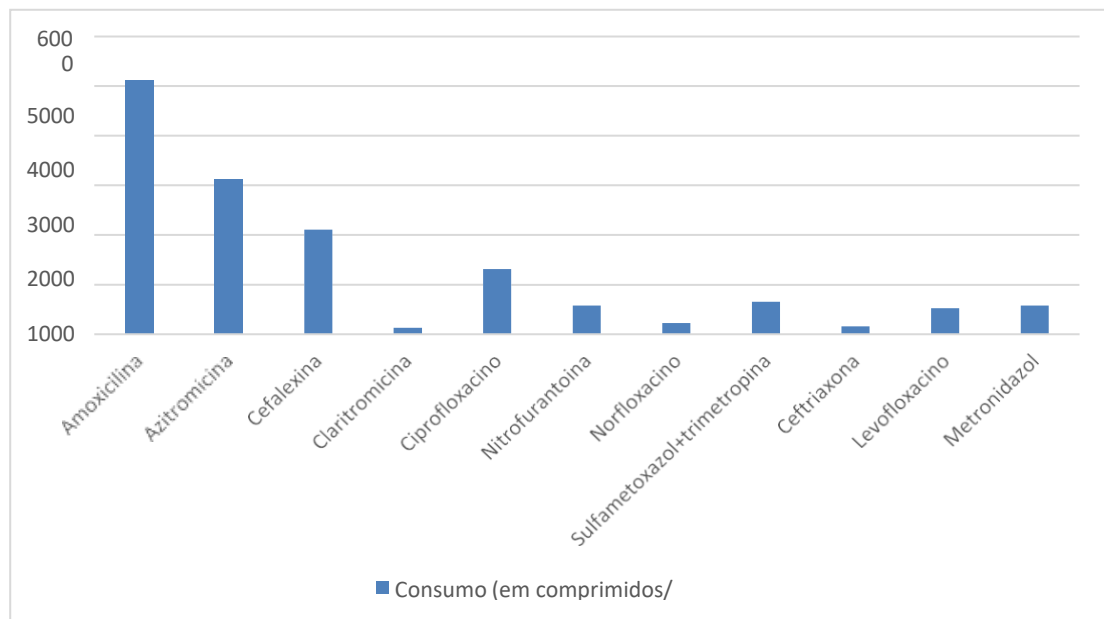
Fonte: Autora (2024)

Entretanto, além das informações apresentadas pelo gráfico acima no que se refere a distribuição da oferta e/ ou procura do medicamento, ainda é possível observar outra característica muito relevante que é o grande subsídio proporcionado pela prefeitura de Inconfidentes à população, transparecendo a sua preocupação com o atendimento às famílias carentes, que tendem a procurar o tratamento em sua maior frequência nos estabelecimentos públicos.

Neste sentido, numa pesquisa mais aprofundada de modo a conhecer quais são os antibióticos acessíveis ofertados pela rede pública foram encontrados a amoxicilina (500 mg), azitromicina (500 mg), cefalexina (500 mg), claritromicina (500 mg), ciprofloxacino (500 mg), nitrofurantoína (100 mg), norfloxacino (400 mg), sulfametoxazol+trimetropina (400 +80 mg),

ceftriaxona (500 e 1000 mg), levofloxacino (500 mg) e metronidazol (250 mg) para comprimidos ou cápsulas e amoxicilina (250 mg/5ml), azitromicina (200 mg/5ml), cefalexina (250 mg/5ml), claritromicina (250 mg/5ml), sulfametoxazol + trimetropina (200 mg +40 mg) e metronidazol (250 mg/5ml) para soluções. Cujo o antibiótico de maior saída, considerando os meses de outubro de 2021 à maio de 2022 foi a amoxicilina para os comprimidos, veja a Figura 5.

Figura 5- Ranking do consumo de antibióticos na apresentação de comprimidos/capsulas no município de Inconfidentes (dados de Outubro de 2021 a Maio de 2022)

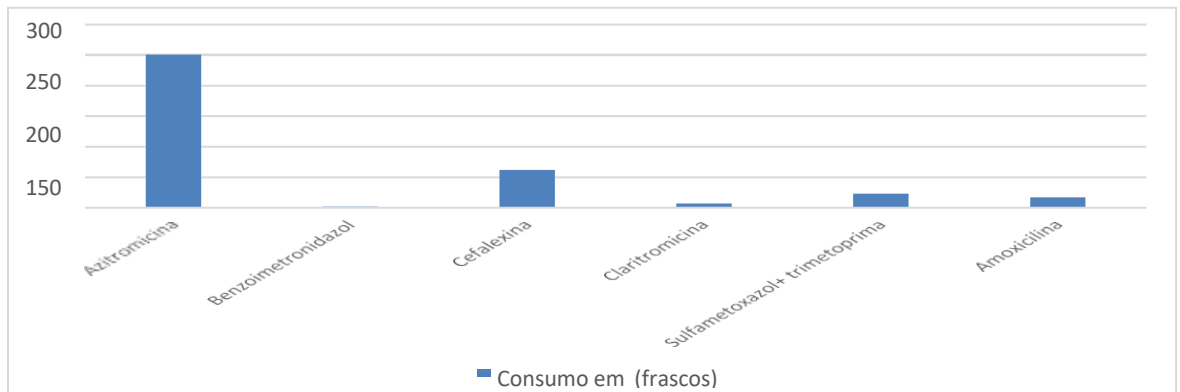


Fonte: Prefeitura de Inconfidentes (dados internos não publicados)2023.

Todavia, o número de registros de frascos só foi menor, porque o antibiótico em solução estava em falta no mercado, no município, no período em que a estimativa foi feita. Em tese, tal deficiência foi decorrente da alta procura durante o surto de Covid-19 que trouxe como consequência o esvaziamento dos estoques conforme reportado por Magalhães *et al.* (2023) ao revelar que o estado de São Paulo, também vivenciou esta dificuldade nos meses de Maio a Julho de 2022. Veja a Figura 6:



Figura 6- Ranking do consumo de antibióticos na apresentação em frascos no município de Inconfidentes- MG



Fonte: Prefeitura de Inconfidentes (dados internos não publicados), 2023.

Entretanto, não somente a pandemia facilitou este cenário, mas como também a guerra da Ucrânia. Isso porque o Brasil é dependente da importação de quase 100% dos insumos farmacêuticos ativos e infelizmente uma das consequências da globalização é esta: se um país no exterior está em crise, uma hora, as consequências iriam se manifestar nos demais. Não obstante, isso contribuiu diretamente para que os fretes internacionais tivessem expressiva alta, dificultando ainda mais o fornecimento (Magalhães *et al.* 2023).

E segundo a estatística apresentada pelo Comércio exterior (COMEX), plataforma de estimativa de exportação e importação de produtos nacionais, nos anos de 2022 à 2023, a importação de medicamentos e produtos farmacêuticos esteve na faixa dos 4.749,72 milhões de dólares, com a maior origem dos produtos advinda da Alemanha (cerca de 724 milhões de dólares), reafirmando a preposição (COMEX, 2023).

E uma consequência deste déficit no abastecimento apontada por Magalhães *et al.* (2023) é a decorrente substituição destes medicamentos por outros, o que revela o forte potencial de reações adversas, o que está relacionado com o desconhecimento das características particulares de cada analito, tais como potência, tempo de início de ação e dosagem. Além disso, a falta de medicamentos também contribuiu para o adiamento ou suspensão de cirurgias, muitas delas, de extrema urgência.

Contudo, apesar do consumo assumir grande inferência sob a detecção do fármaco, a temperatura também pode ser um contribuinte, em que dias mais quentes contribuem para o aumento da atividade microbiana (Carvalho, 2020). Neste caso, os processos biológicos são considerados tecnologias sustentáveis de baixo custo para a remoção do contaminante.

Meng *et al.* (2015) ao estudar a influência das concentrações de amoxicilina na estrutura da comunidade microbiana em um reator EGSB verificaram que com o incremento do

antibiótico, populações de bactérias tais como: *Ignavibacterium album* (NR074698), *Uncultured bacterium* (AB248642) e *Anaeroarcus burkinensis* (NR025298), responsáveis pela remoção de amoxicilina foram enriquecidas, cuja as concentrações usadas estavam na faixa de 12,3 mg/L, 19,7 mg/L, 52,6 mg/L, 90,4 mg/L e 214,7 mg/L.

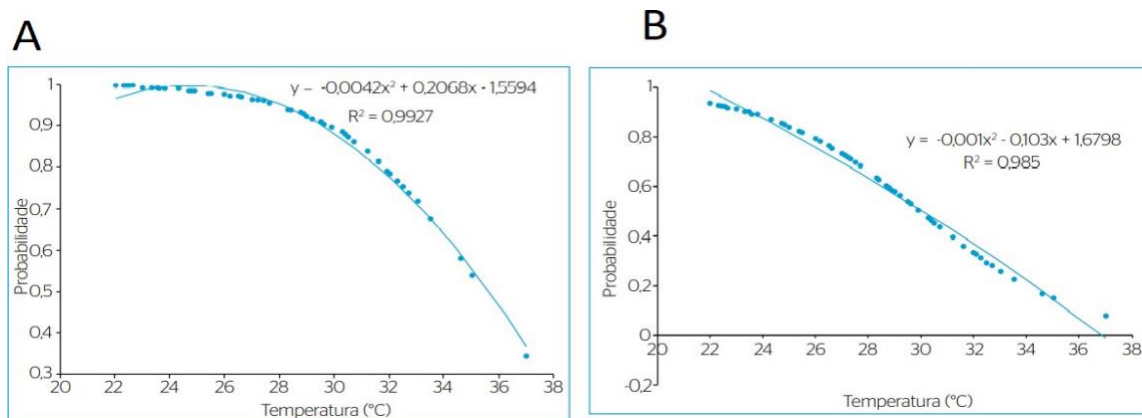
No entanto, como geralmente as concentrações encontradas no ambiente aquático estão na faixa de nanograma e micrograma por litro é considerável que o processo de degradação biológico, neste caso, ocorra de forma muito lenta, em que, sugere-se para que se atinja a devida eficiência seja necessária uma pré-concentração do contaminante no reator acoplado ao sistema de tratamento de esgoto.

E segundo Baena- Nogueras, González-Mazo e Lara- Martín (2017), a salinidade da matriz pode estar influenciando no processo de biodegradabilidade do fármaco, isso porque o alto teor de sais pode provocar a plasmólise no afluente de um sistema biológico ocasionando a perda da atividade celular (Carvalho, 2020). E neste requisito a Resolução do Conama nº 357, menciona que o teor de sais do ambiente de água doce deve ser igual ou inferior a 5000 mg/L.

Por outro lado, a temperatura, também está muito relacionada às adversidades das estações do ano, como no caso de amostras colhidas no outono e no inverno que tendem a apresentar maiores concentrações do resíduo, uma vez que, a temperatura é mais baixa e a incidência solar é menor, considerando que uma das formas de degradação e remoção dos antibióticos pertencentes a classe das penicilinas ocorre por fotólise (Iria, 2018).

Américo-Pinheiro *et al.* (2017), ao monitorar os fármacos diclofenaco e naproxeno no córrego da onça no Mato Grosso do Sul constataram que quando mais se aumenta a temperatura, menor será a chance de detecção veja a Figura 7:

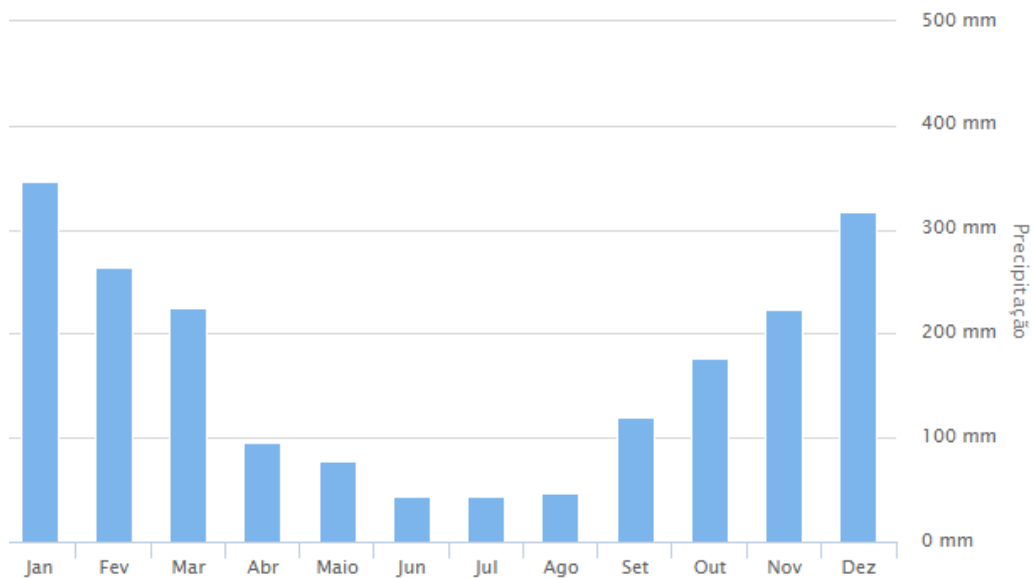
Figura 7- Probabilidade de detecção de diclofenaco (A) e naproxeno (B)



Fonte: (AMÉRICO-PINHEIRO *et al.* 2017)

Neste viés, os períodos secos são mais indicados para a coleta, considerando que uma precipitação alta pode atuar como diluente do contaminante. Conforme abordado por Carvalho (2020), ao afirmar que a velafaxina só conseguiu ser detectada nos meses de seca, em que a precipitação média foi menor que 25mm. No entanto, para se determinar os melhores meses para a coleta, torna-se necessário o conhecimento da flutuação da precipitação ao longo dos meses como retratado na Figura 8:

Figura 8- Dados de precipitação do município de Inconfidentes desde 1993



Fonte: Climatedo (2023)

E mediante os dados expostos do município, os meses em que há uma queda na incidência de chuvas são os meses de abril a agosto, estes mais convenientes para a detecção dos contaminantes.

Não obstante, as técnicas de gerenciamento dos emergentes contaminantes, tais como a transferência de nível também podem influenciar na concentração do fármaco, atuando de forma a diminuir a sua concentração (Talib; Randhir, 2016). Porém, neste caso o problema será amenizado, mas não solucionado.

Outro fator, seria o volume das amostras, assim como o período destinado de coleta (Zarei *et al.* 2020). Os chamados viés da amostra. Neste caso, tornam-se necessários em termos de comparação, conhecer todas as variáveis que possam influenciar nos resultados da amostragem para que não ocorra inferências inadequadas sobre os dados. No entanto, cabe

salientar que mesmo em pequenas concentrações, o fármaco pode trazer uma série de implicações ao ambiente.

### 2.3 CONSEQUÊNCIAS DECORRENTES DA CONTAMINAÇÃO

Segundo Carvalho, (2020), uma das grandes implicações dos antibióticos está no aumento da resistência bacteriana . Neste sentido, Poudel *et al.* (2009), ao realizar um estudo para a verificar a resistência bacteriana a alguns antibióticos, constatou que a amoxicilina possui uma taxa de 90% de resistência a *Escherichia coli*, 80% a *Samonella spp* e 69% a *Staphylococcus aureus*, bactérias estas que estão fortemente relacionadas aos problemas gastrointestinais.

França e Melloni (2014), também observaram a resistência bacteriana quando utilizou-se um disco de difusão de 30 µg de amoxicilina à 131 isolados, resultando numa taxa de 54,2% de resistência, ao analisar os recursos hídricos dos municípios de Itajubá, Gonçalves, Brazópolis, Maria da Fé e Wenceslau Braz.

E ainda mais alarmante, segundo Branco *et al.* (2021), seriam as estirpes de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases, cujas as enzimas conferem resistência a todos os β-lactâmicos disponíveis, sendo facilmente encontrada em água, esgoto e solo.

Como reportado por Zagui *et al.* (2020), que constatou a resistência de *Klebsiella pneumoniae* a 10µg de amoxicilina nos efluentes de um ambiente hospitalar de Ribeirão Preto, localizado no norte de São Paulo, concentração esta, três vezes menor do que a estudada por França e Melloni (2014).

Zagui *et al.* (2020), também identificou demais bactérias que possuem genes resistentes à amoxicilina, tais como: *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Hafnia alvei* e *Enterobacter cloacae*, ressaltando que uma vez que o ambiente aquático, principalmente os efluentes são ricos em nutrientes, estes podem contribuir para a transferência horizontal do gene, em que os plamídeos acabam sendo compartilhados, o que vem a denotar uma declarada fragilidade da saúde pública.

Segundo Jiménez, Jiménez e Andrés (2021) numa perspectiva não muito otimista declara que a resistência bacteriana poderá ocasionar ainda, um déficit destrutivo no setor econômico previstos até 2050 se nenhuma medida em relação ao estabelecimento de limites no que diz respeito a presença de antibióticos no meio ambiente for tomada. Samandari *et al.* (2022) pressupõe que a pandemia do Covid-19 vivenciada no final de 2019 a meados de 2022, fez com que aumentasse ainda mais o consumo de antibióticos proporcionando a resistência de

vários microorganismos. A estimativa é que o acréscimo tenha alcançado a casa dos 30%.

O aumento das bactérias resistentes tem sido o assunto mais comentado da atualidade na comunidade científica, sendo até mesmo capa de uma das revistas nacionais de divulgação científica a população, a Revista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) em sua primeira edição de 2024.

A reportagem tras a grande preocupação com a ameaça da resistência bacteriana nos hospitais brasileiros que tem sido facilitada pelo uso intensivo de antibióticos, seja estes em prol a saúde humana, em alimentos ou ainda para tratamentos de animais para ganho de peso, o que acaba por propiciar a seleção das variedades resistentes. E de acordo com Masola *et al.* (2023), o uso desregrado de antibióticos está muito relacionado com a prescrição preventiva destes conjuntamente com a falta de exames pré-confirmatórios dos melhores indicados para o tratamento, conforme apontado pela FAPESP (2024).

Galvão *et al.* (2023), observaram que cerca de 3,3% dos indivíduos que participaram de sua entrevista, afirmaram induzir os médicos a prescreverem antibióticos, mesmo o profissional afirmar que tal medida não era necessária e outro dado que implica diretamente na resistência bacteriana é que 6,7% dos entrevistados afirmaram fazer o uso do antibiótico fora do prazo ou com prescrição antiga.

E o caso é tão grave que a contaminação por microorganismos resistentes já tem propiciado a morte no mundo todo, de cerca de 1,27 milhões de pessoas. No entanto, a estimativa sobe para 4,95 milhões quando estas infecções são colocadas como doenças secundárias. Neste contexto, seis bactérias são apontadas como as principais responsáveis por 70% destas mortes, sendo elas: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Todavia, conforme acentua Masola *et al.* (2023), não podemos esquecer que a resistência bacteriana é um processo natural e o que estamos enfatizando aqui é que esta tem sido acelerada pelo uso demasiado dos antibióticos.

Contudo, outra consequência tem sido a capacidade de aferir mudanças na estrutura e comunidade dos microorganismos (Poudel *et al.* 2009) que são responsáveis pelo equilíbrio ecológico e conservação da biodiversidade (Goessens *et al.* 2020). Um grande exemplo é a afloração das cianobactérias que por sua vez acabam por liberar toxicinas que inferem sobre o odor e o sabor do recurso hídrico. Novo *et al.* (2023) supõe que as toxicinas liberadas por estes organismos são decorrentes da quebra celular, destruição ou sua morte que pode estar fortemente correlacionada com a sua toxicidade frente a presença dos antibióticos.

Oliveira (2015), ao estudar a resistência de cianobactérias a antibióticos, em especial à amoxicilina, na faixa de concentração estudada que variou de: 0 a 1,6 mg/L para as espécies: *Microcystis aeruginosa*, *Planktothrix agardhii* e *Planktothrix mougeotii*, constatou que: a *M. aeruginosa* foi sensível à concentração de 0,1 mg/L, a *P. agardhii* a 0,05 mg/L e *P. mougeotii* não foi suscetível a nenhuma dosagem de amoxicilina estudada, esta última, podendo estar muito relacionada a dificuldade de quebra de sua parede celular que se apresenta mais espessa, considerando que a forma de ação dos betalactâmicos ocorre pela quebra da parede bacteriana, o que não indicia necessariamente a comprovação da resistência, levando em conta que o estudo apresentado pela autora não atestou genes resistentes à amoxicilina.

Outra espécie de cianobactéria afetada pela amoxicilina é a *S. leopoliensis*, inibida pelas concentrações de 0.00156, 0.00078 e 0.00222 mg/L. Cujo os mesmos autores ressaltaram que a amoxicilina não é tóxica para as algas eucarióticas. No entanto, em relação as demais plantas aquáticas a concentração de 1 mg/L causou sensibilidade em clorófitas e carotenóides (Echa, 2022).

Tais resultados podem confirmar a suposição de Novo *et al.* (2023) uma vez que foi constatado que algumas espécies de cianobactérias são sensíveis ao antibiótico amoxicilina. Deste modo, considerando que as cianobactérias possuem um papel fundamental na manutenção dos ecossistemas aquáticos, tais como a produção de oxigênio, fixação de azoto e fornecimento de nutrientes necessários à sobrevivência de diversos microorganismos, a emissão destes poluentes deve ser controlada.

E um indicativo maior disso é que outros grupos de organismos aquáticos podem sofrer com o contaminante, como no caso dos peixes zebrafish, cuja a mortalidade se torna possível em concentrações maiores que 100 mg/L, além de alguns invertebrados como a *D. magna* e *M. macropoda* que podem ser imobilizados em concentrações acima de 1000 mg/L (Echa, 2022).

Conectadamente, Khan *et al.* (2022), abordam sobre o impacto indireto dos resíduos na agricultura, posto que estes podem chegar no ambiente através de esterco e purinas utilizados como fertilizantes, ocasionando a contaminação dos alimentos e consequentemente os seguintes níveis tróficos.

Um desses casos é o apresentado por Goessens *et al.* (2020) que enuncia que o incremento populacional aliado à pressão agrícola ocasionou um desequilíbrio na população de fungos infecciosos que passaram a afetar os anfíbios, tanto diretamente como indiretamente por meio da dieta. Porém ainda são ausentes os estudos da amoxicilina no ambiente terrestre, seja estes, para macro e microorganismos do solo ou ainda para plantas (Echa, 2022).

Já no que tange a implicação sobre o consumo humano, esta pode ocorrer devido a sua

exposição a longo prazo, que pode ser oriunda do consumo direto ou ao contato dermatológico (Iria, 2018), estando altamente relacionado com a concentração do fármaco ao qual foi exposto e a devida expectativa de vida do indivíduo. No entanto, contrariando esta preposição estão as conclusões presentes no relatório da União Européia, cuja a amoxicilina estava presente na lista de substâncias sujeitas ao monitoramento, adicionada na decisão de execução (UE) 2018/840 da comissão de 5 de junho de 2018, cuja a inserção foi coerente com o Plano Europeu “Uma só saúde” contra a Resistência aos Agentes Antimicrobianos (RAM). Em que, a mesma permaneceu por quatro anos, ao qual os resultados apontaram que a amoxicilina possui um baixo potencial de bioacumulação ( $\log K_{ow} < 3$ ) ECHA(2022).

Por outro lado, Talib e Randhir (2016), reportam que um possível impacto na saúde dos humanos poderia ser a redução no número de espermatozoides humanos e também um déficit no crescimento do embrião, além de distúrbios hormonais, o que vem a indicar ainda mais a necessidade na determinação e consagração de uma legislação adequada (Iria, 2018).

## 2.4 LEGISLAÇÃO VIGENTE

Falqueto e Kligerman (2012) ao estudar sobre as normalizações vigentes na região sudeste sobre a destinação correta de resíduos de fármacos dispõe que estas por sua vez não mencionam qual o tratamento específico a ser aplicado para cada tipo de princípio ativo (Escher *et al.* 2019). Ao qual, as indústrias farmacêuticas não podem ser punidas, uma vez que estão cumprindo a legislação que é fazer o descarte, no entanto, a forma como este é realizado, ainda é pouco questionado e segundo Maltez (2020), os efeitos toxicológicos nem tem sido considerados.

No caso do município de Inconfidentes os resíduos farmacêuticos são agrupados no Grupo B- Resíduos de Serviços de Saúde que segundo a Resolução nº 222 de 2018 da ANVISA, são abrangidos os resíduos contendo produtos químicos que podem apresentar risco à saúde pública ou ao meio ambiente, dependendo de suas características de inflamabilidade, corrosividade, reatividade e toxicidade (ANVISA, 2018).

A destinação destes resíduos segue a Resolução 13 de 2012 do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais (IBAMA), sob o código 180201, que são produtos hormonais e produtos antimicrobianos, citostáticos, antineoplásicos- imunossuppressores, digitálicos, imunomoduladores, antiretrovirais;

E em um levantamento realizado no município de Inconfidentes de Janeiro de 2023 à Junho de 2024 sobre a frequência e o volume de resíduos farmacêuticos descartados, pôde ser

observado que a frequência de descarte acontece quando a bombona plástica está cheia, o que pode ocorrer a cada 2 meses ou em períodos maiores, sendo que a média de descarte mensal é de 15,8 Kg segundo os dados fornecidos pela vigilância sanitária do município (dados não publicados).

Porém este número poderia ser bem maior se a população recebesse orientações sobre como fazer o descarte. Pois com a sensibilização e conscientização da população menos impactos seriam observados no ambiente e conjuntamente com os estudos de monitoramento dos recursos hídricos, a qualidade da água estaria respaldada.

A exemplo das organizações como a Unesco, que tem manifestado interesse na detecção e remoção dos emergentes contaminantes estando presentes na agenda 2030 (Castillo-Zacarías *et al.* 2021), o que é um grande passo, para a construção de normativas mais apropriadas e também da imposição de limites aos países.

A agenda 2030 é composta por 17 objetivos e 169 metas, cujo o objetivo 6, meta 6.3 trata-se da melhoria na qualidade hídrica e redução da poluição com a eliminação de despejos e minimização da liberação de produtos químicos (IPEA, 2022).

No entanto, a proteção e o combate a poluição ao meio ambiente já estava estampada no artigo 23, inciso VI da Constituição Federal de 1988, sendo considerada uma competência dos Estados, Distrito Federal e Municípios, o que vem a transparecer, passos muitos lentos em prol ao cumprimento desta meta.

Contudo, segundo a resolução nº 357 do Conama, os órgãos públicos tem o poder de fazer alterações nos parâmetros estabelecidos. Tal menção, pode ser encontrada no artigo 11º do documento, estabelecendo que:

O Poder Público poderá, a qualquer momento, acrescentar outras condições e padrões de qualidade, para um determinado corpo de água, ou torná-los mais restritivos, tendo em vista as condições locais, mediante fundamentação técnica (CONAMA, 2005, p.6).

A delimitação destes limites são muito necessários, considerando que os achados de resíduos de fármaco já atingem mais de 50% dos rios mundiais, significando que este não é apenas um problema dos países subdesenvolvidos, mas como também de países de primeiro mundo (Wilkinson *et al.* 2022).

Tal pesquisa foi bastante ambiciosa e necessária, envolvendo 127 autores representantes de 86 instituições englobando todos os continentes do mundo em prol a detecção de fármacos, o que vem enfatizar a grande necessidade de melhorias, que não se dá mais para adiar (Wilkinson *et al.* 2022).

E nesta mesma linha de pensamento, segundo Oliveira (2017), ao lançar uma estimativa



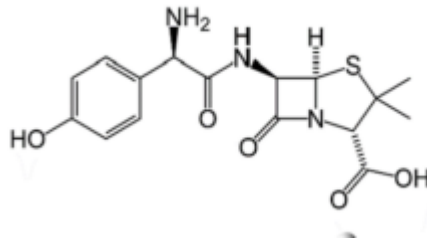
de quanto do fármaco amoxicilina acaba alcançando os recursos hídricos pelo intermédio da rede de esgoto temos que: considerando que no município de Inconfidentes há aproximadamente 7301 adultos segundo os dados do (IBGE, 2022). O que aconteceria se todos consumissem o antibiótico conforme o prescrito ou seja 1 comprimido de 500 mg de 8 em 8 h por 7 dias? Bem, isso equivale a 10,5 gramas por adulto a cada final de tratamento e haja vista que de 60 a 70% do analito são excretados de forma inalterada no ambiente, seria o mesmo que dizer que 7,35 gramas chegariam ao esgoto sanitário por pessoa ou seja, cerca de 5 kg e 300 gramas, considerando a população total. Contudo, esta é uma estimada bastante audaciosa, porque seria muito improvável que a população inteira ficasse doente ao mesmo tempo e tomassem o mesmo medicamento, porém neste raciocínio já dá para se ter uma grande noção do impacto que é a chegada do contaminante no recurso hídrico.

Neste aspecto, associada ao Conselho de Proteção e Patrimônio Ambiental (EPHC) da Austrália elaborou diretrizes aplicáveis ao abastecimento de água potável por efluentes municipais tratados, a Australian National Guidelines for Water Recycling (Phase 2). Esse documento prediz que a dosagem máxima recomendada para a amoxicilina em água destinada ao abastecimento é de 0,0015 µg/ml (Nrmmc, Ephc, Nhmrc, 2008).

## 2.5 O FÁRMACO AMOXICILINA

A amoxicilina é um fármaco cujo nome segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) é (2S,5R,6R)-6-[[ (2R) - 2 -amino - 2 - (4- hidroxifenol)acetil-amido] - 3,3 - dimetil - 7 - oxo - 4 - tia - 1 - azabicyclo [3.2.0] heptano -2-ácido carboxílico, com fórmula molecular: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (FARMACOPÉIA, 2019) e fórmula estrutural conforme apresentada pela Figura 9:

Figura 9- Fórmula estrutural da amoxicilina



Fonte: Anastopolos *et al.* (2020)

Legenda: O- Oxigênio

N- Nitrogênio

H- Hidrogênio

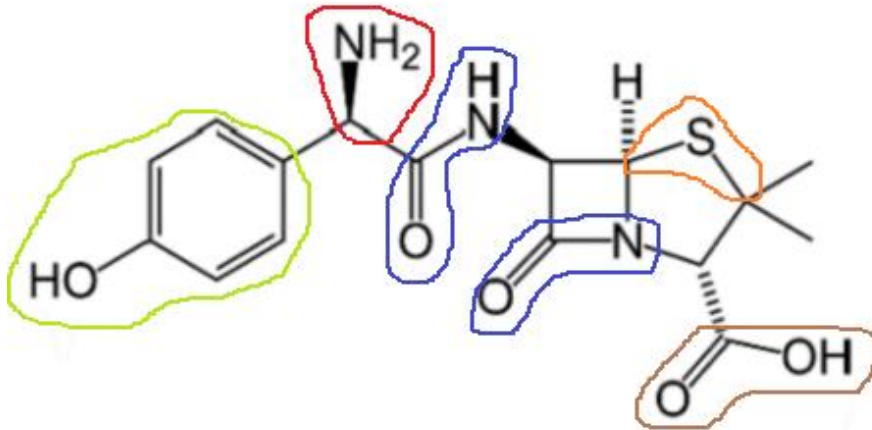
S- Enxofre

As propriedades Físico - químicas da amoxicilina em relação ao peso molecular é de 365,4 g/mol; log  $k_{ow}$  de 0,87; log de kd de -2,69 e solubidade em água de 3430 mg/L a 25°C (Diaz, 2019). No entanto, a molécula tende a apresentar melhor solubidade em pH baixo (ácidos) ou elevados (básicos), desde que o pH da solução não esteja próxima de seu ponto isoelétrico segundo Bezerra (2016), ou seja na faixa de 3 a 6, conforme apontado por Anastopoulos *et al.* (2020).

O fármaco é um antibiótico semissintético, cujo o espectro de ação foi aumentado devido a presença do grupo amina que confere maior estabilidade em meio ácido (Bezerra, 2016).

O analito apresenta vários grupos funcionais, tais como amina, ácido carboxílico, fenol, amida e sulfeto sendo os três primeiros, principais (Anastopoulos *et al.* 2020). Tais funções orgânicas estão melhor representadas pela Figura 10 :

Figura 10- Funções orgânicas presentes no fármaco amoxicilina



Fonte: Adaptado de ANASTOPOULOS *et al.* (2020)

Legenda: verde: fenol;  
vermelho: amina;  
azul: amida;  
laranja: sulfeto;  
marrom: ácido carboxílico.

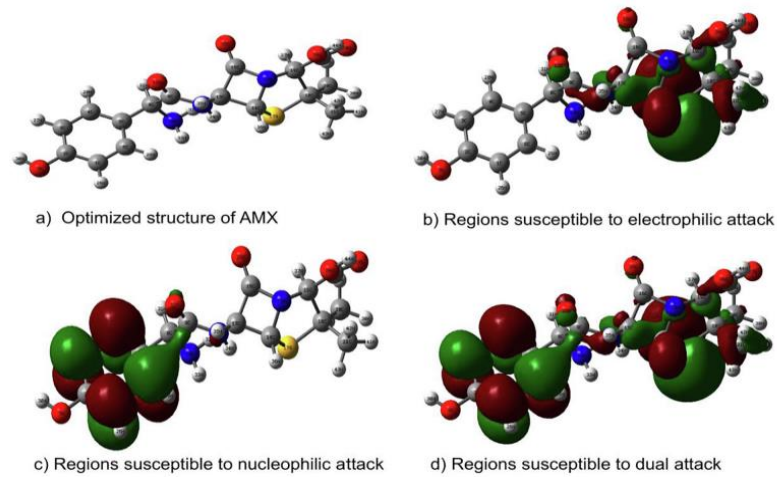
Segundo Yang *et al.* (2020) a estabilidade destes grupos funcionais pode determinar as vias de degradação da molécula. Cujas a estabilidade da molécula é fortemente influenciada pelo pH e sua interação com o  $pK_a$ , em que enfatiza que a amoxicilina apresenta três distintos  $pK_a$ s, que se referem às três funções orgânicas principais sendo o  $pK_{a1}$ : 2.68 (grupo carboxílico),  $pK_{a2}$ : 7.49 (grupo amina) e  $pK_{a3}$ : 9.63 (grupo hidroxila fenólico) (Anastopoulos *et al.* 2020).

Deste modo, Anastopoulos *et al.* (2020), descreve ainda 4 tipos de interação do  $pK_a$  com o pH, sendo elas:

1.  $pH < pK_{a1}$  o grupo amina que vai determinar a carga da molécula, que neste caso é positiva.
2.  $pK_{a1} \geq pH \leq pK_{a2}$ , neste caso ocorrerá a desprotonação do grupo carboxílico ou a manifestação da forma neutra da molécula (pH entre 3 e 6).
3.  $pK_{a2} \geq pH \leq pK_{a3}$ , neste caso, ocorrerá a desprotonação dos grupos carboxílico e amina.
4.  $pH > pK_{a3}$ , neste caso ocorrerá a desprotonação do grupo hidroxila fenólico com a molécula manifestando carga negativa.

Contudo, Zhang *et al.* (2019), menciona que a carga da molécula de amoxicilina é influenciada por suas distintas regiões que são suscetíveis ao ataque nucleofílico, eletrofílico ou por ambos. Observe a Figura 11:

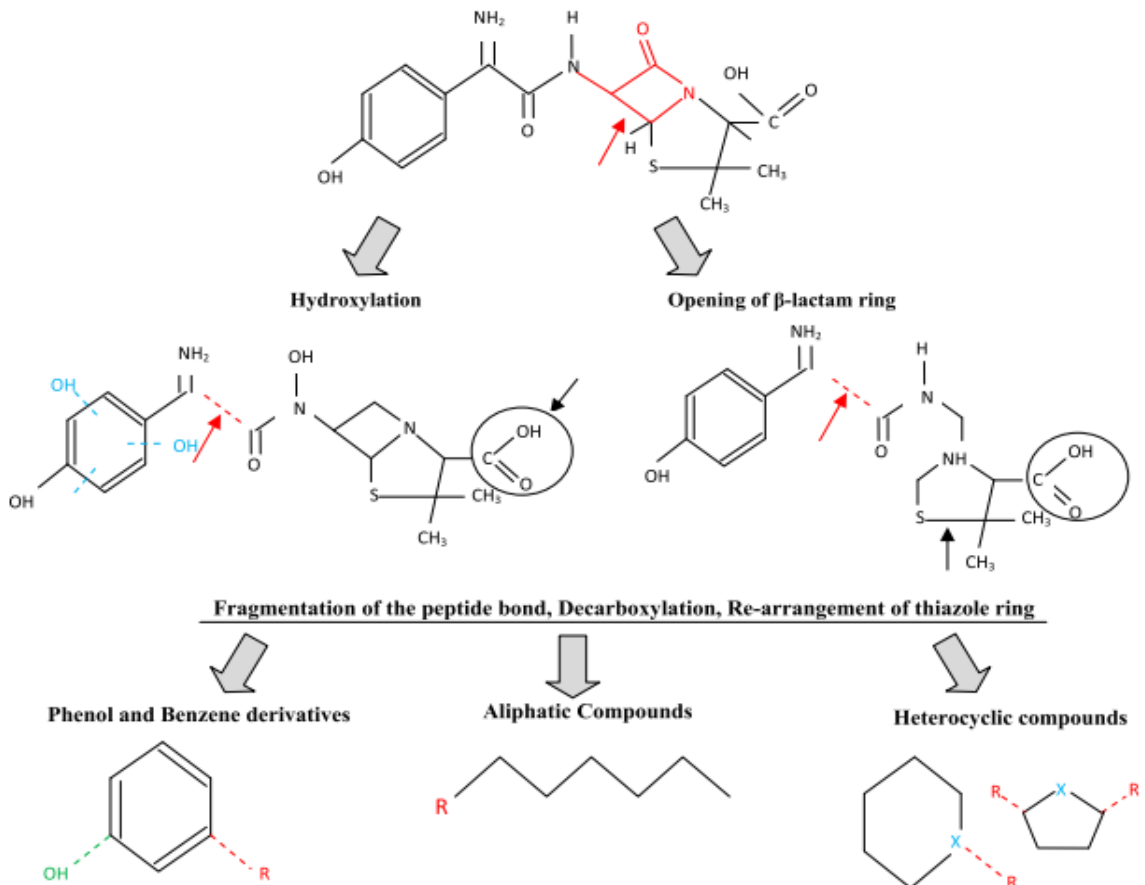
Figura 11- Regiões suscetíveis ao ataque eletrofílico (b), nucleofílico (c), ambos (d)



Fonte: Zhang *et al.* (2019)

No entanto, Anastopoulos *et al.* (2020) enfatiza que o fármaco amoxicilina só consegue penetrar no microporo de um adsorvente quando este está na sua forma estável ou seja entre os pH 3 e 6. Já no que se refere as vias de degradação reportadas na literatura, Dogan e kidak (2016) mencionam três possíveis rotas conforme apresentado pela Figura 12:

Figura 12- Possíveis vias de degradação da amoxicilina



Fonte: Dogan e Kidak (2016)

Bezerra (2016), reporta ainda a influência da temperatura nas constantes de diassociação, em que, os valores do  $pK_{a1}$  aumentaram e os valores do  $pK_{a2}$  diminuíram com o aumento da temperatura, respectivamente. Deste modo, o grupo carboxílico aumenta o caráter ácido e o grupo amina se torna mais básico, propiciando para que a molécula assuma o seu caráter zwitteriônico. Entretanto, o  $pK_{a3}$  age de forma inversa ao aumento da temperatura.

No seu estudo termodinâmico frente ao comportamento da constante de diassociação da amoxicilina e sua relação com a temperatura, Bezerra (2016), conclui que a diassociação do grupo carboxílico presente na molécula ocorre através de uma reação exotérmica, enquanto as demais reações de diassociação ocorre de forma endotérmica.

## 2.6 TÉCNICAS DE DETECÇÃO E SEPARAÇÃO

A escolha da melhor técnica para a detecção do contaminante deve levar em conta o conhecimento das características do analito. Neste viés a Tabela 2, tras um recorte dos métodos

mais usuais para a detecção e quantificação de amoxicilina em amostras ambientais.

Tabela 2- Método de análise de detecção de amoxicilina nos recursos hídricos

Métodos de Análise	Autores	Local
Cromatografia Líquida de alta eficiência com detecção por Ultravioleta (HPLC-UV)	Oliveira <i>et al.</i> (2015)	Bahia, Brasil
Cromatografia Líquida de alta eficiência com detecção por Ultravioleta (HPLC-UV)	Samandari <i>et al.</i> (2022)	Isfahan, Irã
Cromatografia Líquida de alta eficiência com detecção por Ultravioleta (HPLC-UV)	Wagner <i>et al.</i> (2017)	Paraná, Brasil
Cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massa	Boger <i>et al.</i> (2021)	Paraná, Brasil
Cromatografia Líquida de alta eficiência com detecção por Ultravioleta (HPLC-UV-DAD)	Locatelli (2011)	São Paulo, Brasil
Cromatografia Líquida de alta eficiência acoplado ao espectrômetro de massa	Gomes <i>et al.</i> (2022)	Minas Gerais, Brasil

Fonte: Autora (2024)

Visualizando a Tabela 2 é notável que o HPLC é a técnica predominantemente mais usada, seja este só com detecção UV ou ainda com acoplamento à espectrometria de massa. Porém, há outros métodos de detecção, tais como a cromatografia a gás e detecção com espectrofotômetro UV-Vis e ainda a junção das metodologias do HPLC e extração em fase sólida (SPE).

Tal observação também foi apontada por Fatta *et al.* (2007) não somente para o fármaco amoxicilina, mas como também aos demais contaminantes, tais como: atenolol, bisoprolol, hidroclotiazida, sulfametazina, dentre outros.

Em que, segundo Oliveira (2017), isso se deve a não necessidade de derivatização do composto, como pode ocorrer na cromatografia a gás, afetando assim a exatidão do método resultando no aumento do custo da análise e o tempo de preparo da amostra.

Deste modo, com base nos registros literários expostos optou-se pelo uso da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), para a separação e detecção da amoxicilina. Cujo, o funcionamento se dá a altas pressões com utilização do meio líquido como fase móvel

e a coluna de aço inoxidável contendo a fase estacionária funcionalizada, uma vez que o tipo de cromatograma utilizado foi a de fase reversa.

Neste viés, a fase móvel pode ser descrita como o arraste do analito até a fase estacionária, por onde ficará retido até a sua detecção, separando-se então da fase móvel. O aparelho por sua vez, pode estar acoplado a variados tipos de detectores, podendo ser a Espectofotometria ultravioleta e visível com arranjo de diodos (UV-Vis/DAD), fluorescência, dentre outros, que após a detecção apresentam um cromatograma que faz parte do sistema analítico, em que a amostra pode ser facilmente visualizada. Outros elementos do HPLC são a bomba de distribuição do meio líquido e o injetor.

Já no que tange aos tipos de análises cromatográficas, estas podem ocorrer de forma isocrática ou gradiente. As duas formas de eluição se diferenciam pelo fato da eluição em modo isocrático manter constante as proporções das diferentes fases móveis ao longo do arraste do analito pela fase móvel até a fase estacionária. Já o modo de eluição em gradiente, as proporções da fase móvel tende a variar em proporção e tempo.

Contudo, em relação à quantificação do analito, optou-se pelo uso do espectrofotômetro UV-Vis, cuja a quantificação da amoxicilina no ambiente, em especial nos recursos hídricos é de suma importância, uma vez que se trata de um antibiótico de alto consumo, seja para o uso humano ou veterinário, ainda mais considerando este ser um potente medicamento contra infecções generalizadas que vão desde afecções do trato respiratório à genitais. Sem contar, que o mesmo quando alcança os recursos hídricos pode, dependendo da concentração encontrada acelerar a resistência bacteriana, provocar a morte de algumas espécies de cianobactérias, moluscos, dentre outros.

Diante desta necessidade, o uso do HPLC, juntamente com o UV- Vis se mostraram muito viáveis, uma vez que conseguem fazer a determinação do analito com bastante precisão e sem a necessidade de derivatização.

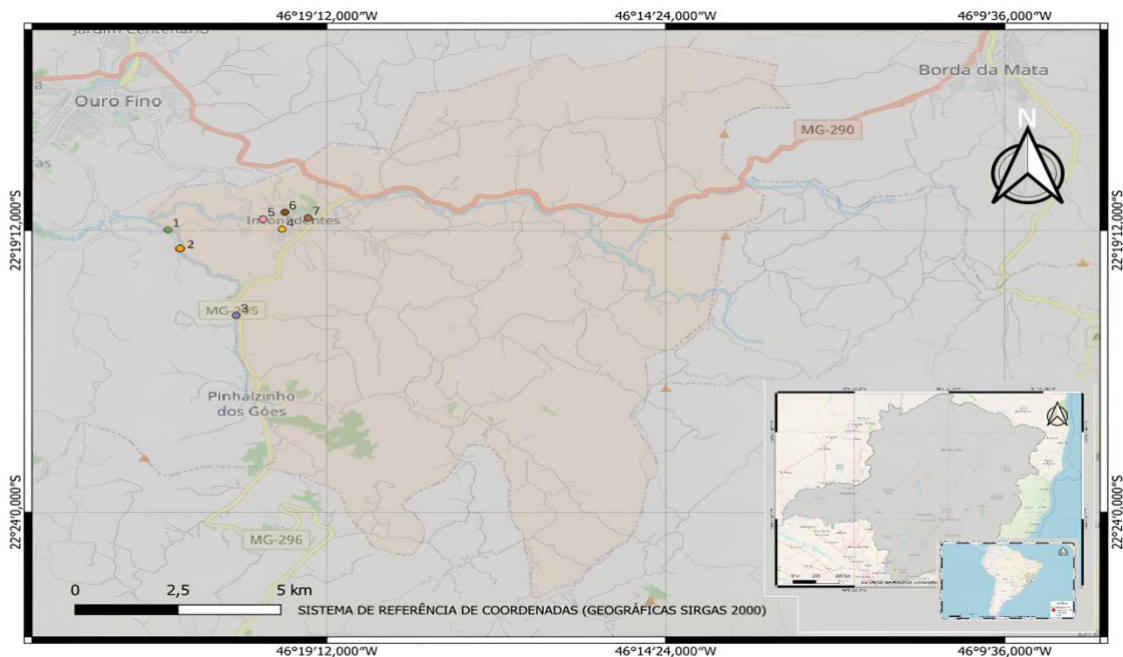
### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi conduzida no município de Inconfidentes que encontra-se em região drenada pela bacia hidrográfica dos afluentes mineiros dos Rios Mogi-Guaçu e Pardo, com nascente em Bom Repouso e Ipuíuna, respectivamente. A probabilidade de contaminação dos lençóis freáticos no município é grande uma vez que a sua profundidade é rasa, com no máximo 75 m. Cujos 49,5% do abastecimento de água é proveniente da rede pública, 40% de mina, 4,5% de poços e 4,5% de cisterna de acordo com o PMS (dados não publicados).

A área de estudo pode ser melhor visualizada pelo mapa apresentado na Figura 13 abaixo:

Figura 13- Georeferenciamento da área de estudo



Fonte: José Luiz Santos Barcelos (2023) ( dados não publicados)

Legenda: Amostra1- Rio Pitanga, Amostra2- Rio Pitanga, Amostra3- Rio Pitanga, Amostra4- Água tratada da Copasa, Amostra5- Rio Mogi Guaçu, Amostra6- Rio Mogi Guaçu e Amostra7- Rio Mogi Guaçu.

A amostragem consistiu em 7 pontos (as coordenadas de cada ponto de coleta estão representadas na Tabela 3) estando eles distribuídos em 3 pontos ao longo Rio Pitanga, sendo um próximo ao centro urbano, um perto de uma mata ciliar e outro rente a um vilarejo rural



(Figura 14 A, B e C). O quarto ponto foi constituído por uma amostra de água tratada pela COPASA e, por fim, os 3 últimos pontos foram coletados ao longo do rio Mogi Guaçu, sendo 1 ponto próximo a capela do São Judas, 1 ponto próximo ao ginásio esportivo de Inconfidentes e outro na ponte de alvenaria presente na entrada do Fazenda escola do IFSULDEMINAS de Inconfidentes, todos com desague de esgoto, estes derradeiros também estudados por Rodrigues (2023) (Figura 14 D, E e F).

Figura 14- Registro dos locais de coleta



Fonte: Autora (2024)

Legenda: Figuras A, B e C pertencentes aos 3 pontos do Rio Pitanga e figuras D,E e F pertencentes aos pontos do Rio Mogi Guaçu

Tabela 3- Coordenadas geográficas da área amostrada

(Continua)		
Ponto	Área amostral	Coordenada
1	Rio Pitanga	22°19'11,178"S
		46°21'26,952"W
2	Rio Pitanga	22°18'54,966"S
		46°21'15,768"W
3	Rio Pitanga	22°20'38,574"S
		46°20'28,98"W
4	Àgua da Copasa	22°19'10,52112"S
		46°19'50,052"W
5	Rio Mogi Guaçu	22°19'0,252"S
		46°20'6,198"W

Tabela 3- Coordenadas geográficas da área amostrada

(Conclusão)

Ponto	Área amostral	Coordenada
6	Rio Mogi Guaçu	22°18'53,31"S 46°19'47,616"W
7	Rio Mogi Guaçu	22°18'59,052"S 46°19'27,894"W

Fonte: Autora (2024)

Os procedimentos para a coleta foram definidos com base no guia nacional de coleta e preservação de amostras (CETESB, 2011), considerando a água dos rios como uma água bruta ou seja heterogênea, cuja classificação assim definida se deve à:

1. Estratificação térmica vertical, decorrente da variação de temperatura ao longo da coluna d'água.
2. Zona de mistura, formada por dois ou mais tipos de água que estão em processo de mistura.
3. Distribuição heterogênea de algumas substâncias ou organismos

Diante destas possibilidades, as amostras dos rios se identificaram mais com as definições 1 e 3, pois os pontos amostrais não presenciaram o desague de um rio a outro ou ainda o despejo de efluentes, a não ser o contato com o próprio esgoto *in natura*.

Nesta pesquisa, apesar do guia nacional de coleta e preservação de amostras (CETESB, 2011) não aconselhar a fixação de um ponto de coleta próximo ao lançamento de despejos, este foi considerado, pois, entendendo que cerca de 60 a 80% do fármaco amoxicilina é excretado via renal, este poderia ser encontrado com maior facilidade neste ponto, uma vez que a cidade não dispõe de sistema de tratamento de esgoto.

### 3.2 COLETA DAS AMOSTRAS

A pesquisa consistiu na amostragem simples, que segundo Oliveira (2017), esta pode ser retratada como a coleta de apenas uma amostra de água em um determinado momento e como o objetivo principal deste trabalho era diagnosticar o fármaco amoxicilina nos recursos hídricos de Inconfidentes, este tipo de amostragem se mostrou apropriada.

Deste modo, as amostras foram coletadas com o auxílio de um balde graduado, distantes das margens e correnteza dos rios e numa profundidade intermediária (20 cm). Posteriormente, foram acondicionadas em frascos de vidro âmbar com volume de 1 L envolvidos com papel

alumínio e devidamente identificados com etiquetas adesivas, procedimento semelhante ao adotado por Wagner *et al.*(2017).

Tais amostras foram armazenadas temporariamente em caixa térmica com gelox, até o seu transporte ao laboratório de físico-química da Universidade Federal de Itajubá onde foram acondicionadas e refrigeradas para análise que ocorreu em 30 dias decorridos da coleta. Foram medidos ainda em campo com o auxílio de um medidor multiparâmetros de bolso do modelo C-600/JQ008, os parâmetros de pH, EC, ORP, SALT e temperatura e com o auxílio do teste de O<sub>2</sub> dissolvido do LabconTest o OD. Estes parâmetros também foram estudados por Yao *et al.* (2015) nos rios Tongshum, Dongjing e nos riachos Ruige e Lvfang, todos situados na Planície Jiangnan no centro da China.

### 3.3 PROCEDIMENTO ANALÍTICO

#### 3.3.1 Análise Cromatográfica

A determinação do analito foi realizada utilizando um sistema HPLC Infinitely better Best system 1200 Infinity series for any application, coluna Zorbac Eclipse Plusb C8 analytical 4,6x150mm com tamanho de partícula de 5 micrometros com arranjo de diodos (UV DAD), na temperatura de 30°C e injeção de 20 µl.

A fase móvel foi composta por uma solução aquosa de ácido trifluoracético de fórmula molecular: CF<sub>3</sub>COOH (TFA) a 0,1% e acetronitrila na proporção de (90:10 v/v). A eluição foi em modo isocrático numa corrida com duração de 20 minutos. Foi utilizado o padrão amoxicilina (95 a 102 % de pureza) adquirido da empresa Sigma- Aldrich, tal metodologia adaptada de Wagner *et al.* (2017).

##### 3.3.1.1 Preparo da solução estoque

Para a solução estoque foram medidos 100 mg do padrão amoxicilina em balança analítica. Após foi preparada uma solução de 100 ml com a mistura dos solventes acetronitrila e água destilada na proporção de (1:1 v/v), em que o pH foi reajustado com ácido trifluoracético, até o pH 3, resultando numa solução estoque com concentração de 1000 mg/L.

Tal solução foi colocada em banho de ultrasson por 5 minutos e posteriormente armazenada em frasco de polietileno previamente lavado com detergente neutro. Em seguida, a amostra foi embalada com papel alumínio buscando-se evitar o contato com a luz e em

sequencia a solução foi congelada. O padrão de amoxicilina também foi armazenado na geladeira numa temperatura variando entre 2 e 8°C de acordo com as especificações do fabricante (Oliveira *et al.* 2015). Uma solução de trabalho de 10 ml foi preparada na concentração de 100 mgL<sup>-1</sup> para a avaliação do teste ensaio do controle positivo e negativo.

A amostra foi devidamente filtrada pelo intermédio de um filtro de poliamida de 0,45µm (sartolon polyamid). O vial de controle positivo (volume de 1,5 ml) foi preparado com 0,10 ml (100 µl) da solução estoque e o vial de controle negativo com água destilada.

### **3.3.2 Quantificação no UV-Vis**

Para a quantificação de amoxicilina, foi utilizado o espectrofotometro de UV-Vis com a cubeta Q cujo material é o quartzo, cubeta também utilizada por DehKordi *et al.* (2022), modelo Varian Cary-50, usado numa faixa de varredura de 200 a 400 nm.

### **3.3.3 Validação dos Dados**

A validação dos dados foi realizada sob os parâmetros de linearidade, precisão, exatidão e limites de detecção e quantificação, as mesmas indicadas por Ribani *et al.*(2004). A linearidade foi verificada por meio do preparo da curva de calibração, esta por sua vez foi testada nas amplitudes de 220, 230, 240 e 250 nm. Cujas validações ocorreram nos dois equipamentos, no HPLC e UV-Vis utilizados na pesquisa.

#### **3.3.3.1 Teste de linearidade**

Para o teste de linearidade, foram confeccionadas 9 amostras de trabalho do padrão amoxicilina utilizando o volume de 100 ml, preparados na concentração de 0.6, 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50 e 100 mg/ L . Também foi feita uma amostra do branco, totalizando 10 amostras.

Todas as amostras foram testadas em triplicata. Após a corrida, foi realizado o tratamento dos dados, coletando as áreas referentes a cada integral do pico analítico. Destas, efetuou-se o cálculo da média aritmética de cada triplicata, de modo a originar a reta de regressão.

#### **3.3.3.2 Limites de quantificação e detecção do Uv-Vis**

Os limites de detecção e quantificação foram calculados com base na curva analítica do Uv-Vis, mesmo método utilizado por Oliveira (2017). Cujas fórmulas para o cálculo do limite de detecção e quantificação podem ser melhor visualizadas pela Equação 1 e 2 respectivamente, segundo Ribani *et al.* (2004).

$$LD = 3 * \frac{s}{S} \quad (1)$$

$$LQ = 10 * \frac{s}{S} \quad (2)$$

Em que  $s$  é desvio padrão do branco e  $S$  o coeficiente angular da curva analítica.

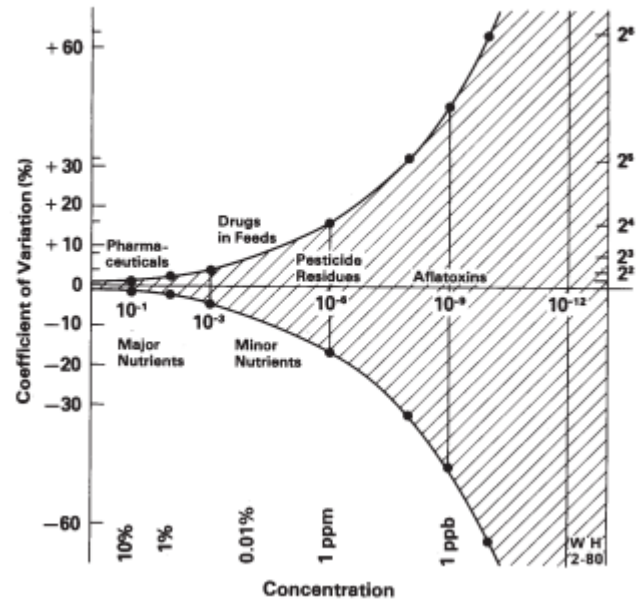
Desse modo, o desvio padrão foi obtido através da média aritmética de dez leituras do branco analítico.

### 3.3.3.3 Precisão do HPLC

A precisão do método no HPLC foi calculada com base na confecção de 10 amostras de amoxicilina na concentração de 2 mg/L (nível de repetibilidade) sendo avaliada pelo desvio padrão absoluto (equação 3), pelo coeficiente de variação (equação 4), pelo teste F (comparação entre as variações que ocorreram de um analista para outro) (equação 5), pelo teste T (comparação entre as médias obtidas por cada analista) (equação 6) e por fim, pelo coeficiente H de Horwitz (equação 7) que menciona que os contaminantes na faixa de concentração encontrada em traços admite uma variação de 16 a 20% segundo Ribani *et al.* (2004).

Isso significa, que considerando, que o coeficiente de Horwitz busca relacionar a concentração do analito (que no caso dos fármacos, geralmente se apresentam na faixa de  $10^{-4}$ ) com o coeficiente de variação máximo aceitável que deve admitir no máximo 5% segundo a ANVISA, este quando colocado na equação deve assumir valores entre 16 e 20% para ser considerado um valor satisfatório, pois caso o valor de H seja diferente desta faixa, isso denota que há erros no cálculo das soluções, indicando imprecisão do método, o que precisa ser corrigido para que não seja induzido a resultados falsos-positivos. Veja com mais detalhes na Figura 15.

Figura 15- Curva explicativa da equação de Horwitz



Fonte: Horwitz e Albert (2006)

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (3)$$

Em que,

$x_i$  é o valor de uma medida;

$\bar{x}$  é a média aritmética dos valores da medida;

$n-1$  representa os graus de liberdade do sistema.

$$Cv = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \quad (4)$$

Em que,

$s$  é o desvio padrão;

$\bar{x}$  é a média aritmética dos valores da medida.

$$F_{calculado} = \frac{SA^2}{SB^2} \quad (5)$$

Em que,

$SA^2$  é o desvio padrão do primeiro analista;

$SB^2$  é o desvio padrão do segundo analista.

$$T_{calculado} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2(N_1-1) + s_2^2(N_2-1)}{N_1 + N_2}}} \sqrt{\frac{N_1 \times N_2}{N_1 + N_2}} \quad (6)$$

Em que,

$S^2_i$  é a variância das amostras;

$N_i$  é o número de observações

$$DPRr = 2^{(1-0,5 \times \log Cv \times 10^{-6})}$$

(7)

Em que,

Cv é o coeficiente de variação.

Os testes F e T foram calculados pelo software R versão 4.2.2. sob o intervalo de confiança de 95%. Neste caso foi realizado o teste de hipóteses, considerando que:

$H_0$  = Não há diferença significativa entre as variâncias encontradas dos dois analistas

$H_1$  = Há diferença significativa entre as variâncias encontradas dos dois analistas

Neste caso, considera-se que se o p-value for maior que o  $F_{tabelado}$ , a hipótese nula deverá ser aceita, caso contrário, rejeitada. O mesmo acontece com o teste T, porém neste caso, verifica-se há diferença significativa entre as médias apresentadas pelos dois analistas. Assim, considera-se:

$H_0$

= Não há diferença significativa entre as médias encontradas dos dois analistas

$H_1$  = Há diferença significativa entre as médias encontradas dos dois analistas

Já para o teste de precisão da espectroscopia foi realizada a repetição das análises nas concentrações de 0.6, 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50 e 100, executadas em dias diferentes. Sendo validado também pelo desvio padrão, coeficiente de variância, teste F, teste T e pelo coeficiente de Horwitz.

### 3.3.3.4 Exatidão

A exatidão foi medida pelos ensaios de recuperação e erro relativo (%) cuja faixa de recuperação média aceitável deve estar entre 70 e 120% (Ribani *et al.* 2004), que pode ser calculados pelas Equações 8 e 9.

$$R = \frac{\bar{x} \times 100}{2}$$

(8)

$$ER\% = \left( \frac{\bar{x} \times 100}{2} \right) - 100$$

(9)

## 3.4 EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA (SPE)

No entanto, como os analitos no ambiente são encontrados em concentrações muito pequenas, tornou-se necessário o uso da Câmara de SPE, para a pré concentração do analito até a sua detecção em uma concentração que se consiga quantificar definida pelo método cromatográfico. O uso do SPE seguiu a metodologia de Wagner *et al.* (2017), porém com algumas alterações, tais como o volume do solvente para a eluição que antes, no trabalho do referido autor era de 2 ml e agora, no presente estudo passou a ser de 10 ml. Tal alteração necessária para a análise no UV-Vis que exige um volume maior de amostra para análise (em torno de 6 ml), em detrimento do HPLC que necessita apenas de 1,5 ml.

A extração no SPE diferentemente de Wagner *et al.* (2017) que utilizou o metanol como solvente de eluição, optou-se pela acetonitrila, mesmo solvente utilizado na composição da solução estoque de amoxicilina. A acetonitrila também foi utilizada como solvente de eluição por De Brito *et al.*(2006). Tal mudança foi necessária, pois o metanol não extraiu o analito de interesse.

Deste modo, as amostras foram eluídas em cartuchos da marca Chromabond C18 e e câmara de SPE da marca da Supelco, conforme Figura 16.

Figura 16- Câmara de SPE



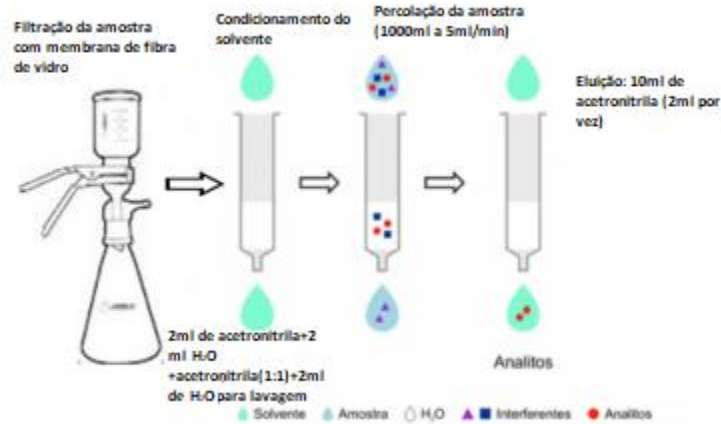
Fonte: Autora (2024)

Legenda: Câmara de SPE na etapa de percolação

O processo de extração consistiu em 3 etapas: condicionamento, percolação e eluição como demonstrado pela Figura 10:



Figura 17- Processo de extração em fase sólida



Fonte: Adaptado de Wagner *et al.* (2017)

Para a extração em SPE, foi feita uma solução de 1000 ml de amoxicilina na concentração de 0,02 mg/L cujo após a pré- concentração deveria resultar numa amostra com concentração final de 2 mg/L do analito em estudo.

### 3.4.1 Validação da Extração em fase sólida (SPE)

Para a validação do SPE foram escolhidas as concentrações de 1, 10 e 100 mg/L de amoxicilina, considerando as concentrações baixas, médias e altas presentes na curva analítica, conforme ressaltado por Vicente (2011), pois ponderando que a curva analítica deste projeto é composta pelas concentrações de 0.6, 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50 e 100, optou-se por concentrações que representassem o crescimento desta, de forma a avaliar se a extração estava sendo proporcional à concentração estimada ou se apresentava desvios grandes que precisassem ser corrigidos, cuja esta seria a outra razão de se considerar valores múltiplos. Os dados obtidos foram submetidos às exigências da precisão analítica, tais como os testes f e t, coeficiente de variação e coeficiente de Horwitz.

## 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos foram submetidos ao Delineamento Interamente Casualizado (Dic) para averiguar se os dados dos 3 pontos analisados: Rio Pitanga, Rio Mogi Guaçu e Água da Copasa apresentavam diferenças significativas entre si. O Dic está melhor representado na Tabela 4:

Tabela 4- Descrição da fórmula do Delineamento Interamente Casualizado

Causa de variação	GL	SQ	QM	F
Tratamentos	t-1	SQ Tratamentos	QM Tratamentos	$\frac{QM_{Tratamentos}}{QM_{Resíduo}}$
Resíduo	t(r-1)	SQ Resíduos	QM Resíduos	
Total	t x r-1	SQ Total		

Fonte: (Ferreira, 2011).

Em que: GL = número de graus de liberdade;

SQ = soma dos quadrados;

QM=quadrado médio;

F= valor calculado do teste F;

t=número de tratamentos;

r=número de repetições do experimento;

$$SQ_{Total} = \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N} \quad (10)$$

Em que:

X=valor de cada observação;

N=número de observações, que corresponde ao número de tratamentos (t) multiplicado pelo número de repetições do experimento (r);

$$SQ_{Tratamentos} = \frac{\sum T^2}{r} - \frac{(\sum X)^2}{N} \quad (11)$$

Em que:

T=total de cada tratamento;

SQResíduo=SQTotal-SQTratamentos

$$QM_{Resíduo} = \frac{SQ_{Resíduo}}{GL_{Resíduo}}$$

Em que QM Resíduo é a estimativa do erro experimental.

O teste de normalidade também foi efetivado, de modo a avaliar se os resultados apresentavam diferenças significativas entre o esperado e o observado. Tal diferença foi analisada pelo teste de Shapiro- Wilk, o mesmo representado pela equação abaixo:

$$W = \frac{(\sum_{j=1}^n \bar{a}_j Y_{(j)})}{\sum_{j=1}^n (Y_j - \bar{Y})^2} \quad (12)$$

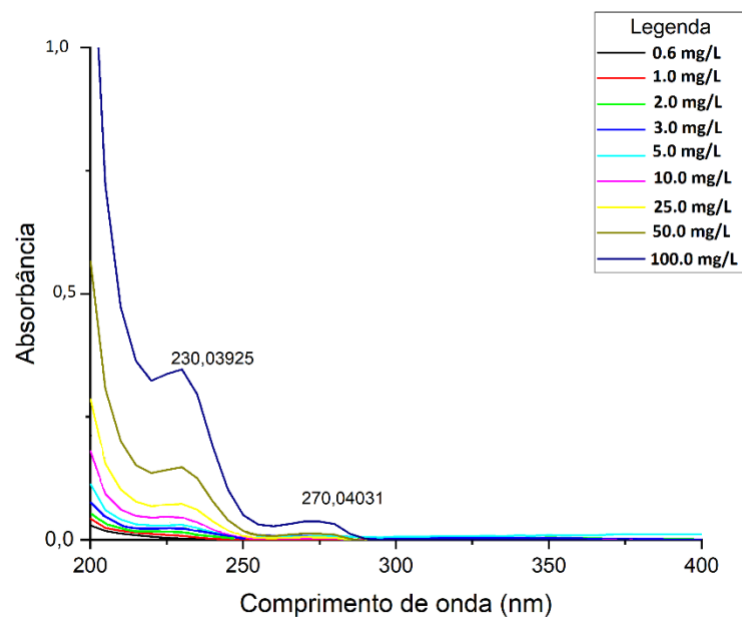
Em que o coeficiente  $\bar{a}_j$  é o estimador para os coeficientes populacionais  $a_j$  relacionados a  $j$ -ésima estatística de ordem da distribuição normal padrão.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

O comprimento de 230 nm foi considerado o melhor comprimento de onda para detecção do analito no HPLC, semelhante ao comprimento de onda utilizado por Wagner *et al.* (2017) e próximo ao utilizado por Abraha, kebede e Gemta (2016). Pôde-se ser observado nesta pesquisa, dois picos do analito, um em 230 nm e outro em 270 nm, conforme mostra a Figura 18:

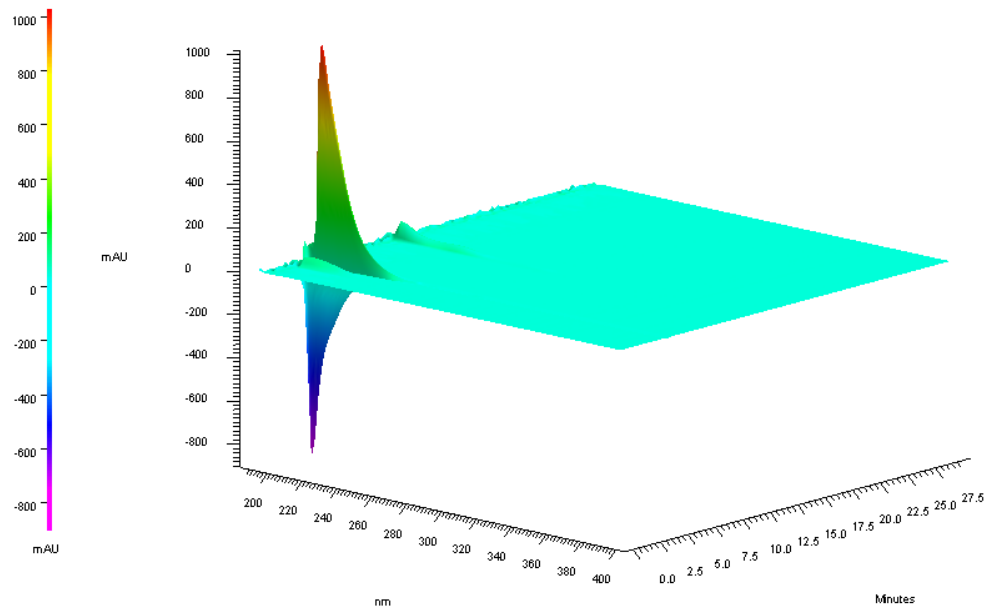
Figura 18- Espectro do analito amoxicilina na região do UV-Vis



Fonte: Autora (2024)

No entanto, na figura acima é possível ver que a resposta do analito foi maior no comprimento de 230 nm do que, quando comparado ao comprimento de 270 nm. Por sua vez, o espectro de detecção da amoxicilina pode ser visualizado com mais detalhes na Figura 19 que segue, o mesmo obtido do HPLC.

Figura 19- Espectro de detecção da amoxicilina



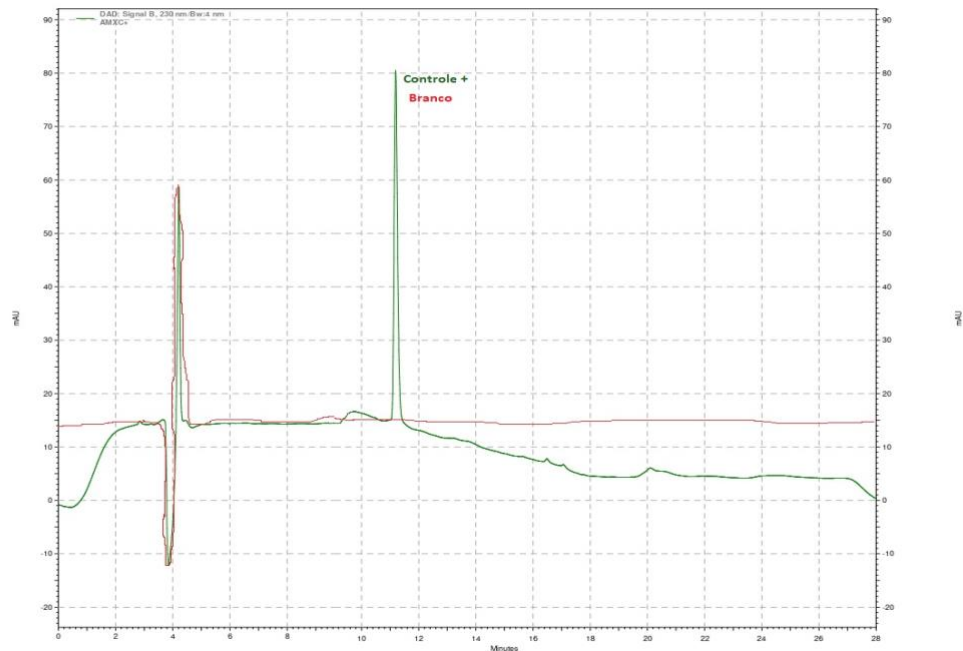
Fonte: Autora(2024)

Legenda: O espectro mostra a detecção de amoxicilina na amplitude de 230 nm na cor azul piscina tendenciando para o verde no tempo de retenção de 11,42 minutos.

Contudo, esta amplitude de trabalho não é um consenso entre os pesquisadores, pois há trabalhos tais como o Tavakoli *et al.* (2007) que considera a amplitude de 254 nm, o de Dehkordi *et al.* (2022) que por sua vez observou duas bandas de absorvância da amoxicilina, ao redor de 207 e 280 nm no UV-Vis. Aquele autor salienta que estas diferentes absorvâncias encontradas são devido ao deslocamento do grupo orgânico cetona, na amplitude de 207 nm, conhecida como  $\alpha$  hélice e o deslocamento dos resíduos do grupo amina na amplitude de 280 nm. Estas variações de amplitude se devem ainda segundo Mota *et al.* (2022), aos diferentes solventes pelos quais o analito foi exposto.

Para tanto, a amoxicilina conseguiu ser detectada no tempo de retenção de 11,42 minutos. Veja a Figura 20 abaixo:

Figura 20- Cronograma obtido com injeção de amostras contendo amoxicilina



Fonte: Autora (2024)

O tempo de retenção encontrado neste estudo foi muito diferente do tempo de retenção encontrado por Wagner *et al.* (2017) que foi de 5,7 e 6,2 minutos aproximadamente. Oliveira *et al.* (2015) e Marcel *et al.* (2018) também encontraram um tempo de retenção menor, sendo respectivamente 2,4 e 3,5 minutos. Porém, o tempo de retenção identificado ainda se assemelha ao notificado por Silva (2015), cujo tempo de retenção medido para do analito de interesse foi de aproximadamente 12 minutos.

Estas diferenças se devem em parte às diferentes condições usadas pelos autores, ao qual, as condições operadas nesta pesquisa, teve como base a metodologia utilizada por Wagner *et al.* (2017), a mesma com adaptações. Dentre estas condições, está a composição da fase móvel, seja esta em relação ao tipo de solvente ou ainda a sua proporção, como apontado por Oliveira *et al.* (2015) ao fazer o estudo da otimização da fase móvel, que anteriormente era composta por hidróxido de potássio a 45% e acetonitrila numa proporção de 96:4, resultando num tempo de retenção de 6,2 min.

E que, com a otimização, alterando-se a composição da fase móvel para hidróxido de potássio, água ultrapura e acetonitrila na proporção de 83:1:16, o tempo de retenção da amoxicilina foi de 2,4 minutos.

Neste aspecto, os demais estudos que também apresentaram um tempo de retenção

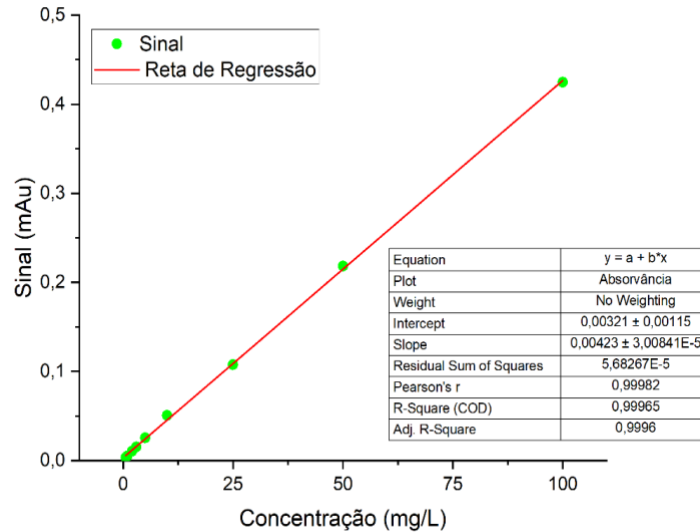
menor, utilizando outras composições de fase móvel, como por exemplo Wagner *et al.* (2017) que utilizou metanol e água com modificador de pH 3 na proporção de 10:90 e Marcel (2018) que fez uso de solução de dióxido de fosfato em pH 5 e metanol na proporção de 95:5. Já Silva (2015) que obteve um tempo de retenção próximo ao estudado, utilizou praticamente a mesma composição de fase móvel, sendo: acetronitrila e água acidificada com ácido ortofosfórico na proporção de 5:95.

No entanto, outro fator que pode ter influenciado no tempo de retenção é a vazão utilizada pelo método. Como no caso dos estudos de Marcel (2018), Oliveira *et al.* (2015) e Wagner *et al.* (2017) que utilizaram a vazão de 1,5 ml/min, 1,2 ml/min e 0,8ml/min, respectivamente, é considerável que o tempo de retenção do analito fosse diminuído e justificasse a diferença significativa do tempo de retenção considerado que neste estudo, preferiu-se utilizar a vazão de 0,5 ml/min como estava especificado no manual do HPLC. Para tanto, a amoxicilina conseguiu ser detectada e quantificada.

## 4.2 LINEARIDADE

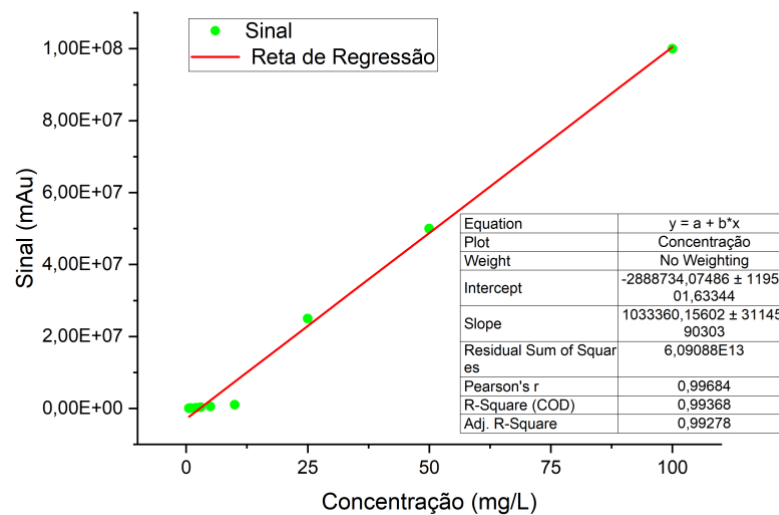
Em relação a linearidade, segundo os parâmetros estabelecidos pelo INMETRO e pela ANVISA, mencionados por Ribani *et al.* (2004), que estipulam sobre a aprovação do método, ao qual, mencionam que este deve assumir uma significância maior que 0,90 e igual ou maior que 0,99 respectivamente e considerando uma significância de 0,99965 na reta de regressão do UV-Vis e 0,99278 na reta de regressão do HPLC, o presente método foi aceito, veja a Figura 21 para o UV-Vis e a Figura 22 para o HPLC.

Figura 21- Curva analítica para validação da linearidade do método no UV-Vis para a determinação de amoxicilina



Fonte: Autora (2024)

Figura 22- Curva analítica para validação da linearidade do método no HPLC para a determinação de amoxicilina



Fonte: Autora (2024)

### 4.3 Precisão

Segundo Ribani *et al.* (2004), em métodos de traços ou impureza são aceitos variações de até 20% se considerarmos o coeficiente de Horwitz. No entanto, para que o coeficiente de Horwitz assumira este valor, é necessário que o valor do coeficiente de variação esteja numa



faixa de variação de até 5% segundo a ANVISA (2003). Deste modo, o método em estudo também foi aprovado no HPLC para a análise interanalista, conforme representado pela Tabela 5 e 6.

Tabela 5- Dados precisão HPLC ( Analista 1)

Réplicas	Sinais	Méd. Sinais (ABS)	Concentração (mg/L)	Méd. Concentração	Desv.pad	Coef.variação
P1	194071	198910,6667	1,71413434	1,757317727	0,040494307	2,304324725
	203071		1,794439558			
	199590		1,763379284			
P2	203600	206125,6667	1,799159721	1,821695744	0,048299974	2,651374386
	202437		1,788782502			
	212340		1,877145011			
P3	194907	204883,6667	1,721593802	1,810613624	0,079936471	4,414882896
	212240		1,8763379284			
	207504		1,83399434			
P4	199590	203543,6667	1,763379284	1,798657069	0,053855213	2,994190159
	200550		1,771945174			
	210491		1,86064675			
P5	207500	207553,3333	1,833958649	1,834434531	0,003353625	0,18281517
	207953		1,838000678			
	207207		1,831344268			
P6	210070	200119	1,85689025	1,768099446	0,088020447	4,978252038
	190343		1,680870133			
	199944		1,766537956			
P7	202721	212543,3333	1,791316577	1,878959314	0,076184029	0,076184029
	216719		1,916217961			
	218190		1,929343403			
P8	204658	205964,3333	1,808600045	1,820256199	0,081419701	0,081419701
	215672		1,906875787			
	197563		1,745292764			
P9	186008	188285,6667	1,642189786	1,662512955	0,027833274	1,674168841
	187008		1,651112589			
	191841		1,694236491			
P10	219837	216977,6667	1,944039258	1,918525992	0,034277742	1,786670718
	218485		1,931975629			
	212611		1,87956309			

Fonte: Autora (2024)

Tabela 6- Dados precisão HPLC ( Analista 2)

(Continua)

Réplicas	Sinais	Med.Sinais	Concentração	Méd.Concentração	Desv.pad	Coef.variação
P1	205563	202064	1,816675181	1,785454	0,028144	1,576292
	199439		1,762031941			
	201190		1,777655768			
P2	183501	182028	1,619820322	1,606677	0,01377	0,85705
	180423	182028	1,607854844			

Tabela 6- Dados precisão HPLC ( Analista 2)

						(Conclusão)
Réplicas	Sinais	Med.Sinais	Concentração	Méd.Concentração	Desv.pad	Coef.variação
	180423		1,592355937			
P3	248551	236024,7	2,200248597	2,088479	0,097562	4,671425
	231129		2,044795539			
	228394		2,020391675			
P4	94251	93993,33	0,823460237	0,821161	0,04146	0,504835
	93457		0,816375532			
	94272		0,823647615			
P5	187166	191832,7	1,652522391	1,694162	0,040901	2,414232
	192003		1,695681985			
	196329		1,734282027			
P6	190588	191870,3	1,68305622	1,694498	0,062117	3,665829
	185639		1,638897272			
	199384		1,761541187			
P7	90208	88526,33	0,787385348	0,77238	0,036199	4,686692
	83899		0,731091389			
	91472		0,79866377			
P8	188186	191493,3	1,661623649	1,691134	0,025559	1,511328
	193179		1,7061752			
	193115		1,705604141			
P9	216289	206253	1,912381156	1,822832	0,093032	5,103681
	195476		1,726670876			
	206994		1,829443711			
P10	145532	144880,3	1,28103045	1,275216	0,044769	3,51068
	139569		1,227823781			
	149540		131679304			

Fonte Autora (2024)

O Coeficiente de variação encontrado no espectrofotometro UV- também foi satisfatório para a análise interdia, veja as Tabelas 7 e 8.

Tabela 7- Dados precisão no UV-Vis aplicado no primeiro dia

				(Continua)
Concentração(mg/L)	Sinais	Méd. Sinais	Desv.pad	Coef.Variação
0,6	0,004102	0,0039897	0,000112501	2,819774

Tabela 7- Dados precisão no UV-Vis aplicado no primeiro dia

				(Conclusão)
Concentração (mg/L)	Sinais	Méd.Sinais	Desv.pad	Coef.Variação
1,0	0,0039901	0,005257833	7,25153E-05	1,379185
	0,003877			
	0,0052998			
2,0	0,0052996	0,010265433	0,000344131	3,35233
	0,0051741			
	0,0100678			
	0,0100657			
3,0	0,0106628	0,0156216	0,000479695	3,070717
	0,0151056			
	0,016054			
5,0	0,0157052	0,024213333	0,002090113	8,632073
	0,025876			
	0,021867			
10,0	0,024897	0,0526849	0,001426599	2,707795
	0,0510387			
	0,05356			
25,0	0,053456	0,108134867	0,007279257	6,731647
	0,1038786			
	0,11654			
50,0	0,103986	0,2188377	0,004568587	2,08766
	0,21793			
	0,223792			
100,0	0,2147911	0,421362333	0,004984417	1,182929
	0,418091			
	0,427099			
	0,418897			

Fonte Autora (2024)

Tabela 8- Dados precisão no UV-Vis aplicado no segundo dia

				(Continua)
Concentração (mg/L)	Sinais	Méd. Sinais	Desv.pad	Coef.Variação
0,6	0,003389	0,003447	5E-05	1,450774
	0,003478			
	0,003473			
1,0	0,00507	0,005128	0,000108	2,109256
	0,005062			
	0,005253			
2,0	0,010598	0,010578	1,94E-05	0,183502

Tabela 8- Dados precisão no UV-Vis aplicado no segundo dia

				(Conclusão)
Concentração (mg/L)	Sinais	Méd. Sinais	Desv.pad	Coef.Variação
3,0	0,010576	0,015252	0,000173	1,135322
	0,010559			
	0,015452			
	0,015146			
5,0	0,015159	0,025536	2,88E-05	0,001129
	0,025504			
	0,025558			
	0,025547			
10,0	0,050069	0,050632	0,000892	1,760984
	0,050167			
	0,05166			
25,0	0,107745	0,107528	0,000188	0,174749
	0,10741			
	0,10743			
50,0	0,204736	0,218251	0,011705	5,362886
	0,224937			
	0,22508			
100,0	0,42649	0,424643	0,002736	0,64432
	0,42594			
	0,4215			

Fonte: Autora (2024)

A equação de Horwitz confirmou que as análises seja elas entre analistas ou dias diferentes tanto no HPLC quanto no UV-Vis foram satisfatórias com variação entre 14,23 e 14,27 % para a análise interanalista e 9,036 e 8,34 % para a análise interdia, estando portanto, dentro dos parâmetros aceitáveis, segundo Ribani *et al.* (2004).

Os testes t e F tanto para o HPLC, quanto para o UV-Vis indicaram que não há diferença significativa entre as análises interanalistas e interdias. Conforme demonstrado na Tabela 9.

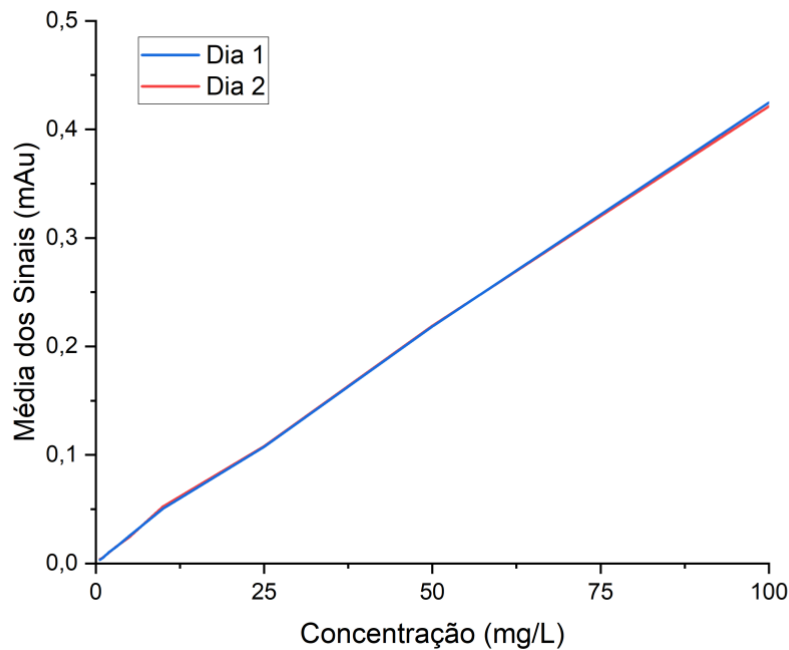
Tabela 9- Teste F e t (análises interanalistas e interdias)

Análises	Nível de significância	p-value (TesteF)	p-value(testet)
Interanalistas	0,05%	0,9881	0,6543
Interdias	0,05%	0,9855	0,5004

Fonte: Autora (2024)

Cuja a relação da análise interdia pode ser melhor visualizada na Figura 23, em que os sinais para as mesmas concentrações são praticamente os mesmos.

Figura 23- Representação detalhada da precisão da análise interdia no UV-Vis



Autora (2024)

#### 4.4 EXATIDÃO

O método também obteve uma boa recuperação, variando entre 83 e 95 %, cujo os intervalos aceitáveis estão entre 70 e 120% com precisão  $\pm 20\%$  segundo Ribani *et al.* (2004), veja a Tabela 10:

Tabela 10- Ensaio de recuperação

Réplicas	Recuperação	ER%
P1	87,86588637	-12,1341136
P2	91,08478721	-8,91521279
P3	90,53068121	-9,46931879
P4	89,93285347	-10,0671465
P5	91,72172657	-8,27827343
P6	88,40497232	-11,5950277
P7	93,94796569	-6,05203431
P8	91,01280994	-8,98719006
P9	83,12564776	-16,8743522
P10	95,92629962	-4,07370038

Fonte: Autora (2024)

#### 4.5 LIMITE DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO

O limite de detecção e quantificação encontrados para a amoxicilina foi de 0,34 mg/L e

1,14 mg/L, respectivamente, cujo os dados relativos ao desvio padrão do branco são apresentados com mais detalhe na Tabela 11. Em que, o coeficiente angular utilizado no cálculo, mediante a curva analítica do HPLC foi de: 0,00423.

Tabela 11- Desvio padrão do branco usado no cálculo do limite de detecção e quantificação pela curva analítica

Réplicas	Sinais	Média	Desvio padrão
B1	0,002297	0,002318	0,00048457
B2	0,001872		
B3	0,001869		
B4	0,001968		
B5	0,002965		
B6	0,001958		
B7	0,001967		
B8	0,002295		
B9	0,0029957		
B10	0,0029952		

Fonte: Autora (2024)

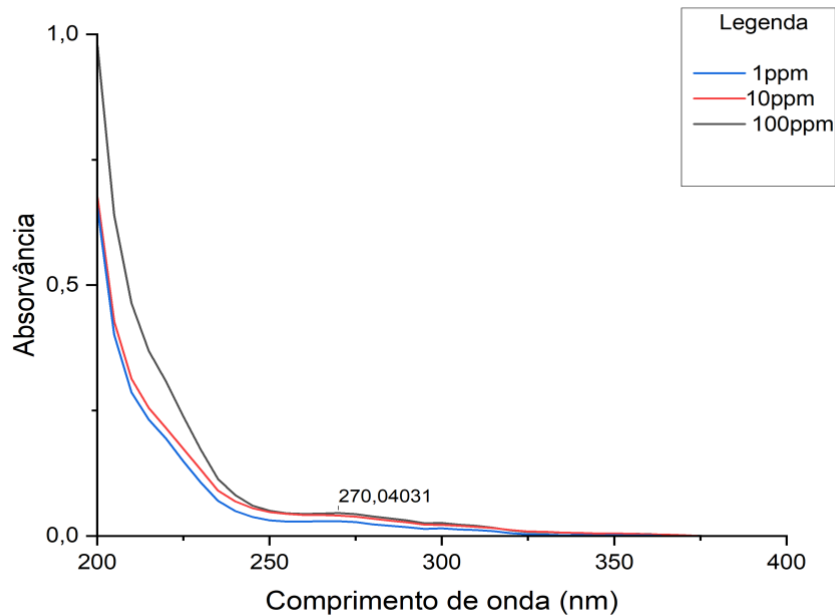
Dousa *et al.* (2005) encontraram valores na faixa de 1 mg/L e 3 mg/L para LD e LQ, respectivamente e Oliveira *et al.* (2015) obtiveram para a amoxicilina valores na faixa de 0,7 mg/L para o limite de detecção e 2,7 mg/L para o limite de quantificação. Esses valores estão próximos ao LD e LQ encontrados neste trabalho.

#### 4.6 PRECISÃO DO SPE

Apesar de neste estudo no geral trabalhar com o comprimento de onda em 230 nm, a amoxicilina após o uso do Spe só conseguiu ser identificada no comprimento de onda de 270 nm. Tal resultado sugere que o volume do solvente utilizado para a eluição possa estar interferindo na estabilidade do analito, uma vez que pode ocorrer a troca de íons entre as moléculas do solvente e do analito, cujo o pH medido na solução pós eluição na SPE assumia caráter menos ácido que antes da eluição, estando na faixa de 5 e 3, respectivamente.

Neste aspecto considerando que o pH da acetronitrila é neutro e anteriormente a solução se encontrava mais àcida, aumentando o seu volume, esta tenderá a ter uma leve alteração de seu pH, o que explica a mudança do pH de 3 para 5, o que segundo Anastopoulos *et al.* (2020), pode indicar estar ocorrendo a desprotonação do grupo carboxílico da amoxicilina, também relatado por Dehkordi *et al.* (2022), ao observar o deslocamento do grupo amina desta em seu estudo, observe o espectro da amoxicilina na Figura 24:

Figura 24- Espectro da amoxicilina após o uso do SPE



Fonte: Autora (2024)

Contudo, o Spe pode ser considerado preciso, sob os parâmetros de desvio padrão e coeficiente de variação, uma vez que segundo Ribani *et al.* (2004), o coeficiente de variação para os resíduos de fármaco pode assumir até 5% de variação, veja as Tabelas 12 e 13.

Tabela 12- Precisão do Spe no primeiro dia

Réplica	Sinais	Méd.Sinais1	Desv.pad1	Coef.var1
1ppm	0,001589 0,001467 0,001458	0,001505	7,324E-05	4,867549
10ppm	0,010612 0,010599 0,011607	0,010939	0,0005783	5,285997
100ppm	0,10398 0,10109 0,103209	0,10276	0,0014965	1,456291

Fonte: Autora (2024)

Tabela 13- Precisão do Spe no segundo dia

Réplica	Sinais	Méd.Sinais2	Desv.pad2	Coef.var2
---------	--------	-------------	-----------	-----------

(Continua)

Tabela 13- Precisão do Spe no segundo dia

(Conclusão)				
Réplica	Sinais	Méd.Sinais2	Desv.pad2	Coef.var2
1ppm	0,009542 0,009047 0,009013	0,009200667	0,000296	3,218156
10ppm	0,010061 0,010182 0,010215	0,010152667	8,11E-05	0,79863
100ppm	0,10936 0,10475 0,0984	0,10417	0,005503	5,282684

Fonte: Autora (2024)

De forma complementar a precisão do Spe também foi submetida ao Coeficiente de Horwitz, resultando nos valores de 12,6 e 13,43 % para o primeiro e o segundo dia, respectivamente e aos testes F e t, cujos resultados foram satisfatórios, considerando as exigências de validação do método analítico propostas por Ribani *et al.* (2004), tais como o Coeficiente de Horwitz que pode assumir até 20% de variação e os valores dos testes f e t foram maiores que o valor de significância, no caso 0,05 representando assim, diferença não significativa. Veja com mais detalhe na Tabela 14.

Tabela 14- Teste t e f da solução de amoxicilina após o Spe

Nível de Significância	p-value (Teste F)	p-value (Teste t)
0,05%	0,9751	0,523

Fonte: Autora (2024)

#### 4.7 ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DAS AMOSTRAS DE ÁGUA

O valor do pH de todas as amostras de água coletadas nos recursos hídricos do município de Inconfidentes foi levemente alcalino variando de 7,5 determinado no ponto 5 do Rio Mogi Guaçu à 8,88 no ponto 2 do Rio Pitanga. Os valores de EC (condutividade elétrica) variaram de 44  $\mu\text{s.cm}$  no ponto 6 do Rio Mogi Guaçu à 94  $\mu\text{s.cm}$  no ponto 3 do Rio Pitanga, valores estes bem abaixo dos encontrados por Yao *et al.* (2015) porém semelhantes aos resultados trazidos por Rodrigues (2023) para os mesmos pontos amostrais do Rio Mogi Guaçu que obteve uma



variação de 41,50 à 55,81  $\mu\text{s.cm}$ , no entanto, diferentes para os demais pontos amostrados, a respeito do Rio Pitanga e da água da COPASA.

E segundo a CETESB (2011), para que o ambiente aquático seja considerado pouco impactado pelos contaminantes, a condutividade elétrica deve se apresentar na faixa entre 40 e 50  $\mu\text{s.cm}$ , ou seja, no presente estudo, somente os pontos 6 e 7 estariam pouco impactados. E o valor de condutividade elétrica apresentado pela água tratada da COPASA pode estar relacionado não somente com a presença de contaminantes mas, como também, devido aos processos de clarificação e desinfecção como apontado por Carvalho (2020).

A temperatura variou de 17.5 a 22.10° C, valor aproximado ao estudo de Yao *et al.* (2015) que está na faixa de 18 a 18,3°C. O ORP (Potencial de oxidação-redução) variou de 299 mV para o ponto 1 do Rio Pitanga à 883 mV no ponto 4, representado pela água tratada pela Copasa. Tal valor muito devido a ação do  $\text{Cl}^-$ , que é um agente oxidante muito utilizado nos processos de tratamento de água. Já o OD variou de 3 a 6 mg/L, valores inferiores aos limites estabelecidos pela Deliberação normativa COPAM/CERH-MG de maio de 2008, cujos os valores não devem ser menores que 5 mg/L, caso contrário indiciam alta carga orgânica, Tabela 15.

Tabela 15- Parâmetros hidroquímicos das áreas em estudo

(Continua)

Ponto Amostrado	Amostra	pH	Temperatura	EC	ORP	OD	SALT	Horário de coleta
1	Rio Pitanga	8.64	17.5° C	78 $\mu\text{s.cm}$	299 mv	3 mg/L	39 mg/L	10:42
2	Rio Pitanga	8.88	17.5° C	56 $\mu\text{s.cm}$	391 mv	3 mg/L	29 mg/L	11:26
3	Rio Pitanga	7.77	18.78° C	94 $\mu\text{s.cm}$	492 mv	3 mg/L	36 mg/L	14:33
4	Água tratada da Copasa	8.26	22.10° C	88 $\mu\text{s.cm}$	883 mv	6 mg/L	44 mg/L	15:15
5	Rio Mogi Guaçu	7.5	17.9° C	56 $\mu\text{s.cm}$	415 mv	4 mg/L	30 mg/L	12:11
6	Rio Mogi Guaçu	8.64	17.9° C	44 $\mu\text{s.cm}$	430 mv	4 mg/L	14 mg/L	12:31

Tabela 15- Parâmetros hidroquímicos das áreas em estudo

(Conclusão)

Ponto Amostrado	Amostra	pH	Temperatura	EC	ORP	OD	SALT	Horário de coleta
7	Rio Mogi Guaçu	8.64	17.5° C	50 µs.cm	447 mv	4 mg/L	0 mg/L	13:01

Fonte: Autora (2024)

Os valores de OD observados foram semelhantes aos apresentados por Rodrigues (2023) nos mesmos pontos de coleta estudados para o rio Mogi Guaçu que variou de 3,3 a 4,56 mg/L, neste caso, a única amostra que esteve dentro dos parâmetros da legislação foi a água tratada pela COPASA.

Já a salinidade variou de 0 a 44 mg/L, valores estes dentro do estipulado pela resolução 357 do CONAMA, a mesma atualizada pela resolução nº430 de 2011 do Conama que são valores iguais ou inferiores à 5000 mg/L.

#### 4.8 DETERMINAÇÃO DE AMOXICILINA

As concentrações de amoxicilina variaram de 15 µg/L à 50,6 µg/L, para os pontos 2 do Rio Pitanga e ponto 5 do Rio Mogi Guaçu, com médias entre os três tratamentos variando de 21,1 a 34 µg/L, veja a Tabela 16.

Tabela 16- Quantificação do fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes ( pré- concentrado em 100 vezes)

Ponto Amostrado	Amostra	Conc.Cartucho (valor concentrado)	Conc.amostra (valor real)
1	Rio Pitanga	3,55 mg/L	35 µg/L
2	Rio Pitanga	1,57mg/L	15,7 µg/L
3	Rio Pitanga	2,09 mg/L	20,9 µg/L
4	Água da Copasa	2,10 mg/L	21 µg/L
5	Rio Mogi Guaçu	3,13 mg/L	31,3 µg/L
6	Rio Mogi Guaçu	5,064 mg/L	50,6 µg/L
7	Rio Mogi Guaçu	2,09 mg/L	20,9 µg/L

Autora (2024)

Porém, segundo o delineamento inteiramente casualizado, os três tratamentos Rio Pitanga, Rio Mogi Guaçu e Água da Copasa não se diferiram significativamente entre si, apresentando o valor de  $p=0,337$ , valor acima do nível de significância que é de 0,05, cujo os dados assumem um padrão de distribuição normal, segundo o teste de Shapiro-Wilk que apresentou um valor de  $p=0,43$ .

No entanto, ao se estimar a correlação existente entre as devidas concentrações e as variáveis físico-químicas da água, estas por sua vez exerceram uma fraca influência, pois o valor de  $p$  encontrado foi maior que o nível de significância que é 0,05. Sendo o valor de  $p=0,63$  para concentração versus temperatura +pH; 0,7 para concentração versus temperatura +pH+EC; 0,72 para concentração versus temperatura +pH +ORP; 0,75 para concentração versus temperatura+pH+Horario; 0,68 para concentração versus temperatura +pH+OD; 0,83 para concentração versus temperatura + pH+SALT.

Todavia, seria muito equivocado afirmar que estas variáveis não venham exercer influência sobre a concentração do analito, uma vez que nesta pesquisa não se estudou a flutuação do contaminante ao longo do ano. Deste modo, tais resultados podem estar relacionados com a proximidade dos valores apresentados pelos parâmetros para os diferentes pontos estudados, o que não indica necessariamente o descarte da influência, uma vez, que em cada dia, uma variação de condições pode acontecer, tais como chuva, esgotamento maior ou menor, práticas agrícolas, dentre outros.

Cuja as concentrações de amoxicilina reportada na literatura tende a variar muito, ocorrendo desde ng/L a mg/L, como por exemplo o estudo de Andreozzi *et al.* (2004) que atestou a amoxicilina na faixa de 1.80 a 120 ng/L em efluentes de alguns sistemas de tratamento na Itália e Oliveira *et al.* (2015) que constatou a presença de amoxicilina na faixa de 1.10 a 16.5 mg/L em amostras de reservatórios, nascentes e estação de tratamento no estado da Bahia, Brasil.

Deste modo, as concentrações de amoxicilina apresentadas por alguns pontos se assemelham aos resultados obtidos por Wagner *et al.* (2017), em que se observa que no ponto 6, amostra do Rio Mogi Guaçu, a concentração diagnosticada foi maior, tal ponto amostral coincidente com a maior parcela de desague do esgotamento do município, indiciando uma possível relação da concentração do fármaco com o sistema de tratamento de esgoto.

Por sua vez, os resultados obtidos de amoxicilina também foram semelhantes aos apresentados por Hijosa- Valsero *et al.* (2011), que estão na faixa de 46  $\mu\text{g/L}$  com desvio padrão 14  $\mu\text{g/L}$  diagnosticado em afluentes na Espanha, quando comparado a maior concentração encontrada por este estudo que está na faixa de 50,6  $\mu\text{g/L}$ .

Contudo, o fato do contaminante ser determinado em amostras da água tratada vem a confirmar, como já mencionado por Vicente (2011), Falqueto e Kligerman (2012) e Silva (2017), que os sistemas de tratamentos não estão sendo capazes de limitar o contaminante a uma faixa considerável aceitável, que segundo o EPHC é de 0,0015µg/ml (NRMMC, EPHC, NHMRC, 2008), ao qual a maior concentração encontrada (50,6 µg/L) poderá afetar a população de cianobactérias da espécie *Planktothrix agardhii*, segundo o estudo trazido por Oliveira (2015) ou ainda mais alarmante: provocar a resistência bacteriana da espécie *Klebsiella pneumoniae* quando exposta a uma concentração de 10 µg/L segundo Zagui *et al.* (2020).

Esta muito preocupante, uma vez que pode desencadear a pneumonia, uma das doenças mais graves do sistema respiratório, responsável pela grande parte dos óbitos em unidades de terapia intensiva, afetando principalmente pacientes que utilizam da ventilação mecânica, no qual, o tratamento se torna mais custoso, assim como o risco de doenças secundárias se torna crescente.

Contudo, estes impactos podem ser amenizados com o intermédio da educação ambiental a partir de orientações de como estar realizando o descarte dos medicamentos de forma correta, um exemplo é a iniciativa tomada pelos atendentes e farmacêuticos da farmácia pública do município que através de uma simples conversa com o paciente, principalmente mães, passou a orientar sobre a devolução dos antibióticos que sobrassem ao tratamento prescrito e o resultado foi positivo.

Neste sentido, já que tivemos uma boa aceitação da população, o próximo passo deverá ser, também, estimular os profissionais de outros estabelecimentos no município de Inconfidentes a orientar a população sobre e assim, formalizar a agenda 2030 para que o município trace metas em pro da qualidade hídrica.

## 5 CONCLUSÕES

Mediante ao objetivo principal desta pesquisa que foi quantificar o fármaco amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes-MG, a metodologia foi desenvolvida em dois aparelhos, o HPLC e o UV-Vis. Sendo que no primeiro foi realizado a separação e detecção e no segundo a quantificação do analito.

A metodologia foi adequada segundo os parâmetros estipulados pela ANVISA e pelo INMETRO, tais como linearidade igual a 0,9996, Coeficiente de variação na faixa dos 5%, Coeficiente de Horwitz na faixa de 14,23 e 14,27% para o UV-Vis e 9,036 e 8,34% para o HPLC, além do teste f e t apresentar o valor de p maior que o nível de significância, ou seja, 0,9881 e 0,9855 para o teste f para o HPLC e UV-Vis respectivamente e 0,6543 e 0,5004 para o teste t no HPLC e UV-Vis, na sequência, não representando, deste modo, diferenças significativas entre as análises.

A amoxicilina foi quantificada numa faixa de 21,1 a 34 $\mu$ g/L, no entanto, os tratamentos não se diferiram significativamente entre si. Já em relação à caracterização das regiões amostrais, a condutividade elétrica apresentou adequada, ou seja na faixa de 40 a 50  $\mu$ s.cm apenas em alguns pontos do Rio Mogi Guaçu, demais como o caso do Rio Pitanga e Água da Copasa, estes assumiram um valor maior, indicando um ambiente mais poluído. Por outro lado, o Potencial de oxidação só apresentou um valor expressivo na amostra de Água da Copasa, muito devido a presença de Cl<sup>-</sup> que é um agente oxidante.

Contudo, o oxigênio dissolvido só foi adequado na amostra de Água da Copasa, estando na faixa de 6 mg/L, em que, as demais amostras apresentaram valores na faixa entre 3 e 4 mg/L, valor abaixo do estabelecido pela resolução do COPAM/CERH-MG de maio de 2008, cujos os valores não devem ser menores que 5mg/L, indicando assim, alto teor de carga orgânica.

Neste sentido, com base nessas conclusões, tendo sido determinado a amoxicilina nos recursos hídricos do município de Inconfidentes, torna-se necessário uma reavaliação do saneamento básico do município, bem como a adoção de medidas educativas para a população como um todo sobre o descarte e o uso indiscriminado de medicamentos no geral, em especial os antibióticos.

## REFERENCIAS

ABRAHA, A.; KEBEDE, A.; GEMTA, A. B. Study the self-association of Amoxicilin, Thiamine and the hetero-association with biologically active compound Chlorogenic acid. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Ethiopia, v.10, n. 8, p. 393-402, 2016. Disponível em: DOI: 10.5897/AJPP2016.4542. Acesso em: 18 de maio de 2023.

ANDREOZZI, R. et al. Antibiotics in the Environment: Occurrence in Italian STPs, Fate, and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicilin. *Environmental science & technology*, Italian, v. 38, n. 24, p. 6832-6838, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/es049509a>. Acesso em: 19 de jul de 2023.

ANVISA, Regulamentação das boas práticas de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, in Resolução 222 de 28 de março de 2018, p 15-16, 2018a.

ANVISA. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico – 2018b.pdf — Português (Brasil)*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmacutico-2018.pdf/view>. Acesso em: 6 maio 2022.

ANVISA, Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos Resolução 899 de 29 de maio de 2003, p. 1–15, 2003.

AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P. *et al.* Ocorrência de diclofenaco e naproxeno em água superficial no município de Três Lagoas (MS) e a influência da temperatura da água na detecção desses anti-inflamatórios. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, Três Lagoas, v. 22, n. 3, p. 429–435, maio 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-41522017000300429&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-41522017000300429&lng=pt&tlng=pt). Acesso em: 29 de jun de 2022.

ANA. *Agência Nacional de águas e saneamento básico*. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ana/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/cooperacao-internacional/agua-no-mundo>. Acesso em: 24 julho 2023.

ANASTOPOULOS, I. *et al.* Removal of caffeine, nicotine and amoxicillin from (waste)waters by various adsorbents. A review. *Journal of Environmental Management*, [S.l.], v. 261, n. January, p. 110236, maio 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301479720301717>. Acesso em: 21 de ago de 2022.

BAENA- NOGUERAS, R. M.; GONZÁLEZ-MAZO, E.; LARA-MARTÍN, P. A. Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: photolysis vs biodegradation. *Science of the Total Environment*, Spain, v. 590, p. 643- 647, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.015>. Acesso em: 14 de nov de 2023.

BEZERRA, I, M. *Estudos dos equilíbrios sólido-líquido presentes na síntese enzimática de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos*. 2016. 150f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

- BOGER, B. *et al.* Occurrence of antibiotics and antibiotic resistant bacteria in subtropical urban rivers in Brazil. *Journal of Hazardous Materials*, Ilha Solteira, São Paulo, v. 402, n. June 2020, p. 123448, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123448>. Acesso em: 26 de jul de 2023.
- BORDALO, C. A. L. Os Conflitos Socioambientais pelo uso da água no Brasil na perspectiva da Ecologia Política. *Ambientes Revista de Geografia e Ecologia Política*, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 78- 110, 2019. Disponível em: <https://e-revista.unioeste.br/index.php/ambientes/article/view/23237>. Acesso em: 24 de jul de 2023.
- BRANCO, N. M. C. *et al.* Ocorrência de antimicrobianos em águas superficiais e residuais do Município do Rio de Janeiro: uma questão de vulnerabilidade ambiental e de saúde pública. *Research, Society and Development*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 10, p. e415101019000, 15 ago. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19000>. Acesso em: 09 de nov de 2022.
- BRASIL. *Artigo 298 do Decreto Lei nº 2848 de 07 de Dezembro de 1940*. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Decreto-Lei/Del2848.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Decreto-Lei/Del2848.htm). Acesso em: 14 ago. 2023.
- CARVALHO, A. C. C. *A presença de fármacos e cafeína em água superficial e destinada ao consumo humano*. 2020. 212 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) Universidade de São Paulo. São Paulo, 2020.
- CASAROLLI, T. C. *Estabilidade de suspensões extemporâneas de amoxicilina comercializadas em Cascavel- PR: Estudo Comparativo*. 2013. 52f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, 2013.
- CASTILLO-ZACARÍAS, C. *et al.* Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Science of the Total Environment*, [S.l.], v. 757, 2021.
- CETESB. Companhia ambiental do estado de São Paulo. *Guia Nacional de coleta e preservação de amostras: água, sedimento, comunidades aquáticas e efluentes líquidos*. São Paulo: CETESB, Brasília: ANA, 326p, 2011.
- COMEX. *Comex Stat - ComexVis*. Disponível em: <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/comex-vis>. Acesso em: 23 de ago de 2023.
- CONAMA. *Resolução nº 35, de 17 de março de 2005*. 2005. Disponível em: [https://conama.mma.gov.br/?option=com\\_sisconama&task=arquivo.download&id=450](https://conama.mma.gov.br/?option=com_sisconama&task=arquivo.download&id=450) Acesso em :20 de jul de 2023.
- CLIMATEMPO. *Precipitação anual do município de Inconfidentes-mg*. 2023. Disponível em; <https://www.climatempo.com.br/climatologia/2644/inconfidentes-mg>. Acesso em 23 ago. 2023.
- COPAM. *Deliberação Normativa Conjunta COPAM/CERH-MG nº 1 de 8 de maio de 2005*. 2005. Disponível em: <https://www.siawise.com/docs.pdf/BRE4553.pdf> Acesso em: 09 de abr de 2023.

CPT.*Listagem de Conflitos pela água*. 2021. Disponível em: <https://www.cptnacional.org.br/downlods/summary/6-conflitos-pela-agua/14255-conflitos-pela-agua-2021> . Acesso em: 24 de jul de 2023.

DE BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, [S.l.], v. 48, n. 4, p. 247–249, 2012.

DE BRITO, G. B.; TREVISAN, M. O Uso indevido de antibióticos e o eminente risco de resistência bacteriana.*Revista Artigos*, [S.l.], v. 30,p. e7902, 2021.

DEHKORDI, S. H. *et al.* Insight into the binding behavior, structure, and thermal stability properties of  $\beta$ -lactoglobulin/Amoxicilin complex in a neutral environment. *Food Hydrocolloids*, Iran, v. 133, p. 107830, 2022. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107830>. Acesso em: 18 de maio de 2023.

DIAZ, P. A. C. *Estudio de la presencia, ocurrencia y destino final, de um compuesto farmacêutico (amoxicilina) em uma planta de tratamento de agua residual institucional educativa*. 2019.103f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Ambiental) Universidade Pontifca Boliviana-Escola de Engenharias- Faculdade de Engenharia Ambiental. Bucaramanga, 2019.

DOGAN, S.; KIDAK, R. A Plug flow reactor model for UV-based oxidation of amoxicillin. *Desalination and water Treatment*,[S.l.], v. 57, n.29, p. 13586-13599, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/19443994.2015.1058728>. Acesso em: 21 de ago de 2023.

DOUSA, M.; HOSMANOVÁ, R. Rapid determination of amoxicilin in premixes by HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Mersin, v. 37, p. 373 – 377, 2005. Disponível em: doi:10.1016/j.jpba.2004.10.010. Acesso em: 30 de jan de 2023.

ECHA. *Dossiê de conclusão do Monitoramento da amoxicilina pela lista de vigilância da União Européia*. 2022. Diponível em: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12616/11> Acesso em:28 de fev de 2024.

ESCHER, M. A. DA S. *et al.* a Problemática Ambiental Da Contaminação Dos Recursos Hídricos Por Fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Ambientais (Online)*, Brasil, n. 51, p. 141–148, 2019.

FALQUETO, E.; KLIGERMAN, D. C. Análise normativa para descarte de resíduos de medicamentos - Estudo de caso da Região Sudeste do Brasil. *Revista de Direito Sanitário*, São Paulo, v.13, n. 2, p. 10, 2012.

FAPESP, Aumento de bactérias resistentes em hospitais brasileiros. 2024. Acesso em:11 de abr de 2024. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/aumenta-nos-hospitais-brasileiros-a-presenca-de-bacterias-resistentes-a-antibioticos/>.

FARMACOPÉIA brasileira. *Insumos Farmacêuticos e especialidades*. 6º Edição, v. 2, p. 156-159, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacenticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf> Acesso em: 03 de fev de 2023.



FATTA, D. *et al.* Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, [S.l.], v. 26, n. 6, p. 515-533, 2007. Disponível em: doi:10.1016/j.trac.2007.02.001. Acesso em: 07 de set de 2023.

FEITOSA, A. V.; DE AQUINO, M. D. Descarte de medicamentos e problemas ambientais: o panorama de uma comunidade no município de Fortaleza/CE. *Revista Ciência e Natura*, Fortaleza/CE, n.3, p.1590-1600, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/cienciaenatura/article/view/22249>. Acesso em: 06 de maio de 2022.

FERREIRA. *Delineamento de Blocos inteiramente casualizados*, Brasil, 2011. Disponível em: <https://prodvegetal.files.wordpress.com/2012/04/cap-6.pdf> Acesso em: 10 de abr de 2023.

FERREIRA. Introdução à estatística com r, Brasil, 2020. Disponível em: [https://www.unifal-mg.edu.br/bibliotecas/wp-content/uploads/sites/125/2021/12/32-EBR\\_Unifal.pdf](https://www.unifal-mg.edu.br/bibliotecas/wp-content/uploads/sites/125/2021/12/32-EBR_Unifal.pdf) Acesso em: 10 de jun de 2024.

FRANÇA, P. T. R.; MELLONI, R. Avaliação microbiológica de água de recreação por meio da análise de resistência de bactérias heterotróficas a antibióticos. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, Brasil, v. 19, n. 4, p. 107-113, 2014. Disponível em: <https://biblat.unam.mx/hevila/RBRHRevistabrasileiraderecursoshidricos/2014/vol19/no4/9.pdf>. Acesso em: 21 de dez de 2021.

GALVÃO, A. L. Z *et al.* O alarmante aumento da resistência bacteriana a antimicrobianos. Seria o uso inapropriado destes um fator de influência? *Brazilian Journal of Health Review*, Brasília, v.6, n.4, p.18589-18602, 2023.

GAFFNEY, V. J *et al.* Análise de fármacos em águas por spe-uplc-esi-MS/MS. *Química Nova*, Lisboa- Portugal, v. 37, n. 1, p. 138–149, 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422014000100023&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422014000100023&lng=pt&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 10 de fev de 2023.

GARRISON, A. W., POPE, J. D., ALLEN, F. R., 1976. GC/MS analysis of organic compounds in domestic wastewaters, in: Keith, L.H. (Ed.), *Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI, USA, pp. 517-556

GOESSENS, T. *et al.* Multi-class analysis of 46 antimicrobial drug residues in pond water using UHPLC-Orbitrap-HRMS and application to freshwater ponds in Flanders, Belgium. *Talanta*, v. 220, p. 121326, 2020.

GOMES, M. P. *et al.* Emerging Contaminants in Streams of Doce River Watershed, Minas Gerais, Brazil. *Frontiers in Environmental Science*, Brasil, v. 9, n. January, p. 1–11, 12 jan. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2021.801599/full>. Acesso em: 07 de dez de 2022.

HIJOSA-VALSERO, M. *et al.* Removal of antibiotics from urban wastewater by constructed wetland optimization. *Chemosphere*, Spain, v. 83, n. 5, p. 713-719, 2011. Disponível em: doi:10.1016/j.chemosphere.2011.02.004. Acesso em: 08 de mar de 2024.

HORWITZ, W.; ALBERT, R. The Horwitz Ratio (HorRat): A Useful Index of Method

Performance with Respect to Precision. *Journal of AOAC International*, [S.l.], v. 89, n. 4, p. 1095-1109, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jaoac/89.4.1095>. Acesso em: 27 de set de 2023.

IBGE. *Dados do Município de Inconfidentes-mg*. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/inconfidentes.html> Acesso em: 13 de abr de 2023.

IPEA. *Objetivos do Desenvolvimento Sustentável*. 2022. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/ods/> Acesso em: 18 de mar de 2023.

IRIA, A. R. B. *Efeitos da presença de antibióticos nas origens de água. Contribuição para o estudo da sua remoção através de sistemas de tratamento de águas*. 2018. 134f. Dissertação (Mestrado em Engenharia do ambiente, perfil de sanitária. Faculdade de Ciências e Tecnologia (Universidade de Nova Lisboa), 2018.

JIMÉNEZ, B. K.; JIMÉNEZ, C. L.; ANDRÉS, M. A. El impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo sostenible. *Población y Salud en Mesoamérica*, Costa Rica, v. 19, n. 2, 10 nov. 2021. Disponível em: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/psm/article/view/47590>. Acesso em: 26 de ago de 2022.

KHAN, A.H. *et al.* Impact, disease outbreak and the eco-hazards associated with pharmaceutical residues: a Critical review. *Environmental Science and Technology*, [S.l.], v. 19, p. 677- 688, 2022. Disponível em : <https://doi.org/10.1007/s13762-021-03158-9>. Acesso em: 31 de maio de 2022.

LANDIM, E. F. P. *et al.* Notificações de receita B irregulares retidas em drogarias de fortaleza. *Cadernos*, Ceará, v.13, n. 2, p. 69-81, 2019. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/199>. Acesso em: 14 de ago de 2023.

LOCATELLI, M. A. F. *Avaliação da presença de antibióticos e drogas ilícitas na bacia do Rio Atibaia*. 2011. 191f. Tese (Doutorado em Química) Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

LONGHIN, S. R. *Estudo da degradação dos antibióticos beta-lactâmicos amoxicilina e ampicilina e avaliação de toxicidade e biodegradabilidade dos seus produtos*. 2008. 176f. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Química da Universidade de Brasília. Brasília, 2008.

MAGALHÃES, T. C. *et al.* Análise da comparação do desabastecimento de medicamentos nos meses de maio e julho de 2022 no Estado de São Paulo. *Revista E-Acadêmica*, São Paulo, v.4, n. 1, p e1441420-e1441420, 2023.

MALTEZ, N. G. *Avaliação da biopersistência e da remoção de fármacos do ambiente aquático: um estudo de segurança hídrica da sub-bacia do Rio do Peixe*. 2020. 90f. Dissertação (Mestrado Profissional em Rede Nacional em Gestão e Regulação de Recursos Hídricos). Universidade Federal de Itajubá, 2020.

MENG, L. W. *et al.* Influence of the amoxicilin concentration on organics removal and microbial community structure in an anaerobic EGSB reactor treating with antibiotic

wastewater. *Chemical Engineering Journal*, Harbin, v. 274, p. 94-101, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2015.03.065>. Acesso em: 15 de ago de 2023.

MARCEL, S. *et al.* Validation of HPLC-UV method for determination of amoxicilin Trihydrate in capsule. *Annals of Advances in Chemistry*, Rwanda, v. 2, p. 055-072, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.29328/journal.aac.1001014>. Acesso em: 19 de jul de 2023.

MARQUES, D. H. F.; CANÇADO, C. J.; SOUZA, P. C. *Reflexões sobre o novo marco regulatório do saneamento básico: possíveis impactos no planejamento de Minas Gerais*. Belo Horizonte: FJP, 2021.

MASELLI, B. S. *Ensaio Ecotoxicológico Aplicados a Avaliação de Resíduos da Produção de Medicamentos Veterinários*. 2013.56f. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Tecnologia Ambiental) Universidade Federal de Alfenas. 2013.

MASOLA, H. *et al.* Resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado de antibióticos na pandemia da covid-19. *Revista Foco*, Bahia, v. 16, n.8, p. 01-20, 2023.

NASCIMENTO, R. C. *et al.* Tratamento fotocatalítico de fármacos utilizando TiO<sub>2</sub>: Uma análise sistêmica dos mecanismos de degradação, reusabilidade e viabilidade do processo de escala real. *Revista Aidis*, [S.l.], v. 16, p. 834-857, 2023.

NOVO, B. L.; BERTOLINO, L. C.; SILVA, F. A. N. G. Investigação sobre a presença de antibióticos em corpos hídricos e a sua toxicidade para cianobactérias: Remoção por argilominerais. In: XXIX Encontro Nacional de Tratamento de minérios e metalurgia extrativa, 2023. Rio de Janeiro, *Anais...*

NRMCC, EPHC, NHMRC. Australian Guidelines for Water Recycling: Managing Health and Environmental Risks (Phase 2). Augmentation of Drinking Water Supplies. National Water Quality Management Strategy, 174 pages, 2008.

OLIVEIRA, C. M. R. C. M. *et al.* Validação de um método prático para determinação de níveis de amoxicilina em águas naturais por CLAE-UV e sua aplicação na qualidade ambiental. *Revista Instituto Adolfo Lutz*, Vitória da Conquista, v. 74, n. 4, 2015.

OLIVEIRA, D. K. *Identificação espectroscópica no ultravioleta de amoxicilina em meio aquoso: uma experimentação contextualizada para o ensino de química na graduação*. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) Universidade Federal do Pampa-Campus Bagé, Bagé, 2017.

OLIVEIRA, M. A. C. *Avaliação da Resistência a Antibióticos em Estirpes de Cianobactérias Isoladas de Ambientes Hídricos*. 2015.86f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente) Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências-Departamento de Biologia animal, 2015.

PESCKE, I. K.; PEREZ, K. J.; LARA, D.M. Se não agora, quando? Água e saneamento como ODS da agenda 2030 e a realidade no Rio Grande do Sul (Brasil). *Revista Brasileira de Educação Ambiental*, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 433-451, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/revbea/article/view/13422>. Acesso em: 15 de jul de 2023.

PINTO, A. M.; RIBAS, L. M. Novo Marco Legal do Saneamento básico: Uma Contribuição para a efetividade do direito à água potável e ao Saneamento no Brasil. *Revista da Seção Judiciária do Rio de Janeiro*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 55, p. 84–119, 2022. Disponível em: <http://lexcultccjf.trf2.jus.br/index.php/revistasjrj/article/view/641>. Acesso em: 25 de ago de 2023.

POUDEL, R. C. *et al.* Occurrence of Antibiotic Resistant Bacteria in Environmental Wastes. *Our Nature*, [s.l.], v.7, n.1, p. 151-157, 2009. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=4092a8ea88ade437c63e50bfae17d3deb64a1fe9>. Acesso em: 02 de ago de 2022.

RIBANI, M. *et al.* Validação de métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química nova*, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 771- 780, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422004000500017>. Acesso em: 27 de set de 2023.

RODRIGUES, R. B. Análise da água do rio Mogi Guaçu , após o lançamento da água residuária urbana do município de Inconfidentes , MG - Brasil Analysis of water from the Mogi Guaçu River , after the release of urban wastewater in the municipality of Inconfidentes , MG - Bra. *Revista Técnica Ciências Ambientais*, Taubaté, v. 1, n. 7, p. 1–9, 2023.

SÁ, T.A.P.; NETO, J. R. O.; RIBEIRO, T. S.S. Métodos de Remoção do antibiótico Amoxicilina em Solução via Hidrólises Ácida e Alcalina. *Revista Processos químicos*, [S.l.], v. 13, n.23, p. 25-32, 2022. Disponível em: [http://ojs.rpqsena.org.br/index.php/rpq\\_n1/article/view/421](http://ojs.rpqsena.org.br/index.php/rpq_n1/article/view/421). Acesso em: 26 de jun de 2022.

SAMANDARI, M. *et al.* Monitoring of Amoxicillin and Cephalexin Antibiotics in Municipal WWTPs During Covid-19 Outbreak: A Case Study in Isfahan, Iran. *Air, Soil and Water Research*, [S.l.], v. 15, p. 117862212211038, 7 jan. 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11786221221103879>. Acesso em: 06 de set de 2023.

SILVA, M. G. P. L. *Contaminação de águas por diclofenaco e ibuprofeno: Impacto ambiental e implicações ecotoxicológicas*. 2017. 47f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)- Curso de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2017.

SILVA, V. V. *Degradação de amoxicilina por Fenton e foto-Fenton*. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

SOUZA, R. L. C.; SILVA, V.L.B.; CORREIA, W. F.M. O paradigma do ecodesign: qual é a verdadeira sustentabilidade nos processos de produção? In: II Simpósio Brasileiro de design sustentável, 2009, São Paulo. *Anais...*

TALIB, A.; RANDHIR, T. O. Managing Emerging Contaminants: Status, Impacts, and Watershed-Wide Strategies. *Exposure and Health*, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 143–158, 27 mar. 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12403-015-0192-4>. Acesso em: 12 de abr de 2022.

TAVAKOLI, N. *et al.* Development and validation of a simple HPLC method for simultaneous in vitro determination of amoxicilin and metronidazole at single wavelength. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, [S.l.], v. 43, p. 325- 329, 2007.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.06.002>. Acesso em: 19 de jul de 2023.

TORRES, L. V.; SERRANO, R. M. S. M.; COÊLHO, H. F. C. Influência da publicidade sobre o consumo de medicamentos numa comunidade universitária de João Pessoa-PB. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 7–18, 2018. Disponível em: <http://www.facene.com.br/revista/edicao-atual/>. Acesso em: 26 de abr de 2022.

TROVO, A. G. *Fotodegradação de fármacos por processos oxidativos avançados utilizando fonte de irradiação artificial e solar: Avaliação química e toxicológica*. 2009. 202f. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

UE. *Lista de Substâncias sujeitas ao monitoramento*. 2018. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840> Acesso em 28 de fev de 2024.

UHR, J. G. Z.; SCHMECHEL, M.; UHR, D. D. A. P. Relação entre saneamento básico no Brasil e saúde da população sob a ótica das internações hospitalares por doenças de veiculação hídrica. *Revista de Administração, Contabilidade e Economia da Fundace*, [S.l.], v. 7, n.2, 18 mar. 2016. Disponível em: <http://www.fundace.org.br/revistaracef/index.php/racef/article/view/104>. Acesso em: 07 de dez de 2021.

VICENTE, G. H. L. *Desenvolvimento e validação de um método analítico para determinação dos fármacos Diclofenaco, Nimesulida e Paracetamol em águas superficiais da cidade de São Carlos-SP*. 2011. 67f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

YANG, L. *et al.* Mechanism of Amoxicillin Degradation in Water Treated by Atmospheric-Pressure Air Microplasma. *IEEE Transactions on Plasma Science*, [S.l.], v. 48, n. 4, p. 953–960, 2020. Disponível em: 10.1109/TPS.2020.2977174. Acesso em: 21 de ago de 2023.

YAO, L. *et al.* Seasonal variation of antibiotics concentration in the aquatic environment: a case study at Jiangnan Plain, central China. *Science of the Total Environment*, [S.l.], v. 527, p. 56-64, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.04.091>. Acesso em: 20 de jul de 2023.

ZAGUI, G. S. *et al.* Gram-negative bacteria carrying  $\beta$ -lactamase encoding genes in hospital and urban wastewater in Brazil. *Environmental Monitoring and Assessment*, [S.l.], v. 192, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08319-w>. Acesso em: 26 de jul de 2023.

ZHANG, Y. *et al.* Comparison of amoxicillin photodegradation in the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/persulfate systems: Reaction kinetics, degradation pathways, and antibacterial activity. *Chemical Engineering Journal*, [S.l.], v. 372, n. January, p. 420–428, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.04.160>. Acesso em: 26 de jul de 2023.

ZAREI, S. *et al.* A global systematic review and meta-analysis on illicit drug consumption rate through wastewater-based epidemiology. *Environmental Science and Pollution Research*, [S.l.], v. 27, n. 29, p. 36037–36051, 27 out. 2020. Disponível em:

<https://link.springer.com/10.1007/s11356-020-09818-6>. Acesso em: 30 de abr de 2022.

WAGNER, M. C. *et al.* Ocorrência dos fármacos amoxicilina e cafeína em esgoto doméstico e águas superficiais. In: Congresso ABES/ FENASAN 2017, 2017, São Paulo. *Anais...* São Paulo: ABES/ FENASAN 2017.

WILKINSON, J. L. *et al.* Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, [S.l.], v. 119, n. 8, p. 1–10, 22 fev.2022. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2113947119>. Acesso em: 26 de abr de 2022.

WHO. *WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption*. [S.l.: S.n.], 2018. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris%0Ahttps://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>. Acesso em: 10 de fev de 2024.

---