

RESÍDUOS DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS EM MATRIZES AMBIENTAIS: OCORRÊNCIA, RISCOS AMBIENTAIS E MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAÇÃO DE DICLOFENACO

Aline Felten Bondam – alinefc@unisinos.br

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil – Área de Reciclagem e Disposição final de Resíduos

Endereço: Av. Unisinos, 950

CEP 93022-750 – São Leopoldo-RS

Marcelo Oliveira Caetano – mocaetano@unisinos.br

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil – Área de Reciclagem e Disposição final de Resíduos

Jessica Fernanda Hoffmann – jessicahoffmann@unisinos.br

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Mestrado Profissional em Nutrição e Alimentos, it Nutrifor.

Amanda Gonçalves Kieling – amandag@unisinos.br

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil – Área de Reciclagem e Disposição final de Resíduos

Luciana Paulo Gomes – lugomes@unisinos.br

Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-graduação em Engenharia Civil – Área de Reciclagem e Disposição final de Resíduos

Resumo: A presença de resíduos de produtos farmacêuticos em matrizes ambientais tem despertado crescente preocupação devido aos potenciais riscos à saúde humana e aos ecossistemas aquáticos. Entre os contaminantes emergentes, o diclofenaco destaca-se pela elevada frequência de detecção, persistência ambiental e limitada remoção em sistemas convencionais de tratamento de água e esgoto. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a ocorrência de resíduos farmacêuticos em água, com foco no diclofenaco, abordando aspectos ambientais, toxicológicos e metodologias analíticas aplicadas à sua determinação em matrizes aquosas. A pesquisa foi conduzida na base de dados Web of Science Core Collection, utilizando os descritores “pharmaceutical products”, “methods analysis” e “water”, considerando estudos publicados entre 2004 e 2026. Foram identificados 3.171 documentos relacionados ao tema. Os resultados evidenciaram ampla ocorrência do diclofenaco em águas superficiais, efluentes, sedimentos e água para consumo humano, tanto no Brasil quanto internacionalmente, frequentemente em concentrações na faixa de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$. Observou-se que a combinação entre extração em fase sólida (SPE) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS/MS ou

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

UHPLC-MS/MS) representa o estado da arte para análise desses contaminantes, proporcionando elevada sensibilidade, seletividade e capacidade multirresíduo. Além disso, os estudos reforçam a limitada eficiência dos sistemas convencionais de tratamento na remoção de resíduos farmacêuticos e a necessidade de ampliação do monitoramento ambiental e do desenvolvimento de estratégias regulatórias voltadas aos contaminantes emergentes.

Palavras-chave: contaminantes emergentes; água, diclofenaco; HPLC-MS/MS.

PHARMACEUTICAL PRODUCT RESIDUES IN ENVIRONMENTAL MATRICES: OCCURRENCE, ENVIRONMENTAL RISKS, AND ANALYTICAL METHODS FOR DICLOFENAC DETERMINATION

Abstract: The presence of pharmaceutical residues in environmental matrices has raised increasing concern due to the potential risks to human health and aquatic ecosystems. Among emerging contaminants, diclofenac stands out because of its high detection frequency, environmental persistence, and limited removal by conventional water and wastewater treatment systems. In this context, the present study aimed to conduct a literature review on the occurrence of pharmaceutical residues in water, focusing on diclofenac and addressing environmental, toxicological, and analytical aspects related to its determination in aqueous matrices. The literature search was performed using the Web of Science Core Collection database with the descriptors “pharmaceutical products”, “methods analysis”, and “water”, considering articles published between 2004 and 2026. A total of 3,171 documents related to the topic were identified. The results demonstrated the widespread occurrence of diclofenac in surface waters, effluents, sediments, and drinking water both in Brazil and worldwide, frequently at concentrations ranging from ng L^{-1} to $\mu\text{g L}^{-1}$. The combination of solid-phase extraction (SPE) and liquid chromatography coupled to mass spectrometry (HPLC-MS/MS or UHPLC-MS/MS) was identified as the state-of-the-art analytical approach for monitoring these contaminants, providing high sensitivity, selectivity, and multiresidue capability. Furthermore, the reviewed studies highlighted the limited efficiency of conventional treatment systems in removing pharmaceutical residues and reinforced the need for expanded environmental monitoring and the development of regulatory strategies focused on emerging contaminants.

Keywords: emerging contaminants; water; diclofenac; HPLC-MS/MS.

1. INTRODUÇÃO

A água é um recurso essencial para a saúde pública, o equilíbrio ambiental e a sustentabilidade dos ecossistemas. Contudo, o desenvolvimento urbano, industrial e agropecuário tem intensificado a introdução de micropoluentes orgânicos nos corpos hídricos, comprometendo a qualidade da água e a segurança hídrica (ALVES; GIRARDI; PINHEIRO, 2017; SOUSA et al., 2018). Entre esses compostos, os contaminantes emergentes destacam-se pela presença em baixas concentrações, ausência de regulamentação específica e potenciais efeitos ambientais e toxicológicos ainda pouco compreendidos (CARVALHO, 2020; LUO et al., 2014).

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

Os produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais (PPCPs) constituem uma importante classe de contaminantes emergentes, sendo continuamente introduzidos no ambiente por meio de efluentes domésticos, hospitalares e industriais. A resistência à biodegradação favorece a persistência desses compostos em matrizes ambientais, aumentando as preocupações relacionadas aos impactos ecotoxicológicos e à saúde humana (CAMINADA et al., 2023; PUGAJEVA et al., 2017). Entre os principais efeitos associados à exposição destacam-se resistência antimicrobiana, disrupção endócrina e efeitos neurotóxicos (GONSIOROSKI; MOURIKES; FLAWS, 2020; MURRAY et al., 2022).

Embora encontrados em concentrações geralmente na faixa de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$, os resíduos farmacêuticos apresentam ocorrência contínua e cumulativa em águas superficiais, subterrâneas e sistemas de abastecimento (JIANG et al., 2024; PÉREZ-LEMUS et al., 2019). Compostos como diclofenaco, sulfametoxazol, eritromicina e paracetamol são frequentemente detectados em estudos ambientais devido ao elevado potencial de risco (FEIJÓ, 2024).

A determinação analítica desses contaminantes representa um desafio devido às baixas concentrações e à complexidade das matrizes ambientais. Nesse contexto, técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massas, como HPLC-MS, têm sido amplamente utilizadas por apresentarem elevada sensibilidade e seletividade analítica (NANTABA et al., 2024).

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de identificar estudos relacionados à análise de resíduos de produtos farmacêuticos em água, com foco em metodologias analíticas aplicadas à detecção de contaminantes emergentes em matrizes aquosas. A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados Web of Science Core Collection, utilizando os descritores “pharmaceutical products”, “methods analysis” e “water”. Foram considerados artigos científicos revisados por pares e incluídas alguns trabalhos acadêmicos, publicados entre os anos de 2004 e 2026. A pesquisa resultou em 3.171 documentos relacionados ao tema. Foram consideradas as pesquisas abordando métodos analíticos para determinação de resíduos farmacêuticos em água e outras matrizes ambientais, também como legislação vigente e documentos oficiais de órgãos regulamentadores relacionados ao tema da pesquisa.

2.1. Contaminantes emergentes: Produtos farmacêuticos

Os contaminantes emergentes correspondem a substâncias detectadas em diferentes matrizes ambientais que podem causar efeitos adversos aos organismos vivos, embora muitos ainda não sejam totalmente regulamentadas no Brasil. Entre esses compostos, o diclofenaco destaca-se devido à elevada frequência de detecção em águas superficiais, efluentes e outras matrizes ambientais, sendo considerado um dos principais resíduos farmacêuticos de preocupação ambiental (CARVALHO, 2020; FEIJÓ, 2024; JIANG et al., 2024).

A presença de diclofenaco no ambiente está associada principalmente ao descarte contínuo proveniente de esgoto doméstico, efluentes hospitalares, resíduos industriais e excreção humana após o consumo do medicamento (ZAMRI et al., 2021). O aumento da ocorrência desse composto também está relacionado ao crescimento do consumo de produtos farmacêuticos e à limitada

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

eficiência dos sistemas convencionais de tratamento de água e esgoto na remoção desses contaminantes (ALVES; GIRARDI; PINHEIRO, 2017; LUO et al., 2014).

A principal preocupação relacionada ao diclofenaco refere-se à sua persistência ambiental, atividade biológica, toxicidade e potencial de bioacumulação, características que representam riscos à qualidade ambiental e à segurança hídrica (CAMINADA et al., 2023). Estudos nacionais e internacionais relatam a ocorrência recorrente desse composto em diferentes matrizes ambientais, reforçando a necessidade de ampliação do monitoramento e desenvolvimento de estratégias mais eficientes para controle e remoção desse contaminante emergente (HAHN et al., 2018a; LENTZ et al., 2024; NANTABA et al., 2024).

2.2. Resíduos de produtos farmacêuticos em água e matrizes ambientais

A presença de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais tem recebido crescente atenção devido ao amplo uso desses compostos na medicina humana e veterinária. Após a administração, parte dos fármacos é excretada na forma ativa ou como metabólitos, alcançando o ambiente por meio de esgoto doméstico, efluentes hospitalares e resíduos da indústria farmacêutica. Entre esses compostos, o diclofenaco destaca-se pela recorrente detecção em águas superficiais e efluentes, geralmente em concentrações na faixa de nanogramas por litro (JACOBS et al., 2024).

Estudos demonstram que os sistemas convencionais de tratamento de água e esgoto apresentam baixa eficiência na remoção desse contaminante. Hahn et al. (2018b) relataram taxas de remoção de diclofenaco variando entre 17 % e 69 %, permitindo a permanência contínua do composto em rios e lençóis freáticos. Além disso, fenômenos como a “taxa de remoção negativa” indicam que, em alguns casos, as concentrações detectadas no efluente tratado podem ser superiores às do afluente bruto, devido à desconjugação de metabólitos e transformação química durante o tratamento (GRACIA-LOR et al., 2012; CARMONA; ANDREU; PICÓ, 2014). Esses resultados reforçam a persistência ambiental do diclofenaco e evidenciam as limitações dos processos convencionais de tratamento na remoção desse contaminante emergente.

2.3. Ocorrência no Brasil e em âmbito internacional

2.3.1. Ocorrência no Brasil

Estudos realizados no Brasil demonstram ampla variação nas concentrações de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais, refletindo diferenças regionais, infraestrutura de saneamento e escopo analítico adotado (BRANCO et al., 2021; CALDAS et al., 2019; GOMES et al., 2022; SANTOS, 2025; SANTOS et al., 2023). Entre os compostos investigados, o diclofenaco destaca-se pela elevada concentração quantificada e persistência em diferentes sistemas hídricos.

Na ETE Unisinos, em São Leopoldo/RS, o diclofenaco apresentou as maiores concentrações entre os fármacos avaliados, atingindo $3.086,61 \text{ ng L}^{-1}$ no esgoto bruto, além de elevada persistência ao longo do tratamento (SANTOS, 2025). Em Pernambuco, no Rio Ipojuca e na ETE Caruaru, também foram observadas concentrações elevadas do composto, alcançando $548,2 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ em águas superficiais e $235,5 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ no esgoto bruto (SANTOS et al., 2023).

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PUCRS



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

Na Bacia do Rio Jundiá/SP, Sousa et al. (2018) identificaram diclofenaco em águas superficiais com concentrações médias de até 214 ng L⁻¹. Em contrapartida, no monitoramento realizado em Rio Grande/RS, o composto foi detectado predominantemente abaixo do limite de quantificação (CALDAS et al., 2019). Outros estudos nacionais concentraram-se em diferentes classes de contaminantes emergentes e não incluíram o diclofenaco entre os analitos monitorados (BRANCO et al., 2021; GOMES et al., 2022; CAMINADA et al., 2023).

De forma geral, os estudos demonstram que o diclofenaco apresenta ocorrência recorrente em matrizes ambientais brasileiras, variando entre ng L⁻¹ e µg L⁻¹, especialmente em regiões com maior densidade populacional e influência de efluentes urbanos.

2.3.2. Ocorrência internacional

No cenário internacional, diferentes estudos evidenciam a ampla distribuição do diclofenaco em águas superficiais, efluentes, sedimentos e esgotos domésticos. Revisões globais demonstram a ocorrência do composto em países da Europa, Ásia, África e Américas (Tabela 1).

Tabela 1 – Ocorrência de diclofenaco em matrizes ambientais aquosas

Composto	Matriz e Localidade	Concentração	Unidade	Referência
Diclofenaco	Esgoto doméstico (Alemanha)	1,59	µg L ⁻¹	Puckowski et al. (2016)
	Efluente industrial (Paquistão)	836	µg L ⁻¹	Sathishkumar et al. (2020)
	Sedimento (África)	0,51 – 8,9	ng g ⁻¹	Nantaba et al. (2024)
	Lixiviado de aterro (Polônia)	108,34	µg L ⁻¹	Sathishkumar et al. (2020)
	Água superficial (Nigéria)	57,16	µg L ⁻¹	Sathishkumar et al. (2020)

Estudos europeus indicam que fatores climáticos influenciam diretamente a dinâmica ambiental do diclofenaco. Lentz et al. (2024) observaram que períodos de seca reduziram a capacidade de diluição dos rios, aumentando a concentração de diversos fármacos. Entretanto, no caso do diclofenaco, houve redução das concentrações em função da degradação térmica e fotólise associadas ao aumento da temperatura da água.

De forma geral, a ocorrência global de diclofenaco demonstra a persistência desse contaminante em diferentes matrizes ambientais e reforça as limitações dos sistemas convencionais de tratamento na remoção desses compostos, evidenciando a necessidade de ampliação do monitoramento ambiental e do desenvolvimento de estratégias mais eficazes de controle e tratamento.

2.3.3. Ocorrência em água para consumo humano

A detecção de resíduos farmacêuticos em água destinada ao consumo humano tem sido reportada em diversos países, principalmente devido ao avanço de técnicas analíticas baseadas em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, capazes de identificar compostos em concentrações da ordem de ng L⁻¹ (CAMINADA et al., 2023). Entre esses contaminantes, o diclofenaco destaca-se pela recorrente detecção em águas tratadas, evidenciando a limitada eficiência das Estações de Tratamento de Água convencionais na remoção de micropoluentes (SATHISHKUMAR et al., 2020).

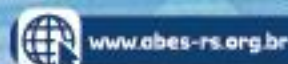
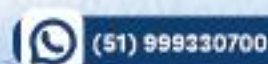
Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



Concentrações residuais de diclofenaco em água para consumo humano foram reportadas em diferentes países, incluindo França ($2,5 \text{ ng L}^{-1}$), Japão (16 ng L^{-1}), Espanha (10 ng L^{-1} em ETAs e 25 ng L^{-1} em água mineral comercializada) e Suécia (8 ng L^{-1}), além de registros em sistemas de abastecimento nos Estados Unidos (SATHISHKUMAR et al., 2020). Esses dados reforçam a persistência do composto mesmo após os processos convencionais de tratamento.

Outro aspecto relevante refere-se à formação de subprodutos durante a desinfecção da água. Pais (2013) destaca a possível formação de compostos como o cloro-diclofenaco, enquanto Hussain et al. (2023) relatam que o uso de hipoclorito de sódio pode gerar subprodutos potencialmente tóxicos decorrentes da reação com contaminantes orgânicos. Embora tecnologias avançadas apresentem maior eficiência de remoção, fatores como custo operacional e formação de produtos de transformação ainda representam desafios para sua aplicação em larga escala (CARVALHO, 2020; SHARMA et al., 2023).

No Brasil, a Portaria GM/MS nº 888/2021 ainda não estabelece limites máximos permitidos para resíduos farmacêuticos em água potável, evidenciando uma importante lacuna regulatória relacionada aos contaminantes emergentes (BRASIL, 2021).

2.3.4. Riscos à saúde humana e ambiental

A presença de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais representa crescente preocupação para a saúde humana e ambiental, principalmente devido à exposição contínua a contaminantes emergentes (ZAMRI et al., 2021). Entre esses compostos, o diclofenaco destaca-se pelo elevado potencial ecotoxicológico e pela frequente detecção em corpos hídricos. Estudos relatam que o composto pode causar danos renais em organismos aquáticos e apresentar elevado quociente de risco (RQ), com valores de até 180 em sedimentos, indicando alto risco ecológico mesmo em baixas concentrações (CARVALHO, 2020; NANTABA et al., 2024; SATHISHKUMAR et al., 2020). Além disso, alterações citopatológicas em rins e brânquias de peixes expostos ao diclofenaco também foram descritas por Triebskorn et al. (2004).

Devido à persistência ambiental do composto, diferentes estratégias de remediação vêm sendo estudadas, incluindo o uso de lacases, enzimas com potencial aplicação no tratamento complementar de águas residuais (HAHN et al., 2018a). Apesar disso, ainda existe limitada regulamentação para controle de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais, tanto no Brasil quanto em outros países. Nesse contexto, iniciativas como a *Watch List* da União Europeia têm contribuído para definição de substâncias prioritárias para monitoramento ambiental (COMISSÃO EUROPEIA, 2015). Assim, estudos sobre diclofenaco auxiliam na compreensão de sua ocorrência, persistência e riscos ecotoxicológicos, subsidiando futuras estratégias regulatórias e ambientais.

2.4. Caracterização ambiental e analítica do diclofenaco

Uma vez no ambiente aquático, os resíduos farmacêuticos podem permanecer dissolvidos na água ou adsorvidos em sedimentos, que atuam como reservatórios ambientais de contaminantes emergentes (NANTABA et al., 2024). No Brasil, esse cenário é agravado pela limitada cobertura de

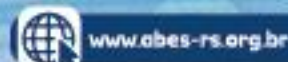
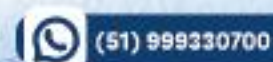
Realização



Correalizadores



Apoio Institucional



tratamento de esgoto sanitário, favorecendo a descarga contínua de contaminantes em corpos hídricos (GOMES et al., 2022).

Entre os resíduos farmacêuticos, o diclofenaco destaca-se pelo elevado potencial ecotoxicológico e persistência ambiental. Trata-se de um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) com fórmula molecular $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$, massa molar de $296,15 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, pKa de 4,20 e Log Kow de 4,51, características que indicam elevada lipofilicidade e tendência à adsorção em matéria orgânica e sedimentos (CICILIATI, 2019; PAIS, 2013; SANTOS, 2025). Além disso, apresenta baixa solubilidade em água ($2,37 \text{ mg L}^{-1}$), alta persistência ambiental e elevado quociente de risco ($RQ = 180$), reforçando seu potencial de impacto ambiental. Essas propriedades contribuem para a limitada remoção em processos convencionais de tratamento de efluentes e favorecem sua permanência em matrizes aquáticas.

2.5. Métodos analíticos tradicionais para detecção e quantificação diclofenaco

A determinação de fármacos em matrizes ambientais, como águas, efluentes e lodos, é um desafio analítico devido às concentrações extremamente baixas, frequentemente na ordem de nanogramas por litro, e à alta complexidade das matrizes que contêm interferentes orgânicos e inorgânicos (CARVALHO, 2020; SOUSA et al., 2018). O avanço das técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial (HPLC-MS/MS) permitiu a identificação precisa dessas moléculas por meio de suas informações estruturais e razões massa/carga. No entanto, a confiabilidade dos resultados depende intrinsecamente de um preparo de amostra, visando à purificação e concentração dos analitos (DIMPE; NOMNGONGO, 2016; SANTOS, 2025; SOUSA et al., 2018). O Quadro 1 apresenta uma compilação de estudos sobre metodologias analíticas em pesquisas realizadas para identificação e quantificação de contaminantes emergentes em matrizes ambientais.

Quadro 1 – Pesquisas realizadas e suas metodologias respectivas

Título da pesquisa	Método	Analitos	Matriz	Equipamento de análise	Fonte
Monitoramento de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal em amostras de efluentes de serviços de saúde e a eficácia da remoção de medicamentos em estações de tratamento de esgoto utilizando o método UHPLC-MS/MS	Injeção direta da amostra após centrifugação	52 substâncias, incluindo iomeprol, iopromida, gabapentina, cafeína, paracetamol, furosemida, metronidazol, sulfametoxazol, tramadol, trimetoprima, hidroclorotiazida, diclofenaco, naproxeno, metoprolol, valsartana, carbamazepina, cetoprofeno, atenolol,	Águas residuais de instalações de saúde (efluentes hospitalares) e águas residuais urbanas	UHPLC-MS/MS utilizando analisador de massa XEVO TQ-S (Waters) e cromatógrafo líquido I-class UPLC (Waters); coluna Acquity UPLC BEH C18	(Molnarova et al., 2024)

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

Título da pesquisa	Método	Analitos	Matriz	Equipamento de análise	Fonte
		citalopram e outros			
Avaliação do desempenho da estação de tratamento de esgotos sanitários da Unisinos na redução de ibuprofeno, diclofenaco sódico e metoprolol	Monitoramento sistemático em 6 campanhas em 4 pontos da ETE (bruto, UASB, CBR, ozonização).	ibuprofeno, diclofenaco sódico, metoprolol.	Esgoto sanitário doméstico.	UHPLC-MS/MS (Shimadzu LC-30AD / Bruker QTOF Impact HD), Espectrofotômetro UV-1600 (DQO e UV254), Analisador Multi N/C 2100S (COT).	(Santos, 2025)
Avaliação da presença de fármacos, por LC-MS/MS, em águas superficiais antes e após tratamento convencional por ensaio de jar-test	Simulação de tratamento convencional (Jar-Test) seguido de análise cromatográfica e avaliação de risco.	diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno, indometacina, ibuprofeno e paracetamol.	Águas superficiais (Raia Olímpica da USP e Represa Guarapiranga).	Cromatógrafo líquido acoplado ao espectrômetro de massa (LC-MS/MS) API2000 no modo ESI.	(Pais, 2013)
Revisão sobre o monitoramento ambiental de poluentes orgânicos em água identificados por diretrizes da União Europeia	Revisão sistemática de monitoramento mundial desde 2012.	diclofenaco, metoprolol, ibuprofeno, atenolol, antibióticos, estrogênios, pesticidas.	Águas superficiais (rios, lagos), águas costeiras e subterrâneas.	Cromatografia Líquida (LC) ou Gasosa (GC) acoplada à Espectrometria de Massas (MS ou MS/MS).	(Sousa, et al., 2018)
Revisão sobre a ocorrência de micropoluentes no ambiente aquático e sua remoção durante o tratamento de águas residuais	Estudo de ocorrência e remoção (Lodos ativados, membranas, adsorção).	atenolol, metoprolol, diclofenaco, ibuprofeno, carbamazepina, bisfenol a.	Águas residuárias municipais e água superficial.	HPLC, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS.	(Luo <i>et al.</i> , 2014)
Contribuição de efluentes hospitalares para a carga de fármacos em águas residuais urbanas	UPLC acoplada a espectrometria de massas triplo quadrupolo (linear ion trap).	acetaminofeno, ibuprofeno, diclofenaco, codeína, iopromida, ofloxacino, ciprofloxacino, atenolol, salbutamol.	Efluentes hospitalares e de ETE.	Waters Acquity UPLC acoplado a espectrômetro de massas 5500 QTRAP.	(Santos <i>et al.</i> , 2013)
Nanosorvente à base de fitobiomassa para sequestro de contaminantes emergentes aquáticos	Remoção por adsorção utilizando nanosorventes sintetizados via rotas verdes.	ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, atenolol, propanolol, carbamazepina e antibióticos.	Águas residuais, urina e soluções sintéticas.	UV-Vis, HPLC, LC-MS, LC-MS/MS e AAS-UV.	(Sharma <i>et al.</i> , 2023)

A elevada complexidade das matrizes ambientais e as baixas concentrações dos resíduos farmacêuticos, geralmente na faixa de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$, exigem técnicas analíticas altamente sensíveis e seletivas. Nesse contexto, a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (HPLC-

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br

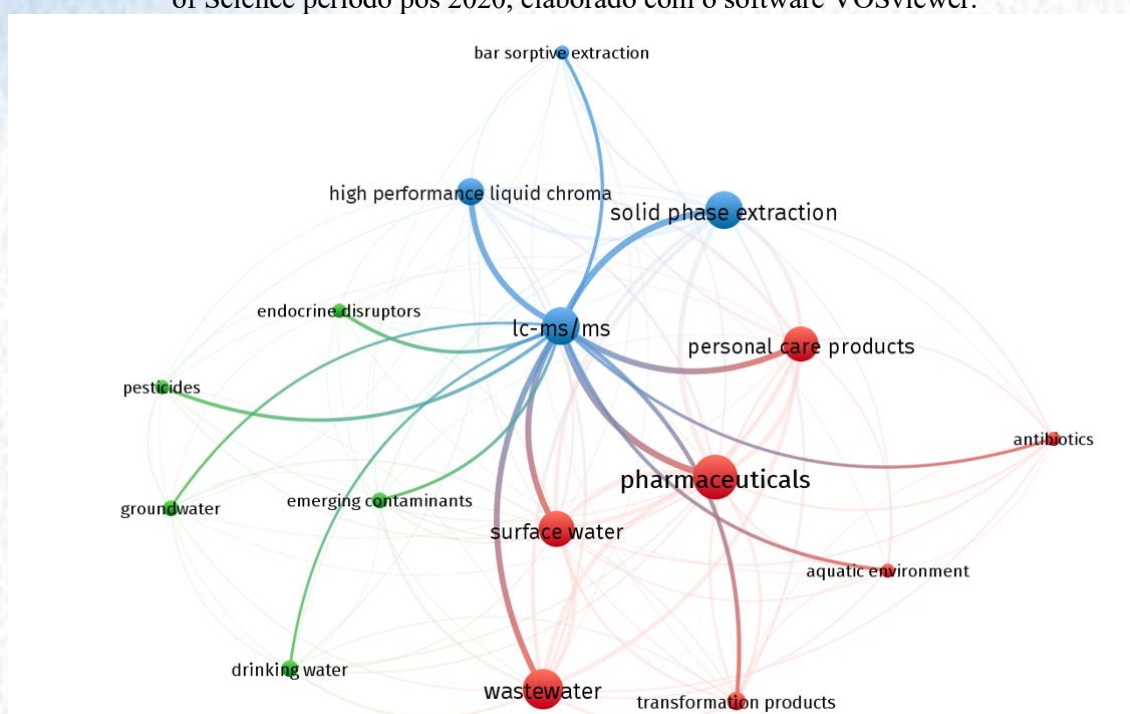


www.abes-rs.org.br

MS/MS) destaca-se como a principal metodologia empregada para detecção e quantificação de contaminantes emergentes em águas e efluentes.

Com o objetivo de confirmar as técnicas analíticas mais utilizadas na literatura recente (pós 2020), foi realizada uma análise bibliométrica utilizando publicações indexadas na base Web of Science Core Collection. Os dados foram analisados no software VOSviewer v.1.6.20, permitindo a construção de um mapa de coocorrência de palavras-chave a partir de títulos, resumos e palavras-chave (Figura 1).

Figura 1 – Mapa de coocorrência de palavras-chave obtido a partir de publicações indexadas na Web of Science período pós 2020, elaborado com o software VOSviewer.



Os resultados demonstraram a predominância da técnica HPLC-MS/MS, que apresentou elevada frequência de ocorrência e forte associação com diferentes matrizes aquosas, como águas residuais, superficiais, subterrâneas e água potável. Paralelamente, observou-se ampla associação entre HPLC-MS/MS e a extração em fase sólida (SPE), considerada a principal técnica de preparo de amostras devido à eficiência na concentração dos analitos e redução de interferentes da matriz.

Dessa forma, a combinação SPE-HPLC-MS/MS consolida-se como o estado da arte para análise de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais, permitindo elevada sensibilidade, seletividade e detecção simultânea de múltiplos compostos em concentrações traço. Os resultados da análise bibliométrica corroboram os estudos apresentados no Quadro 2 e reforçam a relevância dessa

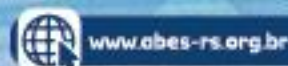
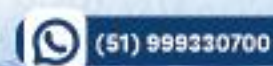
Realização



Correalizadores



Apoio Institucional



abordagem metodológica para monitoramento ambiental e desenvolvimento de protocolos analíticos robustos.

2.5.1. Preparo de amostras

O preparo de amostras é uma etapa fundamental para a determinação analítica de resíduos farmacêuticos, especialmente do diclofenaco, pois visa isolar os analitos da matriz e concentrá-los para aumentar a sensibilidade analítica (ALMEIDA, 2021; NANTABA et al., 2024; SADUTTO; PICÓ, 2020). Segundo Almeida (2021), essa etapa representa o principal gargalo operacional dos métodos analíticos, podendo consumir até 80 % do tempo total das análises. Além disso, constitui uma importante fonte de incertezas, devido a possíveis perdas de analitos, degradação, adsorção e interferências da matriz. Dessa forma, a eficiência do preparo de amostra é determinante para o sucesso das análises cromatográficas e para a obtenção de resultados confiáveis na detecção de diclofenaco em matrizes ambientais.

Para garantir a estabilidade e integridade das amostras contendo diclofenaco, diferentes etapas de preparo de amostra são empregadas, incluindo conservação química e térmica, ajuste de pH, homogeneização, remoção de interferentes, filtração, centrifugação, extração e, em alguns casos, derivatização (ALMEIDA, 2021; SADUTTO; PICÓ, 2020).

A preservação das amostras geralmente envolve refrigeração a 4 °C, adição de conservantes como EDTA e ajuste de pH entre 2 e 3, visando minimizar degradação química e atividade microbiana (EVANS; KASPRZYK-HORDERN, 2014; MOLNAROVA et al., 2024). Além disso, etapas como filtração e centrifugação são utilizadas para remover sólidos e reduzir interferências da matriz, melhorando a confiabilidade das análises cromatográficas.

Entre as técnicas de extração, a extração em fase sólida (SPE) é considerada o método padrão mais utilizado para determinação de diclofenaco em águas e efluentes. O SPE utiliza sorventes acondicionados em cartuchos, previamente condicionados, pelos quais a amostra é percolada, promovendo a retenção seletiva dos analitos. Após a remoção de interferentes por lavagem, os compostos retidos são eluídos com solventes orgânicos, como metanol ou acetonitrila, permitindo a concentração do diclofenaco e posterior análise instrumental (GOMES et al., 2022; NANTABA et al., 2024; SADUTTO; PICÓ, 2020).

O diclofenaco, por apresentar caráter ácido, possui maior eficiência de extração quando as amostras são acidificadas para pH entre 2 e 3, condição que favorece sua forma não ionizada, melhora a retenção em cartuchos SPE do tipo C18 e aumenta sua estabilidade durante o preparo e análise das amostras (ALMEIDA, 2021; FATTA et al., 2007; SADUTTO; PICÓ, 2020).

Após a extração, os analitos são concentrados por evaporação e reconstituídos em pequenos volumes de solvente, aumentando a sensibilidade analítica para detecção em níveis traço. A combinação entre SPE e HPLC-MS/MS é amplamente utilizada devido à elevada seletividade e sensibilidade na determinação de diclofenaco em matrizes ambientais (GOMES et al., 2022; NANTABA et al., 2024).

A SPE é considerada o método padrão para preparo de amostras, sendo utilizada em mais de 70 % dos estudos avaliados por Sadutto e Picó (2020). O método emprega cartuchos poliméricos ou C18 para retenção seletiva dos analitos, permitindo purificação e concentração antes da análise

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

instrumental. Além disso, muitos estudos utilizam padrões internos isotopicamente marcados, como o diclofenaco-d₄, para corrigir efeitos de matriz e aumentar a exatidão analítica em análises por HPLC-MS/MS, especialmente em matrizes complexas como esgoto e lodo (GRACIA-LOR et al., 2012; PEÑA-HERRERA et al., 2020).

2.5.2. Cromatografia e espectrometria de massas

A cromatografia líquida (LC) é considerada o método padrão-ouro para a análise de resíduos farmacêuticos em matrizes ambientais, especialmente para compostos como o diclofenaco, devido ao seu caráter polar, baixa volatilidade e instabilidade térmica, fatores que dificultam a análise direta por cromatografia gasosa sem derivatização (Almeida, 2021; Sadutto; Picó, 2020).

A evolução da HPLC para UHPLC/UPLC aumentou significativamente a eficiência analítica, permitindo maior resolução, sensibilidade e redução do tempo de análise, frequentemente inferior a 10 minutos. Além disso, há menor consumo de solventes e amostras (ALMEIDA, 2021; PÉREZ-LEMUS et al., 2019).

A separação cromatográfica é realizada predominantemente em fase reversa, utilizando colunas C18, amplamente aplicadas na determinação simultânea de diclofenaco, ibuprofeno e metoprolol. Para compostos ácidos como o diclofenaco, também são utilizadas colunas C16 modificadas com grupos amida, que favorecem maior retenção e melhor resolução cromatográfica (ALMEIDA, 2021; NANTABA et al., 2024).

A fase móvel normalmente combina água acidificada com ácido fórmico ou ácido acético e solventes orgânicos, principalmente acetonitrila ou metanol. A acidificação é fundamental para manter o diclofenaco em sua forma não ionizada, favorecendo sua retenção na fase reversa e a obtenção de picos cromatográficos mais simétricos (ALMEIDA, 2021; FATTA et al., 2007). A eluição em gradiente também é amplamente empregada, permitindo a separação simultânea de compostos com diferentes polaridades em uma única corrida analítica (NANTABA et al., 2024).

Além das análises convencionais, colunas quirais podem ser utilizadas para separar enantiômeros do diclofenaco e outros fármacos. Essa abordagem é importante porque diferentes enantiômeros podem apresentar toxicidade, biodegradação e comportamento ambiental distintos (EVANS; KASPRZYK-HORDERN, 2014; GRACIA-LOR et al., 2012). Entretanto, em métodos multirresíduos, predominam as colunas C18 convencionais, devido à robustez e eficiência na quantificação global dos compostos.

A eficiência da cromatografia líquida é maximizada quando acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS), combinação que proporciona elevada seletividade e sensibilidade para a identificação e quantificação de diclofenaco em níveis ambientais de ng L⁻¹ a µg L⁻¹. A espectrometria de massas (MS) é a principal técnica para identificação e quantificação de contaminantes farmacêuticos em matrizes ambientais devido à sua elevada seletividade e sensibilidade, permitindo detectar compostos em níveis de ng L⁻¹ a µg L⁻¹. O acoplamento LC-MS combina a separação cromatográfica com informações estruturais e de massa dos analitos (ALMEIDA, 2021; SOUSA et al., 2018).

A ionização por electrospray (ESI) é a mais utilizada na análise de fármacos. Compostos ácidos, como diclofenaco e ibuprofeno, são analisados preferencialmente em modo negativo (ESI⁻),

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



PUCRS



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

enquanto compostos básicos, como o metoprolol, utilizam o modo positivo (ESI+). Em matrizes complexas, como esgoto bruto, são frequentes efeitos de matriz e supressão de sinal, tornando necessário o uso de padrões internos isotopicamente marcados (ALMEIDA, 2021; MOLNAROVA et al., 2024).

O analisador triplo quadrupolo (QqQ), operando em modo MRM/SRM, é considerado padrão-ouro para análises quantitativas direcionadas, devido à elevada especificidade e confiabilidade analítica. Já sistemas de alta resolução (HRMS), como Q-TOF e Orbitrap, permitem determinar massas exatas e identificar metabólitos e produtos de transformação em estudos ambientais (ALMEIDA, 2021; PEÑA-HERRERA et al., 2020).

A aplicação dessas metodologias exige validação rigorosa, incluindo linearidade ($r^2 > 0,99$), precisão, exatidão e limites de detecção compatíveis com concentrações ambientais (MOLNAROVA et al., 2024).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas revisadas evidenciam que os resíduos de produtos farmacêuticos, especialmente o diclofenaco, representam contaminantes emergentes de elevada relevância ambiental devido à recorrente detecção em águas superficiais, efluentes e até mesmo em água destinada ao consumo humano. A persistência desses compostos, associada à baixa eficiência dos sistemas convencionais de tratamento, reforça a necessidade de ampliação do monitoramento ambiental e do desenvolvimento de tecnologias mais eficientes de remoção.

Nesse contexto, técnicas analíticas baseadas em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, principalmente SPE-HPLC-MS/MS, consolidam-se como o estado da arte para identificação e quantificação desses contaminantes em níveis traço. Além disso, os estudos demonstram a importância de avanços metodológicos, validação analítica rigorosa e fortalecimento das regulamentações voltadas aos contaminantes emergentes, contribuindo para a proteção da saúde humana e da qualidade ambiental.

Agradecimentos

Agradeço à Unisinos, ao PPGE, aos orientadores, à CAPES e ao CNPq pelo apoio, e colaboração fundamentais para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. C. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para determinação de contaminantes emergentes em matrizes aquosas. 2021. **Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.**

ALVES, R. I. S.; GIRARDI, C.; PINHEIRO, A. Contaminantes emergentes em águas: ocorrência, impactos e desafios analíticos. **Revista Ambiente & Água**, v. 12, n. 3, p. 1–15, 2017.

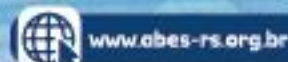
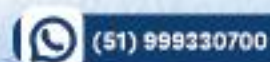
Realização



Correalizadores



Apoio Institucional



BRANCO, C. C. M. et al. Occurrence of antibiotics in aquatic environments in Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 45678–45689, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021**. Dispõe sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2024**. Brasília, DF: ANVISA, 2025.

CALDAS, S. S. et al. Occurrence of pesticides and emerging contaminants in surface waters from Southern Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 12345–12358, 2019.

CAMINADA, D. et al. Pharmaceutical residues in sewage sludge and environmental implications. **Science of the Total Environment**, v. 857, p. 159495, 2023.

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

CARVALHO, L. M. Contaminantes emergentes em recursos hídricos: ocorrência, riscos e métodos analíticos. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 4, p. 1021–1045, 2020.

CICILIATI, M. A. Caracterização e remoção de diclofenaco em matrizes aquosas. 2019. **Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista**, Araraquara, 2019.

COMISSÃO EUROPEIA. Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy. Official **Journal of the European Union**, Brussels, 2015.

DIMPE, K. M.; NOMNGONGO, P. N. Current sample preparation methods and techniques for the determination of emerging pollutants in different environmental matrices. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 79, p. 278–295, 2016.

EVANS, S.; KASPRZYK-HORDERN, B. Applications of chiral chromatography coupled with mass spectrometry for the analysis of chiral pharmaceuticals in the environment. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 1, p. e34–e51, 2014.

FATTA, D. et al. Analytical methods for the determination of pharmaceutical compounds in environmental samples. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 515–533, 2007.

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

FEIJÓ, G. S. Contaminantes emergentes e riscos toxicológicos associados à presença de resíduos farmacêuticos em água. 2024. **Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2024.

GOMES, R. L. et al. Occurrence of pesticides and pharmaceuticals in the Doce River Basin after the mining dam collapse. **Science of the Total Environment**, v. 806, p. 150392, 2022.

GONSIOROSKI, A.; MOURIKES, V. E.; FLAWS, J. A. Endocrine disruptors in water and their effects on reproductive systems. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, p. 443–455, 2020.

GRACIA-LOR, E. et al. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area. **Science of the Total Environment**, v. 437, p. 296–304, 2012.

GRASSEROVÁ, A. et al. Environmental behavior and ecotoxicity of diclofenac in aquatic systems. **Environmental Pollution**, v. 341, p. 122951, 2024.

HAHN, S. et al. Enhanced transformation of diclofenac and flufenamic acid by laccase-mediated processes. **Water Research**, v. 128, p. 208–218, 2018a.

HAHN, S. et al. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 1234–1248, 2018b.

HUSSAIN, M. et al. Formation of toxic by-products during chlorination of pharmaceutical contaminants in drinking water. **Journal of Hazardous Materials**, v. 452, p. 131244, 2023.

JACOBS, L. et al. Environmental fate and occurrence of diclofenac and other pharmaceuticals in aquatic systems. **Science of the Total Environment**, v. 912, p. 168879, 2024.

JIANG, Y. et al. Pharmaceutical residues in drinking water and aquatic environments: occurrence and analytical challenges. **Environmental Research**, v. 245, p. 117984, 2024.

LENTZ, A. et al. Influence of drought and climate conditions on pharmaceutical residues in rivers. **Water Research**, v. 250, p. 120986, 2024.

LUO, Y. et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. **Science of the Total Environment**, v. 473–474, p. 619–641, 2014.

MOLNAROVA, M. et al. Monitoring of pharmaceuticals and personal care products in healthcare wastewater using UHPLC-MS/MS. **Journal of Environmental Management**, v. 356, p. 120593, 2024.

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

NANDI, A.; PECETTA, S.; BLOOM, D. E. Global antimicrobial resistance and public health challenges. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 20, e2300560120, 2023.

NANTABA, F. et al. Occurrence, analytical methods and ecotoxicological risks of diclofenac in aquatic environments. **Environmental Pollution**, v. 345, 2024.

PAIS, D. F. Avaliação da presença de fármacos em águas superficiais antes e após tratamento convencional por ensaio de jar-test. 2013. **Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2013.

PEÑA-HERRERA, J. M. et al. Determination of pharmaceuticals in wastewater by UHPLC-MS/MS using isotope-labelled internal standards. **Journal of Chromatography B**, v. 1155, p. 122299, 2020.

PÉREZ-LEMUS, N. et al. Analytical trends for pharmaceuticals in environmental waters. **Microchemical Journal**, v. 147, p. 118–129, 2019.

PUCKOWSKI, A. et al. Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: a review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 127, p. 232–255, 2016.

PUGAJEVA, I. et al. Presence of pharmaceuticals and personal care products in drinking water sources and tap water. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 189, p. 1–15, 2017.

SADUTTO, D.; PICÓ, Y. Sample preparation techniques for the determination of emerging contaminants in environmental waters. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3618, 2020.

SANTOS, A. R. Avaliação do desempenho da estação de tratamento de esgotos sanitários da Unisinos na redução de ibuprofeno, diclofenaco sódico e metoprolol. 2025. **Dissertação (Mestrado) – Universidade do Vale do Rio dos Sinos**, São Leopoldo, 2025.

SANTOS, L. H. M. L. M. et al. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters. **Environmental International**, v. 63, p. 1–8, 2013.

SANTOS, M. S. et al. Occurrence of pharmaceuticals in the Ipojuca River Basin and Caruaru wastewater treatment plant, Pernambuco, Brazil. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 195, p. 845, 2023.

SATHISHKUMAR, P. et al. Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments: a review. **Science of the Total Environment**, v. 698, p. 134057, 2020.

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br

SHARMA, P. et al. Nanosorbents based on phytobiomass for sequestration of aquatic emerging contaminants. **Chemosphere**, v. 313, p. 137514, 2023.

SOUZA, J. C. G. et al. Monitoring of organic micropollutants in water within the European Union: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 16, p. 1–27, 2018.

TRIEBSKORN, R. et al. Toxic effects of diclofenac on fish kidneys and gills. **Aquatic Toxicology**, v. 68, p. 151–166, 2004.

ZAMRI, N. M. et al. Pharmaceutical contaminants in aquatic environments and associated human health risks. **Environmental Research**, v. 198, p. 111244, 2021.

Realização



Apoio Institucional



Correalizadores



PUCRS



(51) 999330700



abes-rs@abes-rs.org.br



www.abes-rs.org.br