

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

RENATA MARTINS CARDOSO

**TRIAGEM DE FÁRMACOS EM EFLUENTE HOSPITALAR MEDIANTE O USO DE
*UHPLC-QTOF MS***

Porto Alegre,
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

RENATA MARTINS CARDOSO

**TRIAGEM DE FÁRMACOS EM EFLUENTE HOSPITALAR MEDIANTE O USO DE
*UHPLC-QTOF MS***

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Profa. Dra. Carla Sirtori
Orientadora

Dr. Alexsandro Dallegrave
Co-orientador

Porto Alegre,
2018

A todas as mulheres que, silenciosamente, têm construído a ciência.

Meu grande agradecimento a todos que me fizeram enxergar que a faculdade não é sobre metas, conquistas e linhas de chegadas, mas sobre quem eu me tornaria nesta caminhada. Minha gratidão, assim, a todos que, de inúmeras maneiras, compartilharam um pouquinho de si e, dessa forma, ajudaram a me tornar quem sou hoje.

RESUMO

A contaminação dos sistemas aquáticos é motivo de preocupação devido à presença de contaminantes emergentes possivelmente perigosos ao meio ambiente e à saúde humana. Dentre os contaminantes emergentes, os fármacos têm destaque devido à grande presença destes no meio ambiente, que se dá pelo seu uso abundante e, conseqüentemente, constante introdução destes em efluentes domésticos, industriais e hospitalares. Os efluentes hospitalares possuem elementos de caráter nocivo em sua composição e, comumente, são coletados pela mesma rede de esgotos e conduzidos para as mesmas estações de tratamento que os efluentes domésticos. No entanto, os processos convencionalmente empregados nas estações de tratamento de esgotos (ETEs) não são capazes de promover a total remoção destes compostos e, dessa forma, essa representa uma das principais fontes pelas quais os fármacos adentram o meio ambiente. Com o avanço tecnológico das instrumentações analíticas foi possível monitorar esses contaminantes, uma vez que estes estão presentes no meio aquático em concentrações traço/ultra traço. Dessa forma, este trabalho avaliou a ocorrência de fármacos em efluente hospitalar mediante uso de uma metodologia de triagem baseada em cromatografia a líquido acoplada a espectrometria de massa de alta resolução com analisador de massa quadrupolo/tempo de voo (do inglês, *UHPLC-QTOF MS*). Seis amostragens de águas residuais hospitalares foram realizadas, mensalmente, no período de agosto de 2017 a janeiro de 2018. As amostras foram previamente filtradas e pré-concentradas/extraídas empregando a técnica de extração em fase sólida (do inglês, *SPE*). O método de identificação dos fármacos fundamentou-se no uso de uma base de dados personalizada contendo 974 fármacos no modo de ionização positivo e outra base de dados, no modo de ionização negativo, contendo 158 fármacos. Foram identificados em média 30 fármacos nas amostras de efluente hospitalar sendo a maioria classificada como de alta toxicidade oral (regras de Cramer) e persistentes no meio ambiente (biodegradabilidade *START*).

Palavras-chave: Fármacos, efluente hospitalar, triagem, base de dados, *UHPLC-QTOF MS*.

ABSTRACT

The contamination of aquatic systems is a matter of concern due to the presence of emerging contaminants possibly dangerous to the environment and to human health. Among the emerging contaminants, the pharmaceuticals are prominent due to their high presence in the environment, which is due to their abundant use and, consequently, constant introduction into domestic, industrial and hospital effluents. Hospital effluents have harmful elements in their composition and are commonly collected by the same sewage network and conducted to the same treatment plants as domestic effluents. However, the processes conventionally employed in sewage treatment plants are not capable of promoting the complete removal of these compounds and thus this represents one of the main sources by which the drugs enter the environment. With the technological advance of the analytical instrumentations it was possible to monitor these contaminants, since these are present in the aquatic environment in trace/ultratrace concentrations. Thus, this work evaluates the occurrence of pharmaceuticals in hospital wastewater using a screening methodology based on liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry with a quadrupole-time of flight mass analyser (UHPLC-QTOF MS). Six hospital wastewater samples were collected monthly from august 2017 to january 2018. The samples were pre-filtered and pre-concentrated/extracted using the solid phase extraction technique (SPE). The pharmaceuticals identification method was based on the use of a personalized database containing 974 drugs in the positive ionization mode and another database in the negative ionization mode containing 158 pharmaceuticals. An average of 30 pharmaceuticals were identified in hospital wastewater samples, most of which were classified as high oral toxicity (Cramer rules) and persistent in the environment (START biodegradability).

Keywords: Pharmaceuticals, hospital wastewater, screening, database, UHPLC-QTOF MS.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	17
2.1. OBJETIVO GERAL	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3. REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1. CONTAMINANTES EMERGENTES	18
3.2. CONTAMINANTES EMERGENTES NO BRASIL	19
3.3. FÁRMACOS	19
3.3.1. Fármacos em matrizes aquáticas do Brasil	19
3.3.1.1. <i>Matriz: Efluente hospitalar</i>	22
3.3.2. Métodos de análise de fármacos	23
3.3.2.1. <i>Técnicas de preparo de amostra</i>	23
3.3.2.1.1. <i>Extração em fase sólida (SPE)</i>	25
3.3.2.2. <i>Técnicas de análise instrumental</i>	27
3.3.2.2.1. <i>Cromatografia a líquido acoplada a espectrometria de massa (LC/MS)</i>	27
3.3.2.2.2. <i>UHPLC-QTOF MS: Método de triagem (screening)</i>	29
3.3.2.2.2.1. <i>Triagem de fármacos em efluente hospitalar</i>	30
4. METODOLOGIA	32
4.1. MATERIAIS E REAGENTES	32
4.2. AMOSTRAGEM	32
4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS	33
4.4. ESTUDO PRELIMINAR DAS CONDIÇÕES DA TÉCNICA DE SPE	33

4.5. PREPARO DE AMOSTRAS	34
4.6. ANÁLISE INSTRUMENTAL: UHPLC-QTOF MS	35
4.7. PROTOCOLO DE DEFINIÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO E PERFIL DE FRAGMENTAÇÃO CARACTERÍSTICOS DOS FÁRMACOS	36
4.9. TRIAGEM DE FÁRMACOS: ESTRATÉGIA GERAL	39
4.10. BIODEGRADABILIDADE E RISCO TOXICOLÓGICO DOS FÁRMACOS	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1. CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS	41
5.2. CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS DA TÉCNICA DE SPE: AVALIAÇÃO PRELIMINAR	43
5.3. PREDIÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO E PERFIL DE FRAGMENTAÇÃO CARACTERÍSTICOS DOS FÁRMACOS	44
5.4. BASE DE DADOS	46
5.5. TRIAGEM DE FÁRMACOS	47
5.6. BIODEGRADABILIDADE E RISCO TOXICOLÓGICO ORAL DE FÁRMACOS	55
5.7. COMPARAÇÃO DO USO DE PADRÕES ANALÍTICOS EM RELAÇÃO A MEDICAMENTOS COMERCIAIS NOS MÉTODOS DE TRIAGEM	57
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Gráfico comparativo utilizando as palavras-chave: *chromatography* (C), *pharmaceuticals* (P), *database* (D) e *LC-QTOF* (L) na busca por artigos científicos no site *Web of Science* entre 2008 e 2018. **16**
- Figura 2.** Gráfico quantitativo em relação a trabalhos científicos, de 2008 a 2018, que utilizam diferentes técnicas de preparo de amostra para a análise de fármacos. **24**
- Figura 3.** Etapas envolvidas no procedimento de *SPE*: a) condicionamento; b) percolação da amostra; c) limpeza do cartucho (etapa opcional); d) eluição dos analitos. **26**
- Figura 4.** Esquemática da etapa de preparo de amostras: a) Local de coleta das amostras; b) Amostra bruta; c) Amostra após as filtrações; d) Percolação da amostra (*SPE*); e) Eluição dos analitos (*SPE*); f) Banho de água e secagem das amostras com N_2 ; g) Reconstituição das amostras em MeOH:H₂O 10:90, filtração em filtro *PVDF* 0,22 μ m e acondicionamento em *vials*. **35**
- Figura 5.** a) Esquemática do preparo das soluções contendo os medicamentos comerciais; b) Preparo das soluções contendo os padrões analíticos de fármacos. **38**
- Figura 6.** Quantidade de fármacos detectados para os métodos de eluição testados na etapa de *SPE*. **44**
- Figura 7.** Análise do medicamento comercial contendo o atenolol como princípio ativo. **46**
- Figura 8.** Ilustração dos casos afirmativos avaliados pelo *software TargetAnalysis* na amostra do mês de agosto. **47**
- Figura 9.** Ilustração do *software DataAnalysis* utilizado na confirmação dos compostos na amostra do mês de agosto. **48**
- Figura 10.** Processo de confirmação do diazepam em amostra analisada no modo positivo. **49**
- Figura 11.** Processo de identificação suspeita do isometepteno em amostra analisada no modo positivo. **50**
- Figura 12.** Confirmação do naproxeno em amostra analisada no modo negativo. **51**
- Figura 13.** Processo de identificação suspeita da fexofenadina em amostra analisada no modo negativo. **52**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos avaliados para as diferentes amostras.	41
Tabela 2. Fármacos detectados através do método de triagem por <i>UHPLC-QTOF MS</i> nas diferentes amostras.	53
Tabela 3. Avaliação do risco toxicológico oral e da biodegradabilidade dos fármacos detectados nesse estudo.	55

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A. Revisão bibliográfica, 2008 - 2018, com relação à detecção de fármacos em corpos hídricos brasileiros.	74
APÊNDICE B. Revisão bibliográfica, 2013 - 2018, relacionados à detecção de fármacos em efluentes hospitalares em diferentes regiões do mundo.	76
APÊNDICE C. Lista de medicamentos comerciais utilizados nesse estudo.	81
APÊNDICE D. Medicamentos comerciais e padrões analíticos detectados na análise por <i>UHPLC-QTOF MS</i> .	82
APÊNDICE E. Tabela com os resultados detalhados para os fármacos detectados no modo de ionização positivo, nas seis amostras avaliadas.	86
APÊNDICE F. Tabela com os resultados detalhados para os fármacos detectados no modo de ionização negativo, nas seis amostras avaliadas.	90
APÊNDICE G. Tabela comparativa dos valores de medicamentos comerciais e padrões dos fármacos detectados.	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ago.	Agosto
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<i>APCI</i>	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
<i>bbCID</i>	<i>Broadband Collision Induced Ionization</i>
C	Confirmado
CEs	Contaminantes Emergentes
<i>CID</i>	<i>Collision Induced Ionization</i>
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
<i>DAD</i>	<i>Diode Array Detector</i>
DBO ₅	Demanda Bioquímica de Oxigênio
Dez.	Dezembro
<i>DLLME</i>	<i>Dispersive Liquid-Liquid Micro Extraction</i>
DQO	Demanda Química de Oxigênio
<i>ECD</i>	<i>Electron Capture Detector</i>
EIC	<i>Extracted ion chromatogram</i>
<i>ESI</i>	<i>Electrospray Ionization</i>
ETAs	Estações de Tratamento de Águas
ETEs	Estações de Tratamento de Esgotos
<i>FID</i>	<i>Flame Ionization Detector</i>
<i>FLD</i>	<i>Fluorescence Detector</i>
<i>GC</i>	<i>Gas Chromatography</i>
<i>HRMS</i>	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
<i>IARC</i>	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IQ – UFRGS	Instituto de Química – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Jan.	Janeiro
<i>LC</i>	<i>Liquid Chromatography</i>
LD	Limite de Detecção
<i>LLE</i>	<i>Liquid – Liquid Extraction</i>
LQ	Limite de Quantificação

MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MSPD	<i>Matrix Solid Phase Dispersive</i>
NA	Não aplicado
ND	Não detectado
Neg.	Negativo
Nov.	Novembro
Out.	Outubro
Pos.	Positivo
PTs	Produtos de Transformação
PVDF	<i>Polyvinylidene fluoride</i>
QqQ	<i>Triple Quadrupole</i>
QTOF	<i>Quadrupole – Time Of Flight</i>
QuEChERS	<i>Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe</i>
Ref.	Referências
RDB	<i>Ring double bonds</i>
S	Suspeito
Set.	Setembro
SPE	<i>Solid Phase Extraction</i>
SPME	<i>Solid Phase Micro Extraction</i>
ST	Sólidos Totais
STS	Sólidos Totais Suspensos
TOF	<i>Time Of Flight</i>
UHPLC	<i>Ultra High Pressure Liquid Chromatography</i>
UHPLC-QTOF MS	<i>Ultra High Pressure Liquid Chromatography - quadrupole time-of-flight mass spectrometry</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>

1. INTRODUÇÃO

Contaminantes emergentes são compostos químicos que apresentam potenciais riscos aos ecossistemas ambientais e à saúde humana, no entanto, até o momento, tais compostos não são legislados e, eventualmente, estão incluídos em programas de monitoramento ambiental¹. Estes poluentes são, frequentemente, encontrados nos corpos hídricos em nível de traços a ultratraços², sendo, majoritariamente, resultado da atividade antrópica.

Dentre os contaminantes emergentes, os fármacos são amplamente estudados, devido à grande presença destes no meio ambiente, que se dá pelo seu amplo consumo e, conseqüentemente, constante introdução destes em efluentes domésticos, hospitalares e industriais. Após o consumo, tais fármacos são excretados e/ou descartados nos sistemas de esgotos na forma do composto original inalterado ou como metabólitos livres ou conjugados^{3,4,5}. Dentre as diferentes formas pelas quais os fármacos adentram no meio ambiente, as estações de tratamento de esgotos (ETEs) representam uma das principais fontes, uma vez que os processos convencionalmente empregados nas ETEs não são capazes de promover a total remoção destes compostos, além de favorecer o aparecimento de produtos de transformação (PTs)⁶ e/ou facilitar o desenvolvimento de microrganismos resistentes, esse último caso, em especial para os antibióticos.

A importância do monitoramento de fármacos em ambientes aquáticos, associada ao baixo nível de concentração para tais poluentes em águas, exige que técnicas avançadas e métodos cada vez mais sensíveis e específicos sejam desenvolvidos. Nesse sentido, a cromatografia a líquido de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massa de alta resolução (*UHPLC-HRMS*, do inglês *Ultra High Pressure Liquid Chromatography – High Resolution Mass Spectrometry*), é uma técnica robusta, com alta especificidade e sensibilidade que é usualmente empregada na quantificação e detecção de fármacos em nível traço/ultra traço em amostras ambientais⁷. Os sistemas de cromatografia a líquido que utilizam altas pressões propiciam separações com alta resolução, através da utilização de colunas empacotadas com partículas, normalmente, abaixo de 3 µm. Na espectrometria de massa de alta resolução, os analisadores de massa híbridos, como o sistema quadrupolo/tempo de voo (*QTOF MS*, do inglês *Quadrupole-Time Of Flight*), permitem a aquisição de dados sob diferentes condições^{8,9}, obtendo informações úteis para fins de identificação, elucidação e quantificação, além de permitir a identificação de compostos mesmo quando o padrão de

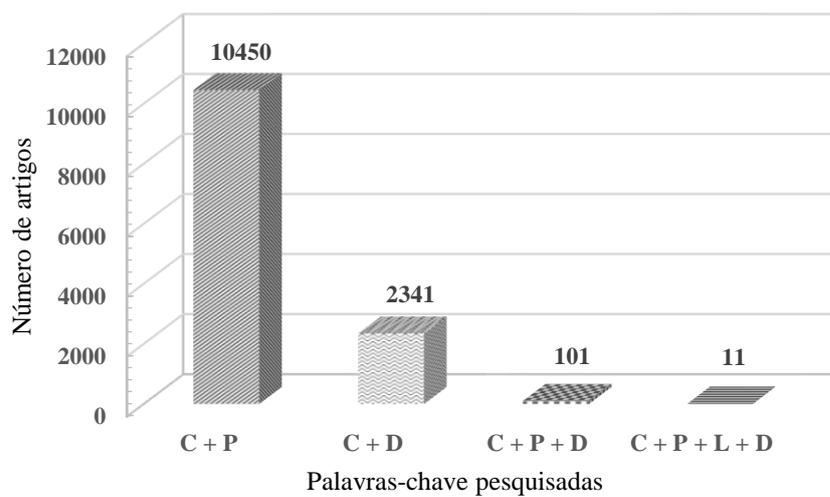
referência não estiver disponível¹⁰. Além disso, a pesquisa por novos compostos pode ser realizada a qualquer momento sem a necessidade de uma análise adicional⁹ (análise retrospectiva).

A etapa de preparo de amostra, quando se trabalha com análises em níveis de traços em matrizes complexas, é de extrema importância. Desse modo, a extração em fase sólida (*SPE*, do inglês *Solid Phase Extraction*) é o procedimento mais empregado para extração, pré-concentração e *clean up*, devido ao menor consumo de solventes orgânicos, a alta capacidade de concentração, aos vários tipos de adsorventes disponíveis e à grande diversidade de aplicações¹¹.

À vista disso, através das técnicas *SPE/UHPLC-QTOF MS* e mediante o uso de um método de triagem, é possível avaliar qualitativamente a presença de um vasto número de contaminantes a fim de obter-se uma estimativa dos possíveis micropoluentes presentes em diferentes amostras ambientais.

Nesse sentido, para ter-se um panorama do que tem sido explorado sobre a presença de fármacos em matrizes aquáticas, fez-se uma busca na literatura científica entre os anos de 2008 e 2018 de acordo com a base de dados *Web of Science*¹² utilizando as palavras-chave, em inglês: *liquid chromatography and pharmaceuticals*. O número de publicações científicas, levando em consideração essas palavras, é de, aproximadamente, 10450 artigos. Quando se restringiu a busca aos termos: *liquid chromatography, pharmaceuticals AND database*, encontraram-se cerca de 101 resultados, o que aponta que o uso de base de dados para análise qualitativa de fármacos ainda é limitado na comunidade científica mundial. Adicionalmente, quando se restringe ainda mais a busca, acrescentando o termo *LC-QTOF (liquid chromatography – quadrupole/ time of flight)* aos demais três termos anteriormente mencionados, a busca revela que apenas 11 publicações foram realizadas na última década. A Figura 1, assim, expressa a comparação gráfica da utilização de algoritmos de busca por palavras-chave selecionadas no presente estudo na plataforma *Web of Science*.

Figura 1. Gráfico comparativo utilizando as palavras-chave: *chromatography* (C), *pharmaceuticals* (P), *database* (D) e *LC-QTOF* (L) na busca por artigos científicos no site *Web of Science* entre 2008 e 2018.



Fonte. A autora.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi realizar a triagem de fármacos em amostras de efluente hospitalar mediante o uso de cromatografia a líquido de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massa de alta resolução, empregando base de dados de fármacos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as melhores condições de eluição dos analitos na técnica de *SPE*;
- Elaborar uma estratégia para a obtenção das informações sobre tempo de retenção e fragmentações características de fármacos;
- Desenvolver uma ampla base de dados que permitisse a triagem automatizada de fármacos na amostra em estudo;
- Identificar os compostos presentes através de métodos confirmatórios (utilizando tempo de retenção, fragmentações características, exatidão de massa e perfil isotópico), além de verificar a presença de compostos suspeitos, os quais algumas dessas informações podem não estar disponíveis;
- Predizer, mediante uso do *software Toxtree*, o nível de toxicidade oral e de biodegradabilidade dos fármacos detectados através da triagem;
- Comparar os custos dentre a estratégia para a obtenção das informações sobre tempo de retenção e fragmentações características de fármacos utilizando medicamentos comerciais e a estratégia que utiliza padrões analíticos em triagens.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. CONTAMINANTES EMERGENTES

Contaminantes emergentes (CEs), micropoluentes ou contaminantes de preocupação emergente vêm sendo abordados em diferentes aspectos por pesquisadores do mundo todo na última década¹³. Presumem-se inúmeros compostos que estão presentes em baixas concentrações ($\text{ng-}\mu\text{g L}^{-1}$)² no solo, água e ar, sendo, majoritariamente, resultantes da atividade antrópica. Esses compostos, em geral, apresentam ocorrência e persistência relevante em sistemas aquáticos como águas superficiais, efluentes domésticos, efluentes hospitalares e podem apresentar riscos ao ecossistema sendo que, por estarem em baixas concentrações, raramente estão incluídos nos programas de monitoramento. À vista disso, podem, futuramente, ser legislados levando em consideração os resultados de estudos de bioacumulação, ecotoxicidade e efeitos à saúde humana, entre outros. Nesse sentido, tais estudos são fundamentais para determinar os riscos associados à exposição por diversos compostos não legislados, que permitem antecipar possíveis danos às gerações futuras¹.

Uma vez que os contaminantes emergentes adentram as estações de tratamento de esgotos (ETEs), estes podem sofrer processos de mineralização (menos frequente), degradação ou, então, serem transportados na forma inalterada até os corpos aquáticos superficiais⁴. A dificuldade de remoção desses microcontaminantes nos processos convencionais de tratamento de águas residuais pode ser explicado, em parte, pelas propriedades físico-químicas desses compostos¹⁴. Assim, a incapacidade de remoção completa dessas substâncias nas ETEs reflete em um potencial risco para organismos aquáticos e seres humanos¹⁵.

A lista de contaminantes emergentes inclui uma ampla variedade de produtos de uso diário com aplicações tanto industriais quanto domésticas, tais como: produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais, hormônios, agrotóxicos, retardantes de chama, surfactantes, aditivos industriais, dentre outros¹⁶. Dentre os vários compostos citados, os fármacos destacam-se devido à grande presença no meio ambiente, que se dá, principalmente, pelo seu amplo consumo (continuado ou descontinuado) e constante aporte destes, via excreção ou descarte, em efluentes domésticos, hospitalares e industriais.

3.2. CONTAMINANTES EMERGENTES NO BRASIL

No Brasil, o crescimento populacional, somado a debilidade dos serviços de saneamento básico e a fragilidade das políticas públicas, são considerados as principais causas da diminuição da qualidade dos recursos hídricos. Ademais, a crescente produção e uso de compostos químicos, juntamente com a inexistência ou ineficiência dos processos de tratamento de efluente levam a frequente presença dos contaminantes emergentes no ambiente¹⁷.

As publicações referentes à ocorrência de contaminantes orgânicos em diferentes matrizes cresceram rapidamente nas últimas décadas, porém, ainda assim, estudos abordando a presença, o destino e os efeitos dos poluentes emergentes em águas brasileiras são escassos na literatura. Apesar disso, sabe-se que a principal via de aporte desses contaminantes é oriunda das ETEs, tendo, ainda, grande contribuição do esgoto bruto, uma vez que, aproximadamente, 34% da população brasileira não está conectada à rede geral de esgoto sanitário, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2016¹⁸. E sendo que, uma grande parcela do esgoto gerado pelos 66% restantes da população e que é coletado pelas redes, não é submetida a tratamento.

As ETEs aplicam, normalmente, tratamentos biológicos, associados a operações físicas de concentração e separação de sólidos e, em poucos casos, um método de tratamento avançado. Dessa forma, os processos são eficientes para redução da carga de poluentes orgânicos, entretanto, não são capazes de remover totalmente os microcontaminantes. Com isso, qualquer ocorrência de remoção desses compostos é inerente ao processo de tratamento. À vista disso, em estudos relacionados aos contaminantes emergentes no Brasil, verificaram-se que diversos desses contaminantes permanecem praticamente inalterados após o tratamento de esgoto convencional, conforme pesquisas que apontaram fármacos em efluentes de ETEs¹⁹, efluentes hospitalares^{20, 21, 22} e corpos d'água^{23, 24}.

3.3. FÁRMACOS

3.3.1. Fármacos em matrizes aquáticas do Brasil

Os fármacos pertencem a uma das classes de contaminantes emergentes mais estudadas mundialmente, visto que são continuamente lançados em grandes quantidades no

meio ambiente. Na sua maioria, são moléculas persistentes e lipofílicas, desenvolvidas e usadas com o objetivo de promover efeitos biológicos específicos em humanos e animais, com mecanismos de ação específicas nesses organismos^{25,26}. Após a administração, essas substâncias são absorvidas e/ou distribuídas, parcialmente metabolizadas, e finalmente excretadas do corpo em suas formas originais, conjugadas ou como metabólitos²⁷.

Segundo o Conselho Federal de Farmácia²⁸, o Brasil ocupava, em 2016, a sexta posição entre os maiores mercados consumidores de medicamentos no cenário mundial. Dessa forma, o crescente aumento do consumo de fármacos é a principal explicação da frequente introdução destes contaminantes no ambiente aquático. Posto isso, as ETEs configuram-se como o principal destino desses contaminantes assim como a fonte emissora destes para o ambiente aquático, uma vez que não são capazes de degradar totalmente esse tipo de compostos²⁹. Eles, ainda, podem ser introduzidos através dos efluentes de indústrias farmacêuticas, efluentes rurais (fármacos empregados no tratamento de enfermidades animais) e também pelo descarte inadequado de produtos não utilizados ou vencidos³⁰. Outra potencial fonte são os efluentes hospitalares, os quais apresentam em sua composição um elevado número de diferentes princípios ativos de fármacos, que são comumente lançados nas estações de tratamento de esgoto sem um tratamento prévio. Cabe destacar aqui que, de acordo com Reichert, (2018)³¹ é permitido, pela portaria 306/2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o descarte de efluentes hospitalares em redes de esgotos, sob as condições de que os regulamentos determinados pelos órgãos ambientais, gestores de recursos hídricos e de saneamento competentes sejam obedecidos.

À vista dessa problemática ambiental, muitos estudos têm sido realizados, em diversos países, a fim de verificar a qualidade das águas e efluentes, e, mencionam, em seus resultados, a ampla detecção de fármacos. Na República Checa, Mackul'ak, *et al.*, (2017) detectaram fármacos psicoativos em águas residuais³². Da mesma forma, Luo-dan *et al.*, (2018) detectaram antidepressivos em afluentes, efluente e águas superficiais chinesas³³. Na República da Coreia, os autores encontraram carbamazepina e hormônios em amostras de afluentes e efluentes³⁴. Podem ser citados, ainda, os trabalhos de Ashfaq *et al.*, (2017) que avaliaram a presença diversos fármacos em águas residuais no Paquistão³⁵; Meierjohann *et al.*, (2016) que detectaram quinze fármacos em águas superficiais na Finlândia³⁶; assim como Miraji *et al.*, (2016) pela detecção de antibióticos e medicamentos antirretrovirais em águas superficiais no Kenia³⁷. Finalmente, até mesmo na Antártida, Hernández *et al.*, (2019)

verificaram a ocorrência e avaliaram a resistência bacteriana de 8 antibióticos em águas residuárias e águas marinhas daquele continente³⁸.

Além desses, outros inúmeros trabalhos poderiam ser citados. A prova disso que, através de uma rápida busca na literatura científica dos trabalhos publicados, entre os anos de 2008 e 2018, fazendo uso da base de dados *Web of Science*¹² e utilizando, para a pesquisa, as palavras-chave, em inglês: *pharmaceutical AND aquatic environmental*, encontraram-se cerca de 3200 publicações científicas, o que corrobora com a discussão em relação a crescente dessa temática em âmbito mundial.

Em contrapartida, os estudos relacionados à detecção desses micropoluentes nas águas brasileiras são limitados¹⁷. Isso se comprovou quando, da mesma forma, a rápida pesquisa no *Web of Scienc*¹² foi realizada, envolvendo as palavras, em inglês: *pharmaceutical AND aquatic environmental*, restringindo a pesquisa ao país *Brazil*, e poucos estudos científicos relacionado a esse tema foram encontrados. Nesse contexto, os resultados desses trabalhos científicos, juntamente com dissertações e teses, referentes à detecção de fármacos em águas brasileiras puderam ser reunidos e encontram-se no Apêndice A.

Deste modo, através do Apêndice A, percebe-se que, dentre as classes de fármacos encontradas em ambientes aquáticos brasileiros, destacam-se os anti-inflamatórios e os antibióticos. Além disso, estudos que objetivam a detecção de hormônios em águas também são frequentemente verificados.

Destaca-se que, de uma forma geral, a grande maioria dos fármacos listados no Apêndice A podem ser obtidos e consumidos sem prescrição médica ou limitação de quantidade, com exceção para o caso dos antibióticos. Este livre consumo pode explicar, em parte, a maior detectabilidade desses contaminantes nos recursos hídricos e, adjunto à estrutura sanitária brasileira menos consolidada aliada ao desconhecimento da população em relação à automedicação, risco de uso em elevadas doses e/ou amplo período de tempo de medicação, tais compostos são detectados em concentrações superiores às relatadas em países mais desenvolvidos².

Por fim, o Apêndice A retrata que a frequência de fármacos e desreguladores endócrinos em ambientes aquáticos no Brasil, inclusive em águas tratadas para consumo humano, é uma realidade^{39,40,41,42}. Sendo assim, é fundamental avaliar a toxicidade e os efeitos sinérgicos desses contaminantes, assim como monitorar os níveis de distribuição desses micropoluentes nos diferentes compartimentos aquáticos, visto que essas informações são escassas⁴³. Segundo a Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (*IARC, do inglês*

International Agency for Research on Cancer)⁴⁴, há uma relação direta entre alguns desreguladores endócrinos e alterações na saúde humana, por exemplo, o câncer de testículo, de mama e de próstata, no declínio das taxas de espermatozoides, deformidades dos órgãos reprodutivos e disfunção da tireoide⁴⁵. Desse modo, é importante analisar a eficiência das técnicas e processos empregados nas ETEs e estações de tratamento de águas (ETAs), e, até mesmo, desenvolver ou implementar técnicas complementares de tratamento de tais microcontaminantes a fim de possibilitar a efetiva remoção destes.

3.3.1.1. Matriz: Efluente hospitalar

Os resíduos hospitalares constituem apenas uma pequena parte do total de resíduos urbanos gerados no país. Diante disso, exigem atenção, não, necessariamente, pela quantidade gerada, mas pelo potencial risco que, uma parcela desses resíduos, apresenta ao meio ambiente e à saúde humana por conterem componentes biológicos, químicos e radioativos. Assim, necessitam de cuidados especiais em toda a sua cadeia logística, desde a segregação, acondicionamento, armazenamento, coleta, transporte, tratamento e disposição final⁴⁶.

Os efluentes hospitalares, em comparação aos efluentes domésticos, apresentam pequenas diferenças em relação a alguns parâmetros físico-químicos legislados (DQO, DBO₅, metais e pH)⁴⁷. Nesse sentido, tal fato pode justificar, em parte, o porquê, sob o ponto de vista legal, ambos os efluentes são classificados da mesma forma. Assim, paralelamente aos resíduos sólidos, os efluentes hospitalares são coletados pela mesma rede de esgotos que os efluentes domésticos e, geralmente, encaminhados para estações de tratamento, ainda que os resíduos oriundos da atividade hospitalar estejam repletos de microrganismos patogênicos, fármacos e seus metabólitos, elementos radioativos e outros compostos tóxicos. Além do mais, algumas dessas substâncias de origem hospitalar são persistentes, podendo causar desequilíbrio biológico e, ainda, efeitos negativos as águas receptoras e nas espécies vivas^{48,49}.

Além dos prejuízos ambientais, os efluentes hospitalares podem ocasionar danos à saúde pública, podendo ser um meio de transmissão de doenças, em razão da possível presença de vírus e bactérias resistentes, além do potencial genotóxico e carcinogênico^{50,51,52}.

Uma revisão de trabalhos científicos publicados nos últimos cinco anos, relacionados à detecção de fármacos em efluente hospitalar de diferentes países pode ser visualizado no Apêndice B. Nestes trabalhos, inúmeros fármacos foram detectados e quantificados em águas residuais hospitalares, utilizando diferentes técnicas de preparo de

amostras e de análises instrumentais. As concentrações ambientais observadas são relativamente altas para alguns desses compostos farmacêuticos, como são os casos do metronidazol e ofloxacino, detectados em concentrações de 258,3 $\mu\text{g L}^{-1}$ e 111,1 $\mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente, em efluentes hospitalares no Vietnã⁵³ e de concentrações de 696, 220, 186, 160 e 132 $\mu\text{g L}^{-1}$ para o paracetamol, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno e anlodipina, respectivamente, em efluente hospitalar do Paquistão⁵⁴.

Verificou-se que a técnica de extração em fase sólida (*SPE*) foi a mais utilizada no preparo de amostras de águas residuais hospitalares. Foi notável, ainda, o emprego da técnica de cromatografia a líquido acoplada à espectrometria de massa (*LC-MS*, do inglês *liquid chromatography – mass spectrometry*) para detecção e quantificação dos fármacos nas amostras estudadas. Ambas técnicas foram relatadas nos estudos realizados em Portugal⁵⁵, Espanha⁵⁵, Arábia Saudita⁵⁶ e Bélgica⁵⁷, para a análises de fármacos em matrizes complexas.

3.3.2. Métodos de análise de fármacos

O crescimento nos estudos relacionados a fármacos no meio ambiente está diretamente ligado ao avanço tecnológico das instrumentações analíticas, uma vez que esses microcontaminantes estão presentes no meio aquático em concentrações traço/ultra traço. Dessa forma, ao longo do tempo, as instrumentações analíticas foram aperfeiçoadas, tornando-se mais sensíveis e seletivas, a fim de possibilitar a detecção desses micropoluentes¹. Além disso, dentre as matrizes aquosas, o efluente hospitalar é considerado uma das matrizes mais complexas pela sua composição e características já relatadas. Assim, os procedimentos de preparo de amostra tornam-se necessários para a redução de interferentes da matriz, bem como para a concentração dos analitos de interesse a faixas detectáveis pelas ferramentas analíticas disponíveis⁵⁸. Nesse sentido, a análise de fármacos depende e compreende basicamente as etapas de extração e pré-concentração do analito, eliminação de interferentes (*clean up*), separação, detecção e, quando possível, quantificação dos analitos.

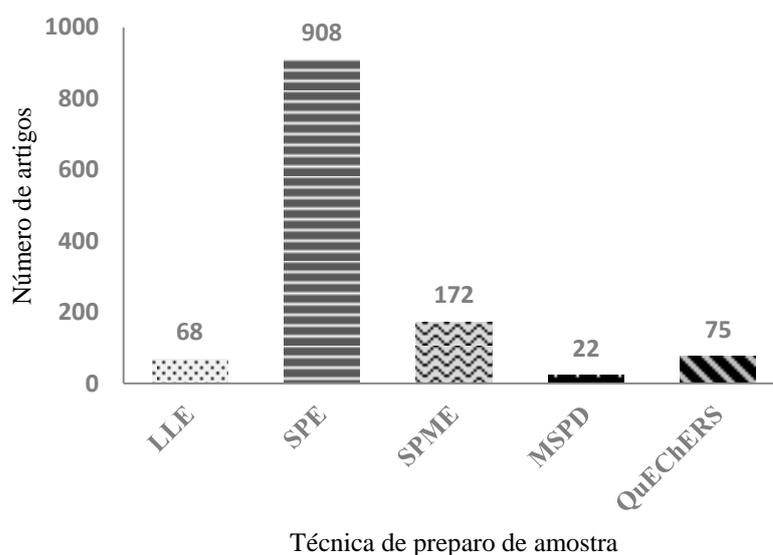
3.3.2.1. Técnicas de preparo de amostra

A etapa de preparo de amostra é de grande importância na maioria das análises químicas, mas, sobretudo no caso dos fármacos em efluentes hospitalares⁵⁹. Trata-se de uma etapa significativa no processo analítico pois pode levar a indução de erros através da

contaminação ou perdas do analito^{60, 61}. A técnica de preparo da amostra deve visar obtenção de resultados precisos e exatos⁶², ser de baixo custo, simples e possibilitar automação e miniaturização⁶³ com o intuito de reduzir o uso de reagentes e solventes.

Os métodos de preparo de amostra mais empregados para fármacos em matrizes ambientais envolvem as técnicas: extração líquido-líquido (*LLE*, do inglês *liquid-liquid extraction*), extração em fase sólida (*SPE*, do inglês *solid phase extraction*), microextração em fase sólida (*SPME*, do inglês *solid phase micro extraction*) e dispersão da matriz em fase sólida (*MSPD*, do inglês *matrix solid phase dispersive*). Estudos recentes mostram, ainda, a realização de modificações na técnica de extração com solventes e sais (*QuEChERS*, acrônimo do inglês *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe*), a fim de empregar essa técnica na extração de fármacos em matrizes aquosas⁶⁴. A Figura 2 expressa graficamente a quantidade de trabalhos científicos da última década, encontrados na busca pela plataforma *Web of Science*, referentes a utilização das diferentes técnicas de preparo de amostras para análise de fármacos. Nota-se, a partir disso, que a técnica de *SPE* é, dessa forma, a mais bem estabelecida para matrizes líquidas e analitos não voláteis⁶⁵.

Figura 2. Gráfico quantitativo em relação a trabalhos científicos, de 2008 a 2018, que utilizam diferentes técnicas de preparo de amostra para a análise de fármacos.



Fonte. A autora.

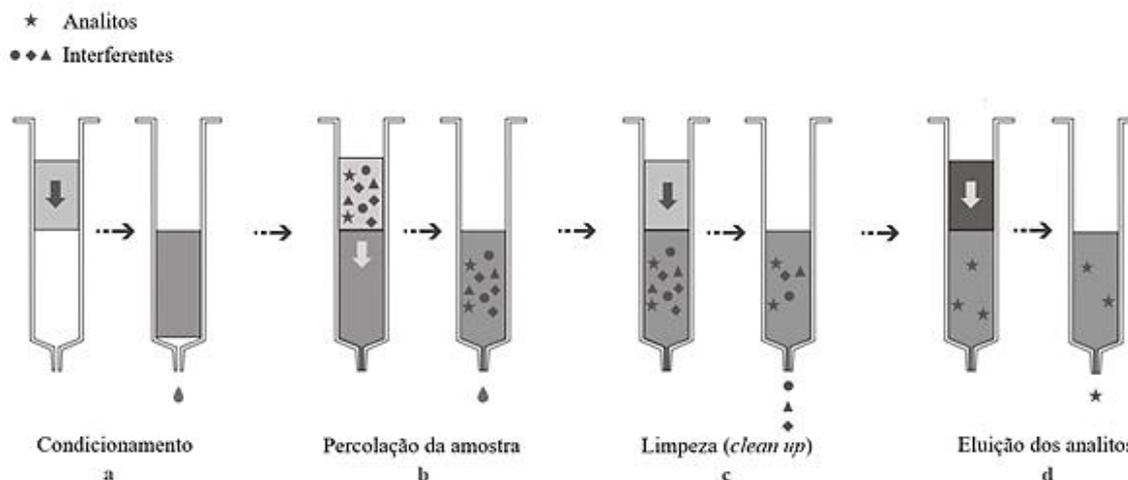
3.3.2.1.1. Extração em fase sólida (SPE)

A técnica de *SPE* é a mais utilizada na extração, pré-concentração e *clean up* de fármacos em amostras ambientais devido a sua eficiência para tais finalidades. Suas vantagens incluem a simplicidade; flexibilidade; alta seletividade; facilidade de automação; ausência de emulsões; disponibilidade comercial de diferentes sorventes; a passagem de grandes volumes de matriz pelo cartucho, obtendo, assim, maior fator de concentração dos analitos de interesse; além do menor consumo de solventes orgânicos e, conseqüentemente, volumes reduzidos de resíduos em comparação a outras técnicas. No entanto, a *SPE* apresenta desvantagens como o tempo elevado de execução e os altos custos dos cartuchos comerciais disponíveis⁶⁶.

A *SPE* é uma técnica de separação líquido-sólido que tem como principais finalidades isolar os analitos de interesse contidos na matriz, reduzir os níveis de interferentes e concentrar os analitos com o intuito de maximizar a sensibilidade dos resultados analíticos. Esses princípios envolvem, assim, mecanismos de retenção semelhantes àqueles envolvidos em cromatografia a líquido, em que ocorrem processos de migração diferencial nos quais compostos são retidos e eluídos à medida que atravessam um meio poroso sob fluxo de uma fase móvel⁶⁷.

De maneira geral, o procedimento da *SPE* contém, basicamente, quatro etapas: O condicionamento, no qual ocorre a ativação e o equilíbrio dos sítios ativos disponíveis no sorvente, utilizando o solvente em que a amostra se encontra; a percolação, que consiste na passagem da amostra através de um adsorvente sólido, geralmente na forma de cartucho, de forma que os analitos que têm afinidade pela fase sólida ficam retidos e, assim, são concentrados no cartucho; limpeza do cartucho (*clean-up*), que é realizada com o intuito de eliminar interferentes oriundos da matriz, os quais podem afetar os resultados da análise instrumental posteriormente realizada (etapa opcional); e por fim, a eluição que é executada com um solvente capaz de remover os analitos do sorvente e que seja adequado a técnica de análise instrumental posterior⁵⁹. A Figura 3 ilustra as etapas da técnica de *SPE*.

Figura 3. Etapas envolvidas no procedimento de *SPE*: a) condicionamento; b) percolação da amostra; c) limpeza do cartucho (etapa opcional); d) eluição dos analitos.



Fonte. Adaptado de Jardim, 2010⁶².

Dos sorventes disponíveis comercialmente, os mais frequentemente utilizados para extração de fármacos são os cartuchos de C18, compostos de cadeias alifáticas de 18 carbonos em suporte de sílica, e os cartuchos *HLB Oasis*[®], que consistem em copolímeros porosos com capacidade de adsorção simultânea de compostos hidrofílicos e lipofílicos. Dentre esses, os cartuchos *HLB Oasis*[®] são preferidos devido às melhores recuperações e boa eficiência de extração para poluentes emergentes⁶⁸. A fase polimérica presente nesses cartuchos possui maior área superficial que as fases extratoras a base de sílica, portanto, há uma maior chance dos analitos serem retidos. Além disso, são vantajosos porque são estáveis em amplas faixas de pH e podem ser utilizados para compostos ácidos, básicos e neutros⁶⁹.

Devido às diferenças nas propriedades físico-químicas dos fármacos, diversos trabalhos relatam a utilização com sucesso do cartucho *HLB Oasis*[®] nos processos de *SPE*. Shao *et al.*, (2009) avaliaram a eficiência de diversos cartuchos na quantificação de setenta e seis fármacos em águas residuais industriais e superficiais na China e, de acordo com os seus resultados, Shao *et al.*, identificaram o cartucho *HLB Oasis*[®] como o mais eficiente⁷⁰. Outros estudos também utilizaram essa fase polimérica na técnica de *SPE* para determinação de compostos farmacêuticos: Celano *et al.*, (2014) relataram a presença de antimicrobianos em águas residuais e superficiais na Itália⁷¹; Al-Qaim *et al.*, (2014) validaram uma metodologia para determinação de onze fármacos em água potável, águas superficiais, afluente e efluente de ETEs e afluente e efluente hospitalar na Malásia⁷²; e, por fim, Varga *et al.*, (2010) que

avaliaram a presença naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno e diclofenaco em águas superficiais na Hungria⁷³.

3.3.2.2. Técnicas de análise instrumental

Diversas metodologias analíticas têm sido reportadas na literatura para a determinação de fármacos em matrizes aquáticas, dentre as quais se destacam o uso de técnicas de cromatografia a líquido (*LC*, do inglês *liquid chromatography*) e cromatografia a gás (*GC*, do inglês *gas chromatography*) para separação dos analitos⁵⁸. A detecção e quantificação desses micropoluentes podem ser realizadas por diferentes sistemas, dependendo das moléculas a serem analisadas. Podem ser citados: o detector de ultravioleta (*UV*, do inglês *ultraviolet*), o detector de arranjo de diodos (*DAD*, do inglês *Diode Array*) e o detector de fluorescência (*FLD*, do inglês *fluorescence detector*) quando se utiliza a cromatografia a líquido; o detector de captura de elétrons (*ECD*, do inglês *electron capture detector*) e o detector de ionização de chama (*FID*, do inglês *flame ionization detector*) quando se utiliza a cromatografia a gás. Porém, sem dúvida, a espectrometria de massa (*MS*, do inglês *mass spectrometry*), que assegura a identificação dos analitos, é bastante utilizada acoplada a ambos tipos de cromatografia. Dessa forma, a cromatografia a líquido acoplada a espectrometria de massa (do inglês, *LC/MS*) é a técnica analítica correntemente mais utilizada para a análise de microcontaminantes em amostras aquosas complexas devido a sua versatilidade, especificidade e sensibilidade⁷⁴.

3.3.2.2.1. Cromatografia a líquido acoplada a espectrometria de massa (*LC/MS*)

A cromatografia a líquido é um método físico-químico de separação dos componentes de uma amostra baseado na polaridade de cada composto e sua afinidade com a fase estacionária, que consiste em uma fase fixa sólida ou líquida polar ou apolar ligada a partículas empacotadas em uma coluna, e uma fase móvel, que é bombeada constantemente através da coluna cromatográfica^{75,76}. Esses componentes são retidos pelas partículas sorventes da fase estacionária e movem-se lentamente com o fluxo da fase móvel. A diferença no tempo de retenção separa as amostras em seus componentes individuais, que podem, então, ser analisados qualitativa e, quando possível, quantitativamente. É uma das mais importantes técnicas de separação, uma vez que consegue separar diversos compostos similares, sendo

usada na análise de compostos menos voláteis ou que podem sofrer degradação quando submetidos a altas temperaturas, como é o caso dos fármacos⁷⁷.

A cromatografia a líquido de ultra eficiência (*UHPLC*, do inglês *Ultra High Pressure Liquid Chromatography*) é baseada no emprego de colunas cromatográficas contendo fases estacionárias com tamanho de partículas menor que 3 µm, além dessas colunas cromatográficas possuírem dimensões menores que o convencional⁷⁸. Desta forma, com a utilização de equipamentos capazes de operar em altas pressões, a técnica apresenta vantagens na diminuição do tempo de análise, melhoria na resolução e detectabilidade, economia de fase móvel, redução no volume de amostra e, conseqüentemente, menor geração de resíduos⁶². Por esses motivos, a cromatografia a líquido de ultra eficiência é a mais utilizada para a determinação de contaminantes emergentes em matrizes aquosas, desde sua introdução em 2004⁷⁹.

A técnica *LC* mais comumente utilizada para a análise de amostras ambientais é a de fase reversa, a qual incorpora uma fase móvel polar e coluna cromatográfica com sorvente apolar, baseada em fases estacionárias de sílica com superfície modificada com cadeias longas de alcanos, como a coluna com fase estacionária C18. A essas fases móveis são, comumente, incorporados aditivos a fim de melhorar o desempenho cromatográfico. Geralmente usa-se o ácido fórmico, quando as análises são realizadas no modo de ionização positivo, pois possui a acidez e a volatilidade necessária para que seja fornecido um excesso de prótons requerido nesse modo de análise. Já quando as análises são realizadas no modo de ionização negativo, são, comumente, utilizados sais voláteis como o acetato de amônio e o formiato de amônio⁸⁰.

O sistema de detecção que se vale da espectrometria de massa (*MS*) possibilita um aumento na detectabilidade dos analitos, além do aumento da quantidade de informações estruturais obtidos através da análise no modo *MS/MS*⁸¹.

Dessa maneira, existem diferentes analisadores de massa, que são, basicamente, sistemas capazes de separar e calcular a relação *m/z* dos íons formados a partir analitos presentes na amostra. O analisador do tipo triplo-quadrupolo (*QQQ*) é uma abordagem comumente utilizada para análises de fármacos em amostras ambientais, porém, tem capacidade limitada na identificação de compostos desconhecidos pois apresenta resolução de massa unitária. Dessa forma, a espectrometria de massas de alta resolução (do inglês, *HRMS*) tem desempenho único e configura importante papel na identificação de compostos desconhecidos pois permite o registro de cromatogramas no modo de varredura completa (*full-scan*) com alta exatidão em massa, tornando possível a procura seletiva baseada na

massa exata. Compreende-se nessa classe, dessa forma, o analisador do tipo híbrido: quadrupolo – tempo de voo (*QTOF*)⁸².

Os sistemas de ionização mais difundidos na espectrometria de massas são a ionização química à pressão atmosférica (*APCI*, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) e a ionização por eletronebulização (*ESI* do inglês *electrospray ionization*), as quais são escolhidas de acordo com as propriedades físico-químicas dos analitos como a polaridade e acidez, além do modo de ionização desses analitos. A *ESI*, dessa forma, é configuração de ionização mais utilizada na análise de compostos com média e alta polaridade, com baixa e elevada massa molecular e com menor estabilidade térmica, como os fármacos⁸³. Isto posto, estudos corroboram essa afirmação: a pesquisa realizada por Rodrigues *et al.*, (2012) mostrou que a fonte do tipo *ESI* quando comparada a fonte do tipo *APCI* proporcionou limites de detecção mais baixos para os fármacos analisados⁸⁴; Stolker *et al.*, (2004) relataram que, para todos os fármacos estudados, a sensibilidade do método utilizado *ESI* foi dez vezes maior que utilizando a fonte *APCI*⁸⁵. Assim, a fonte de ionização do tipo *ESI* é a mais utilizada nas análises de fármacos devido a versatilidade e maior eficiência de ionização.

3.3.2.2.2. UHPLC-QTOF MS: Método de triagem (screening)

A investigação de um número limitado de compostos pelo sistema *QqQ* levou a uma mudança da abordagem tradicional, pré-alvo, por abordagens suspeitas e não-alvo, através da utilização sistemas de *QTOF*, por exemplo. O analisador de massa do tipo *QTOF* pode ser descrito, simplificadamente, como um instrumento híbrido em que o terceiro quadrupolo do analisador do tipo triplo quadrupolo (*QqQ*) é substituído por um analisador do tipo tempo de voo (do inglês, *TOF*). Por esse motivo, o analisador *QTOF* tem capacidade de realizar análises no modo *MS* e no modo *MS/MS*, combinando, em ambos modos, o alto desempenho de análise. No modo *MS*, os íons que se encontram dentro de uma determinada faixa de *m/z*, selecionados no primeiro quadrupolo, são encaminhados, através de uma diferença de potencial (ddp), para o *TOF*, o qual separa os íons de acordo com a relação *m/z*. No modo *MS/MS*, o íon precursor ou uma determinada faixa de *m/z*, selecionado no primeiro quadrupolo, é fragmentado na célula de colisão, utilizando altas energias (*CID*, do inglês, *collision induced ionization*), em seguida, os íons gerados são encaminhados e separados, através da relação *m/z*, pelo *TOF*⁸⁶.

Dessa maneira, o sistema *UHPLC-QTOF MS* tem alta potencialidade para a triagem de fármacos, visto que o sistema *UHPLC* fornece uma execução cromatográfica de resolução aprimorada, minimizando as interferências dos picos de coeluição e o analisador *QTOF* possibilita a alta sensibilidade de detecção, resolução e exatidão de massa⁸⁷.

Triagens baseiam-se na pesquisa de uma série de compostos que, potencialmente, estão presentes em uma amostra, mediante o uso de uma base de dados contendo, no mínimo, nome, fórmula molecular e massa exata desses compostos. Adicionalmente, informações, como fragmentos, formação de adutos e tempo de retenção podem ser extremamente úteis na confirmação dos compostos. A principal diferença dessa metodologia com a análise pré-alvo é que a disponibilidade de padrões não é um pré-requisito. Dessa forma, a seleção de analitos a serem pesquisados nas amostras pode ser feita após a aquisição de dados e, por isso, esta é um ponto muito importante na realização de análises suspeitas, dessa forma, a aquisição com baixas e altas energias são realizadas simultaneamente, ou seja, em uma única corrida cromatográfica os dados são adquiridos em relação ao composto de origem, com baixa energia, e fragmentos, com alta energia⁸⁰.

Após a aquisição de dados, *softwares* especializados extraem todas as respostas positivas, baseadas nos parâmetros definidos anteriormente, na forma de cromatogramas de íons extraídos. Nos casos em que os padrões não estão disponíveis, os compostos suspeitos podem ser confirmados com base em uma comparação do íon pai através da massa exata, com erros menores que 5 ppm, pelos fragmentos característicos e tempo de retenção. Ademais, a adequação do padrão isotópico pode ser usada para obter maior confiança na identificação⁸⁰.

Alternativamente, as fragmentações dos compostos podem ser pesquisadas na literatura ou em bases de dados de espectrometria de massa. Assim, quando os padrões não estiverem disponíveis, muitas vezes devido aos seus altos custos, um alto grau de confiança na identificação desses compostos pode ser alcançado, baseado em fragmentos característicos compatíveis com a literatura e com as estruturas químicas desses compostos⁸⁰.

3.3.2.2.2.1. Triagem de fármacos em efluente hospitalar

Diversas publicações relatam o uso da técnica de triagem para identificação de compostos farmacêuticos em sistemas aquáticos. Bueno *et al.*, (2012) fizeram uso da técnica de *UHPLC-QTOF MS* na identificação de produtos farmacêuticos em águas de rio na cidade de Madri, na Espanha⁸⁸; Bade *et al.*, (2015) identificaram fármacos e drogas ilícitas em águas

residuais e águas superficiais da Espanha e da Itália, utilizando as técnicas de *UHPLC-QTOF MS* e *LC-LQT- Orbitrap MS*⁸⁹; Diaz *et al.*, (2013) avaliaram a presença de poluentes orgânicos em águas subterrâneas, águas superficiais e águas residuais da província de *Castellon*, na Espanha, utilizando *UHPLC-QTOF MS*⁹⁰; Asghar *et al.*, (2018) identificaram, através de triagem, fármacos em águas superficiais na China⁹¹.

Nesse contexto, o número de publicações que utilizam técnicas de triagem para identificação de compostos orgânicos cresceram nos últimos anos. Isso deve-se ao avanço das técnicas instrumentais e que, conseqüentemente, permitem esse tipo de análise. No entanto, estudos que avaliam a ocorrência de fármacos em efluente hospitalar utilizando metodologia de triagem baseada em cromatografia a líquido de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massa de alta resolução (do inglês, *UHPLC-HRMS*) são escassos na literatura. Dessa forma, o número limitado de trabalhos com esse foco corrobora a importância deste estudo.

4. METODOLOGIA

4.1. MATERIAIS E REAGENTES

Os medicamentos de uso comercial utilizados foram adquiridos via doação e estão nomeados em Apêndice C. Os padrões analíticos de fármacos empregados nesse estudo foram: furosemida e propranolol adquiridos de CosmeTrade; progesterona e fluoxetina adquiridos de Fagron. O óxido de alumínio 90 básico utilizado foi adquirido da Vetec. A sílica gel 60 foi adquirida da Carvalhaes. A seringa comercial de 5 mL utilizada era da marca Procare. A lâ de vidro foi adquirida da Labsynth.

Filtros de papel comum foram utilizadas para filtração das amostras brutas. Após, filtraram-se as amostras com membranas de nylon da Allcrom com porosidade de 0,45 µm. Utilizaram-se cartuchos de SPE do tipo *Oasis HLB*[®], 500 mg, 6 mL da Waters. O metanol (MeOH) de grau HPLC utilizado foi obtido da Emsure[®]. A água foi obtida a partir de um sistema de purificação de água Milli-Q. Anteriormente a análise instrumental, as amostras foram filtradas utilizando filtros de seringa de fluoreto de polivinilideno (*PVDF, do inglês polyvinylidene fluoride*) que foram obtidos da Allcrom.

Em relação à análise cromatográfica, o metanol grau LC-MS foi adquirido da Fluka[®]. A água foi obtida a partir de um sistema de purificação de água Milli-Q. O ácido fórmico utilizado foi obtido da Sigma Aldrich[®]. Os sais de formiato de amônio e acetato de amônio de pureza maior que 97% foram adquiridos da Sigma Aldrich[®].

4.2. AMOSTRAGEM

Realizaram-se seis amostragens de água residual hospitalar, no período de agosto de 2017 a janeiro de 2018, de um hospital localizado na cidade de Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul - Brasil. Neste hospital de grande porte, inúmeras atividades são, frequentemente, realizadas e suas águas residuais são diretamente descartadas na rede pública de esgoto para posterior tratamento em ETEs do município.

As amostragens foram realizadas num mesmo horário da manhã, com frequência mensal. Após, foram dispostas em recipientes adequados e acondicionadas em local refrigerado durante o transporte até o laboratório GMAPS (Grupo de Pesquisa em Metodologias Analíticas e Processos Avançados) no Instituto de Química da Universidade

Federal do Rio Grande do Sul (IQ - UFRGS) onde toda parte experimental foi realizada, com exceção da caracterização das amostras a partir da avaliação dos principais parâmetros físico-químicos. Em seguida, as amostras foram filtradas, utilizando um sistema de filtração a vácuo e filtros de papel comum a fim de remover os sólidos. Por fim, as amostras foram mantidas a -20° C até a sua posterior utilização para extração mediante *SPE*.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS: AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

A caracterização das amostras foi realizada a partir da determinação dos seguintes parâmetros físico-químicos: pH, condutividade elétrica, concentrações de fosfatos e cloretos totais, demanda química de oxigênio (DQO), demanda bioquímica de oxigênio (DBO₅), relação DBO₅/DQO, sólidos totais suspensos (STS) e sólidos totais (ST). Os métodos empregados nas análises de caracterização dessas águas residuais foram baseados em Métodos Padrão para Análise de Água e Águas Residuais, de acordo com APHA, 2012⁹².

4.4. ESTUDO PRELIMINAR DAS CONDIÇÕES DA TÉCNICA DE *SPE*

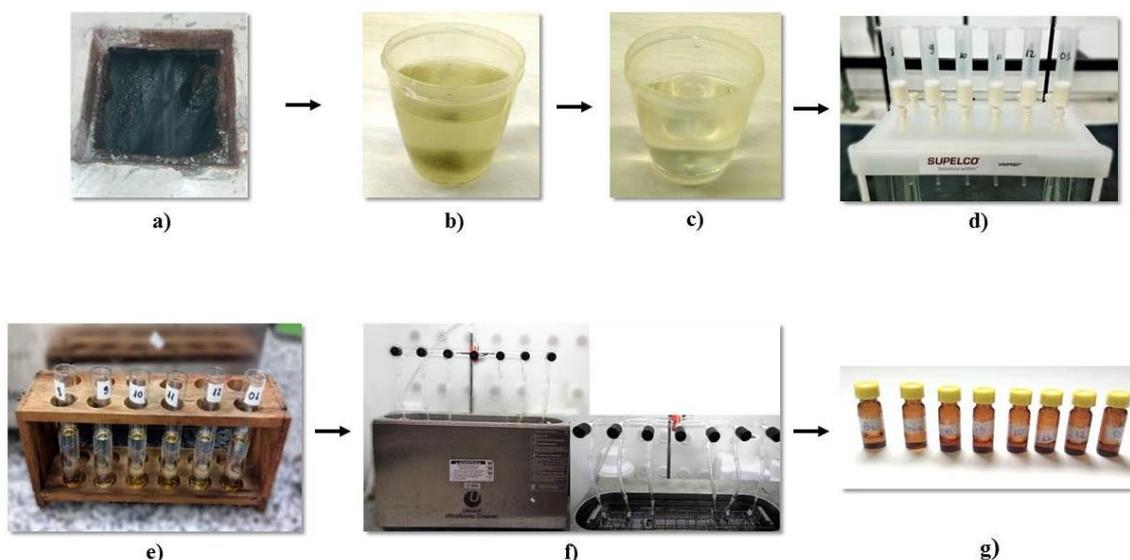
A fim de verificar a melhor condição de eluição dos analitos, na técnica de *SPE*, dois métodos foram testados com a mesma amostra de efluente hospitalar. Em ambos métodos utilizaram-se os cartuchos de *SPE* do tipo *Oasis HLB*[®]. O primeiro método (método (A)) baseou-se em Ibáñez *et al.*, (2017)⁹³ e avaliou a mudança da polaridade, assim como a influência da adição de ácido e base no solvente utilizado para eluição dos analitos. O condicionamento do sorvente ocorreu com a passagem de 5 mL de MeOH e 10 mL de água Milli-Q. A percolação sucedeu-se a partir da passagem de 50 mL da amostra com uso da gravidade. Após, o sorvente foi seco ao ar, com auxílio de bomba de vácuo, por 20 minutos. Os analitos foram eluídos, primeiramente, com 4 mL de MeOH: acetato de etila (50:50) acrescidos de 2% de hidróxido de amônio e, posteriormente, com 4 mL de MeOH: acetato de etila (50:50) acrescidos de 2% de ácido fórmico. A segunda metodologia testada (método (B)) avaliou eluição dos analitos com MeOH e baseou-se na metodologia utilizada por Díaz *et al.*, (2013)⁹⁰. As etapas de condicionamento do cartucho e percolação da amostra ocorreram igualmente como no método (A). A eluição ocorreu passando-se duas porções de 4 mL de MeOH. Os extratos, em ambos métodos, foram evaporados até a secura sob corrente de N₂,

ressuspendidos em 500 μL de $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ (10:90) e homogeneizados em agitador vórtex por um minuto. Posteriormente, as amostras foram filtradas em filtros de *PVDF* com porosidade de 0,22 μm , dispostas em vials e analisadas por *UHPLC-QTOF MS*. Após, o método de triagem de fármacos, foi posto em marcha. Para tanto as amostras foram processadas fazendo uso de uma base de dados especialmente construída e utilizando os *softwares TargetAnalysis* e *DataAnalysis* versão 4.2.

4.5. PREPARO DE AMOSTRAS

Primeiramente, cerca de 50 mL de cada amostra foram descongeladas. Após, as amostras foram filtradas em membranas de nylon com 0,45 μm de porosidade. Inicialmente, os cartuchos de *SPE* do tipo *Oasis HLB*[®], 500 mg, 6mL foram pré-condicionados com 5 mL de MeOH e 10 mL de água Milli-Q. Posteriormente, 50 mL de cada amostra foram percoladas com o uso da gravidade. Após, os sorventes foram secos ao ar durante 20 minutos, com auxílio de bomba de vácuo. Em seguida, os analitos foram eluídos, com duas porções de 4 mL de MeOH e dispostos em tubos de ensaio. Os tubos de ensaio foram colocados em banho de água a 40° C, a partir disso, os extratos foram evaporados até à secura sob corrente de nitrogênio gasoso (N_2). As amostras, então, foram reconstituídas com 500 μL de $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ na proporção 10:90. Por fim, as amostras foram filtradas através de membranas de *PVDF* com porosidade de 0,22 μm , e acondicionadas em *vials* para posteriormente serem analisadas por *UHPLC-QTOF MS*. As etapas de amostragem, filtração e preparo de amostras estão esquematizadas na Figura 4.

Figura 4. Esquematisação da etapa de preparo de amostras: a) Local de coleta das amostras; b) Amostra bruta; c) Amostra após as filtrações; d) Percolação da amostra (*SPE*); e) Eluição dos analitos (*SPE*); f) Banho de água e secagem das amostras com N₂; g) Reconstituição das amostras em MeOH:H₂O 10:90, filtração em filtro *PVDF* 0,22 µm e acondicionamento em *vials*.



Fonte. A autora.

4.6. ANÁLISE INSTRUMENTAL: *UHPLC-QTOF MS*

A análise dos fármacos foi realizada por *UHPLC-QTOF MS* e baseou-se na metodologia utilizada por Ibáñez *et al.*, (2017)⁹³ que determinaram fármacos em águas residuais tratadas. Utilizaram-se neste trabalho, dessa forma, o cromatógrafo a líquido do modelo *Nexera 2* da *Shimadzu* e o espectrômetro de massa com analisador de massa híbrido: quadrupolo e tempo de voo da *Bruker Daltonics*, modelo *Impact II*, disponível no Laboratório de Técnicas Cromatográficas acopladas a espectrometria de massa do IQ - UFRGS.

A separação cromatográfica foi realizada utilizando uma coluna analítica *Hypersil Gold C18* (2,1 mm × 150 mm x 3 µm) da *Thermo Scientific*, com a temperatura da coluna ajustada para 30°C. O espectrômetro de massa estava equipado com o sistema de ionização por eletronebulização (*ESI*), operando nos modos de ionização negativo e positivo. As fases móveis utilizadas para o modo negativo foram compostas por MeOH com 5 mM de acetato de amônio (A) e H₂O:MeOH na proporção 90:10 com 5 mM de acetato de amônio (B), a um fluxo de 0,4 mL min⁻¹. A porcentagem inicial de B foi de 95%, que foi diminuída linearmente para 0,1% em 11 min, seguido de um período isocrático de 3 min, após, retornou às condições

iniciais ao longo de 2 min, seguida de um período isocrático final de 4 min. As condições de análises do espectrômetro de massa nesse modo foram: tensões capilares de 500 e 2500 V, pressão do nebulizador de 9 bar de gás N₂, fluxo de gás N₂ de 9 L min⁻¹ e temperatura da fonte de 200°C.

Operou-se o modo positivo utilizando as fases móveis compostas por MeOH com 5 mM de formiato de amônio acidificado com 0,01% de ácido fórmico (A) e H₂O: MeOH na proporção 90:10 com 5 mM de formiato de amônio acidificado com 0,01% de ácido fórmico (B), a um fluxo de 0,4 mL min⁻¹. O modo gradiente utilizado foi o mesmo para o modo negativo. O volume de injeção de amostra foi de 5 µL de amostra para ambos os modos de ionização. As condições de análises do espectrômetro de massa no modo positivo foram as seguintes: tensões capilares de 500 e 4000 V, pressão do nebulizador de 4 bar de gás N₂, fluxo de gás N₂ de 8 L min⁻¹ e temperatura da fonte de 200°C.

O espectrômetro de massa operou no modo de aquisição *broadband collision induced ionization (bbCID)* e registrou espectros com razão *m/z* de 50 - 1000 a uma taxa de varredura de 2 Hz em ambos os modos.

As energias de colisão foram de 4 eV para aquisição dos espectros de *MS* e, uma rampa de 4 eV a 25 eV, para obtenção dos espectros de *MS/MS* no modo positivo. Já para o modo negativo, os espectros *MS* foram adquiridos com uma energia de colisão de 10 eV enquanto que os espectros de *MS/MS* foram adquiridos com uma energia de colisão utilizando uma rampa de 10 eV a 20 eV.

Além disso, a calibração do espectrômetro de massa foi realizada a partir da injeção de uma solução de formiato de sódio 10 mM numa mistura de água/isopropanol (1:1) inicialmente a cada corrida cromatográfica.

4.7. PROTOCOLO DE DEFINIÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO E PERFIL DE FRAGMENTAÇÃO CARACTERÍSTICOS DOS FÁRMACOS

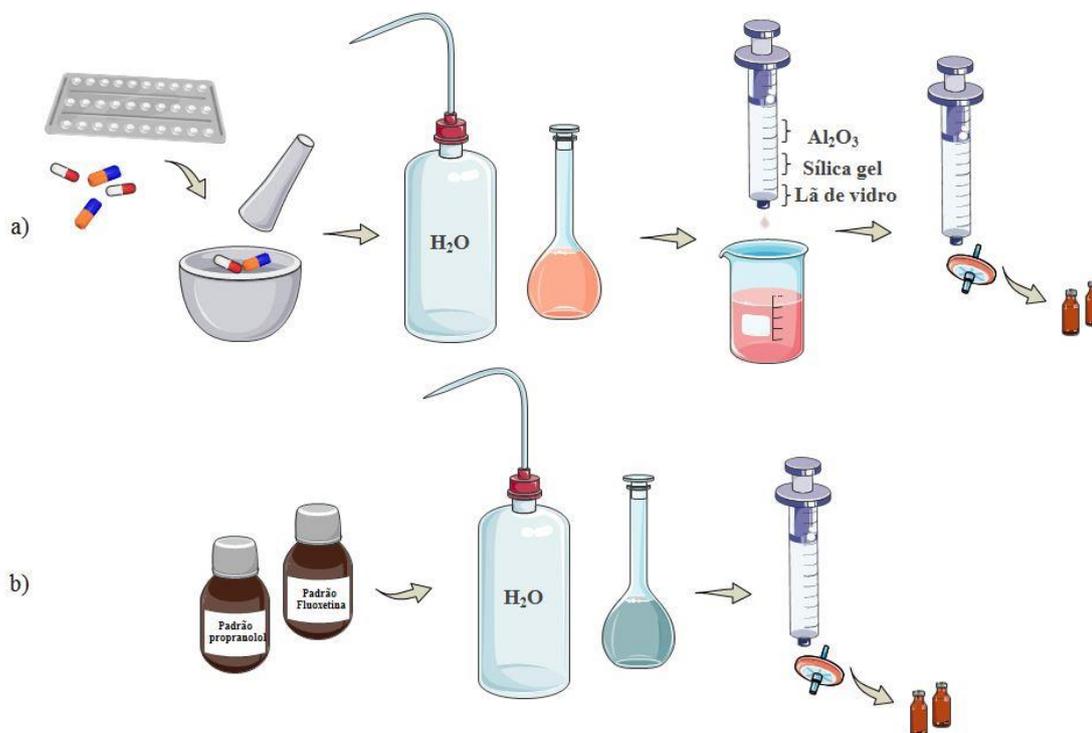
É importante salientar que o conhecimento sobre as informações de tempo de retenção e perfil de fragmentação característico dos fármacos permite a confirmação da presença desses nas amostras estudadas. O método mais utilizado para obter essas informações faz uso de padrões analíticos. No entanto, considerando que uma vasta lista de fármacos pode estar presente nas amostras de efluente hospitalar, requerendo, assim, o uso de muitos padrões analíticos, e, levando em consideração o elevado custo de tais padrões

analíticos de fármacos, essa metodologia tornou-se impraticável neste estudo. Por esse motivo, medicamentos comerciais foram utilizados para a obtenção dessas informações.

Desse modo, 133 diferentes princípios ativos foram distribuídos em 11 grupos, vide Apêndice D. Essa estratégia de divisão dos fármacos comerciais em grupos deu-se a fim de facilitar a solubilização dos princípios ativos. A partir disso, para cada grupo, uma solução aquosa contendo, aproximadamente $10 \mu\text{g L}^{-1}$ de cada princípio ativo, foi preparada. Para tanto, os medicamentos comerciais foram macerados, pesados, diluídos em 50 mL de água Milli-Q e deixados por agitação para melhor solubilização. Para que os excipientes presentes nos medicamentos comerciais não interferissem na detecção dos fármacos, realizou-se um *clean up* nessas soluções a fim de minimizar a concentração de excipientes presentes nas soluções preparadas. As soluções, então, foram percoladas através de uma coluna constituída de uma seringa plástica, sem o embolo, preenchida com sílica gel 60 e óxido de alumínio 90 básico, adaptada em uma seringa plástica, sem o embolo. Na parte inferior da seringa uma pequena porção de lã de vidro foi acrescentada para evitar a perda dos materiais. Após a percolação de todas as soluções pelas colunas, 1 mL de cada solução foi coletada, filtrada em filtro de *PVDF* com porosidade de $0,22 \mu\text{m}$, acondicionadas em *vials* e analisadas por *UHPLC-QTOF MS* nas mesmas condições em que ocorreram as análises das amostras de efluente hospitalar, as quais estão detalhadas na Seção 4.6.

Além das soluções preparadas com os medicamentos comerciais, uma solução aquosa contendo os padrões analíticos da fluoxetina, furosemida, propranolol e progesterona, com concentração de $1 \mu\text{g L}^{-1}$ para cada composto, foi preparada, dado que esses padrões se encontravam disponíveis em nosso laboratório e não constavam na lista de princípios ativos dos medicamentos comerciais disponíveis para análise. Essa solução foi filtrada em filtro de *PVDF* de $0,22 \mu\text{m}$ de porosidade, disposta em *vial* e analisada via *UHPLC-QTOF MS* juntamente com as demais soluções de medicamentos comerciais já extraídas. A Figura 5 esquematiza o preparo dessas soluções de medicamentos comerciais e de padrões analíticos de fármacos.

Figura 5. a) Esquemática do preparo das soluções contendo os medicamentos comerciais; b) Preparo das soluções contendo os padrões analíticos de fármacos.



Fonte. A autora.

Após essa etapa, a busca pelos fármacos, o tempo de retenção e perfil de fragmentação característica foi realizada no *software DataAnalysis*.

4.8. BASE DE DADOS

Para a automação da triagem de fármacos nas amostras de efluente hospitalar fez-se necessário o desenvolvimento de base de dados. Dessa forma, elaboraram-se duas bases de dados: uma no modo positivo de ionização e outra no modo negativo. A construção das bases de dados foi realizada a partir da reunião de informações de inúmeros fármacos, como massas exatas, fórmulas moleculares e perfis de fragmentação obtidos através de artigos científicos e bancos de dados gratuitos (*MassBank*). Essas bases de dados foram construídas pelo nosso grupo de pesquisa. Após isso, os perfis de fragmentação e tempos de retenção obtidos através da estratégia citada na Seção 4.7 também foram reunidos nas bases de dados desenvolvidas.

Essas informações são de grande importância nesse tipo de análise e têm a finalidade de garantir que a identificação dos compostos ocorra de forma inequívoca.

4.9. TRIAGEM DE FÁRMACOS: ESTRATÉGIA GERAL

As amostras foram analisadas por *UHPLC-QTOF MS*, conforme descrito anteriormente na Seção 4.5 e, com o intuito de identificar o maior número de fármacos possíveis, as bases de dados criadas foram associadas ao *software TargetAnalysis* versão 4.2 que identificou os casos positivos em que um ou mais parâmetros, como massa exata, mSigma (perfil isotópico), tempo de retenção e perfil de fragmentação característico foram encontrados para os compostos em análise. Com o *software DataAnalysis* versão 4.2 foi possível verificar e confirmar a detecção desses compostos. Lumbaque *et al.*, (2018)⁹⁴ empregaram essa abordagem com sucesso para identificação de produtos de transformação gerados pelo processo Fenton. Ibáñez *et al.*, (2017)⁹³ utilizaram essa estratégia na identificação de fármacos e seus metabólitos em efluentes domésticos tratados de Atenas, na Grécia. Por fim, Martínez-Piernas *et al.*, (2018)⁹⁵ usaram com êxito a metodologia de triagem na identificação de microcontaminantes orgânicos em águas de reuso para irrigação.

4.10. BIODEGRADABILIDADE E RISCO TOXICOLÓGICO DOS FÁRMACOS

A fim de avaliar os riscos toxicológicos, aplicou-se, aos fármacos detectados nas amostras de efluente hospitalar, o *software Toxtree* versão 3.1.0. Esse *software* fundamenta-se na árvore de decisão de Cramer⁹⁶, a qual os compostos são classificados baseando-se no nível de toxicidade oral, ao avaliar suas estruturas químicas, seus metabolismos e suas inofensibilidades^{97,98}. Esta classificação divide as substâncias em três classes: i) A classe I compreende os compostos com estrutura química simples e vias metabólicas conhecidas e inócuas. ii) A classe II inclui os compostos intermediários entre a classe I e a classe III. iii) A classe III apresenta os compostos de estrutura química que podem sugerir uma toxicidade significativa. Assim, a estrutura química de cada fármaco foi desenhada no *software Toxtree*, que classificou os compostos em uma das três classes anteriormente citadas.

A biodegradabilidade *START*, avaliada pelo mesmo *software*, baseia-se em alertas estruturais relacionadas aos grupos funcionais presentes em cada composto proposto⁹⁹. Esses grupos funcionais são responsáveis, assim, por conferir a persistência ambiental ou a

biodegradabilidade aos compostos químicos. Dessa forma, os alertas estruturais são usados em árvores de decisão lógica e, se um ou mais alertas estruturais incorporados na estrutura química da substância forem identificadas, o sistema aponta a persistência ou biodegradabilidade do composto em questão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Inicialmente, para ampliar o conhecimento sobre a matriz em estudo, optou-se por realizar a caracterização das amostras a partir da avaliação dos principais parâmetros físico-químicos. Os indicadores avaliados para cada amostra são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos avaliados para as diferentes amostras.

Parâmetros	Amostras mensais						LQ	LD
	Ago. /17	Set. /17	Out. /17	Nov. /17	Dez. /17	Jan. /18		
pH	8,86	8,51	8,98	8,47	8,53	8,23	-	-
Condutividade elétrica ^a ($\mu\text{S cm}^{-1}$)	1209	427	722	611	114	812	1	0,2
Cloretos totais ^a (mg L^{-1})	98,8	33,9	49,1	44,5	61,7	55,9	0,5	0,02
Fosfatos totais ^a (mg L^{-1})	53,37	5,39	9,45	5,9	14,58	21,85	0,03	0,006
DQO ^a (mg L^{-1} de O_2)	571	350	217	209	365	616	5	0,8
DBO ₅ ^a (mg L^{-1} de O_2)	103	117	69	70	82	312	2	0,6
DBO ₅ /DQO	0,18	0,33	0,32	0,33	0,22	0,51	-	-
ST ^a (mg L^{-1})	60	29	67	76	112	117	10	5
STS ^a (mg L^{-1})	654	218	261	317	177	367	10	5

^aMétodo baseado em APHA, (2012)⁹².

Legenda. DQO: demanda química de oxigênio; DBO₅: demanda bioquímica de oxigênio; LQ: limite de quantificação; LD: limite de detecção; ST: sólidos totais; STS: sólidos totais suspensos.

Fonte. A autora.

Os parâmetros físico-químicos avaliados apresentaram-se, de um modo geral, variáveis ao longo do tempo monitorado. Segundo Carraro *et al.*, (2016) é recorrente a

grande variabilidade das características desses efluentes devido às muitas variáveis que as influenciam, tais como tamanho do hospital, o número de pacientes, o número de enfermarias, o número e os tipos de serviços, o país, a população e a sazonalidade, além de compreender que efluentes são gerados de todas as atividades do hospital, incluindo serviços médicos e não médicos¹⁰⁰.

Os efluentes, segundo a Resolução 357/2005 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA)¹⁰¹, devem apresentar pH entre 5,0 e 9,0 para que possam ser descartados diretamente em redes de esgoto, pois em pHs extremos, a fisiologia de animais e vegetais aquáticos podem ser alteradas. Ainda, nos ecossistemas formados em tratamentos biológicos de esgoto, o pH é um parâmetro decisivo nesse processo, visto que, tanto em meios aeróbios quanto anaeróbios, em pH neutro há formação de um sistema mais diversificado e, conseqüentemente, um tratamento mais estável¹⁰². Dessa forma, todas as amostras encontram-se dentro do padrão estabelecido pelas normativas vigentes.

Estudos realizados por Emmanuel *et al.*, (2009)¹⁰³ relataram valores de condutividade elétrica, para amostras residuais hospitalares do Haiti, na faixa de 297 a 324 $\mu\text{S cm}^{-1}$. Em comparação a esse estudo, a condutividade elétrica determinada neste trabalho, na faixa de 114 a 1209 $\mu\text{S cm}^{-1}$ é considerada alta, característico da ocorrência de grande concentração de minerais. Dessa forma, quando muito alta, a condutividade elétrica pode significar o risco de salinização dos corpos aquáticos que recebem o efluente sem tratamento¹⁰⁴.

Por sua vez, a DBO_5 indica a quantidade de oxigênio necessária para oxidar a matéria orgânica biodegradável, por decomposição microbiana aeróbia, para uma forma inorgânica estável¹⁰². Através desse parâmetro estima-se a carga orgânica de efluentes e a necessidade de aeração para degradá-los em estações de tratamento de esgoto¹⁰⁵. Verlicchi *et al.*, (2010)¹⁰⁴ observaram, em seu estudo, a variação desse parâmetro de 90 a 200 $\text{mg L}^{-1} \text{O}_2$. A ampla faixa para esses valores, assim como a encontrada neste trabalho, 69 a 312 $\text{mg L}^{-1} \text{O}_2$, pode ser justificada, pois, esses valores são influenciados pelas variáveis do local de origem do efluente.

A DQO é citada como o parâmetro relacionado com a concentração de oxigênio necessária para que a matéria orgânica biodegradável ou não, em meio ácido e condições energéticas por ação de um agente químico oxidante forte, seja consumida¹⁰⁶. Carraro *et al.*, (2016) relatam em seu estudo a recorrência de altos valores de DQO em matrizes de águas residuais hospitalares¹⁰⁰, como a faixa de concentração determinada no presente estudo, 209

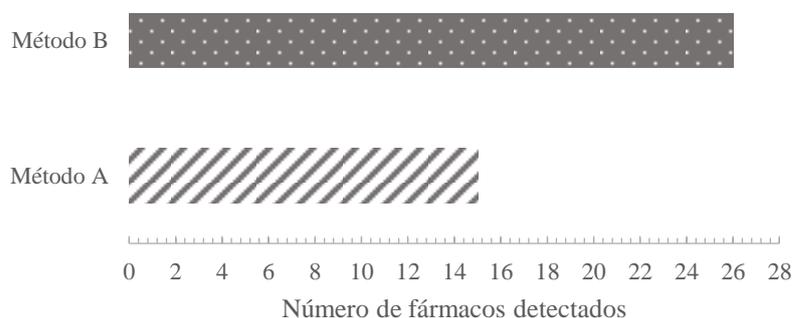
a 616 mg L⁻¹ de O₂.

Adicionalmente, a relação DBO₅/DQO é um parâmetro ao qual deve-se dar importância pois pode refletir a biodegradabilidade ou recalcitrância da matriz em estudo. De acordo com Kumar *et al.*, (2010)¹⁰⁷, um valor de biodegradabilidade ideal é de uma relação DBO₅/DQO seja próxima a 1, ainda assim, valores próximos de 0,5 representam um índice considerável de biodegradabilidade segundo Esplugas *et al.*, (2004)¹⁰⁰. Com exceção da amostra do mês de janeiro, que obteve valor muito próximo a 0,5, as demais amostras apresentaram índices de DBO₅/DQO abaixo desse valor. A biodegradabilidade reduzida dessas amostras, portanto, é um indício da possível limitação do desempenho do tratamento, desse efluente, em sistemas de tratamento biológico.

5.2. CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS DA TÉCNICA DE SPE: AVALIAÇÃO PRELIMINAR

A verificação da melhor condição de eluição na técnica de SPE, testadas para a mesma amostra de efluente hospitalar, ocorreu a partir do método de triagem utilizando a base de dados desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, no modo positivo de ionização, contendo 974 fármacos. Assim, foi possível verificar, qualitativamente, que o segundo método selecionado (método B) foi o mais eficiente para eluição dos analitos, pois foi detectado um maior número de fármacos na amostra avaliada. No outro método avaliado, um número mais reduzido de fármacos foi identificado (vide Figura 6). Assim, o método B apresentou 26 casos confirmados para os fármacos avaliados, já o método A demonstrou 15 casos confirmados para os fármacos em estudo. A partir desses resultados, o MeOH foi escolhido como solvente de eluição dos analitos na etapa de preparo das amostras por SPE.

Figura 6. Quantidade de fármacos detectados para os métodos de eluição testados na etapa de *SPE*.



Fonte. A autora.

É importante destacar que a avaliação preliminar do método de *SPE* foi realizada na própria matriz de efluente hospitalar pois pode-se intuir que dada a elevada carga de sais presentes, efeitos de supressão iônica certamente terão lugar durante a realização das análises. Nesse sentido, o estudo com água ultrapura ou mesmo efluente simulado foi descartado pois ambas matrizes diferem muito da matriz em estudo.

5.3. PREDIÇÃO DO TEMPO DE RETENÇÃO E PERFIL DE FRAGMENTAÇÃO CARACTERÍSTICOS DOS FÁRMACOS

A disponibilidade de padrões analíticos não é um pré-requisito na triagem de fármacos, no entanto, informações sobre tempo de retenção e o conhecimento de fragmentos característicos dos compostos são de extrema importância para a confirmação inequívoca dos mesmos. Tendo em vista, principalmente, o alto custo de muitos padrões analíticos de fármacos, considerando, como exemplo, o antibiótico azitromicina, o qual apresenta o valor comercial de R\$ 1.198,00 para 25 mg do padrão analítico do referido princípio ativo da marca Sigma-Aldrich[®], o uso de padrões analíticos para a análise de triagem neste trabalho ficou comprometido pelo elevado valor comercial destes padrões. Da mesma forma, é importante destacar que o conhecimento do tempo de retenção, obtido no método de separação, é fundamental para, de forma associada aos fragmentos característicos, permitir a confirmação da presença de cada um dos fármacos em estudo, nas amostras avaliadas. Adicionalmente, deve-se considerar que uma ampla gama de fármacos possivelmente deva estar presente nas amostras de efluente hospitalar, requerendo assim o uso de muitos padrões analíticos. Por essa razão, medicamentos comerciais foram utilizados para a obtenção das informações de

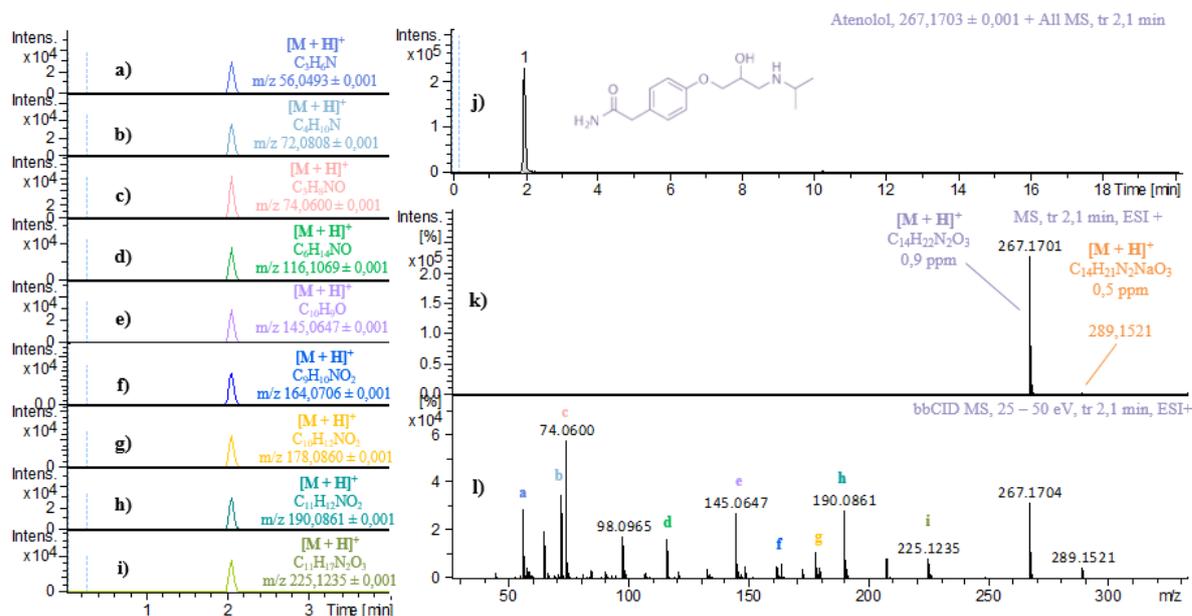
tempo de retenção, formação de adutos e perfil de fragmentação dos principais princípios ativos que potencialmente poderiam estar presentes. Os medicamentos comerciais foram adquiridos via doação e, por essa razão, a aquisição dos mesmos não apresentou custos.

O protocolo de preparo das soluções contendo os medicamentos de uso comercial e os padrões analíticos foi descrito anteriormente na Seção 4.7 Cabe ressaltar a grande relevância dessa etapa neste trabalho, pois, a partir dessa estratégia, simples e econômica, puderam-se ter conhecimento de informações importantes para as análises de triagem.

O processamento dos dados, ou seja, a busca pelos fármacos foi realizada no *software DataAnalysis* a partir da obtenção do cromatograma do íon extraído (*EIC*, do inglês *extracted ion chromatogram*) mediante o uso da fórmula molecular de cada fármaco, a qual é usada pelo *software* para calcular a massa exata dos íons nos diferentes modos de ionização. O Apêndice D, resume todos os medicamentos de uso comercial e padrões analíticos testados e, mostra para quais deles a detecção e confirmação foi possível. Dos 137 fármacos analisados, 60 foram detectados no modo positivo de ionização e, no modo negativo, 35. Um possível motivo para o número reduzido de compostos farmacêuticos identificados, dentre os 137 testados, pode estar ligado a solubilidade dos mesmos, uma vez que os compostos possuem propriedades diferentes e somente um tipo de solvente foi testado, a água. Outra possibilidade pode estar relacionada a retenção dos analitos nos sorventes (sílica gel e óxido de alumina básico) durante a etapa de limpeza.

Para os 95 fármacos constatados, informações sobre a massa exata, formação de aduto, tempo de retenção e os principais fragmentos foram verificados. A Figura 7 ilustra como exemplo o medicamento comercial contendo como princípio ativo o atenolol. Ao realizar a extração do íon (*EIC*) para a fórmula molecular do atenolol ($C_{14}H_{21}N_2O_3$) no modo positivo, observou-se um pico cromatográfico em 2,1 min. No espectro *MS*, Figura 7k), foi possível observar a m/z de 267,1707 Da, referente a molécula protonada do atenolol, $[C_{14}H_{22}N_2O_3]^+$, além disso, observou-se a m/z de 289,1521 Da, referente ao aduto de sódio formado, $[C_{14}H_{21}N_2NaO_3]^+$. No espectro empregando o *bbCID*, Figura 7l), vários fragmentos característicos compatíveis com o perfil de fragmentação do atenolol foram encontrados. Todos estes fragmentos apresentam o mesmo tempo de retenção que o atenolol (Figuras 7a) – 7i)). Diante disso, as informações dos princípios ativos detectados que não estavam presentes na base de dados foram, dessa forma, acrescentadas a esta a fim de aperfeiçoá-la e tornar possível a confirmação de um maior número de fármacos.

Figura 7. Análise do medicamento comercial contendo o atenolol como princípio ativo.



Fonte. A autora.

5.4. BASE DE DADOS

A triagem automatizada dos inúmeros fármacos foi realizada mediante o uso de bases de dados, no modo de ionização positivo e no modo de ionização negativo, desenvolvidas pelo nosso grupo de pesquisa. Nessas bases de dados constavam, também, fármacos frequentemente consumidos pelo hospital em estudo. Para cada fármaco, foram incluídos, quando possível, seus principais fragmentos, buscados em um banco de dados de espectrometria de massa gratuito, o *MassBank*¹⁰⁸. Além disso, para os fármacos que possuíam padrão, adicionaram-se à base de dados, quando não presentes nela, suas fórmulas moleculares, massas exatas, fragmentos característicos, a informação sobre formação de aduto e tempo de retenção, conforme descrito anteriormente na Seção 5.3.

Dessa maneira, duas bases de dados, uma no modo positivo contendo 974 fármacos, e outra no modo negativo contendo 158 fármacos, foram construídas, aprimoradas e empregadas neste estudo. Essas bases de dados continham: i) compostos para as quais as informações sobre o tempo de retenção e perfis de fragmentações eram conhecidos mediante uso de medicamentos comerciais e padrões analíticos; ii) compostos para os quais os perfis de fragmentação eram conhecidos através de artigos científicos e do *MassBank*; iii) compostos para os quais apenas a fórmula molecular e a massa exata eram conhecidas.

5.5. TRIAGEM DE FÁRMACOS

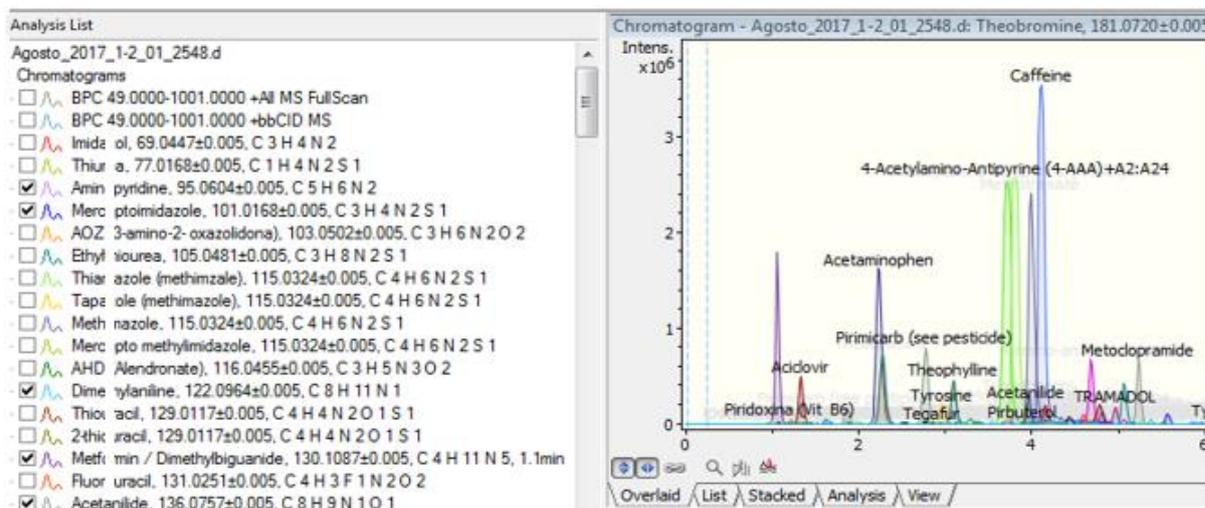
A estratégia de identificação dos fármacos foi adaptada de Ibáñez *et al.*, (2017)⁹³ e Martínez-Piernas *et al.*, (2018)⁹⁵ baseando-se nos parâmetros de aceitação propostos pela *Bruker Daltonics*, conforme o manual de instruções do *software TargetAnalysis*. Esses parâmetros são: massa exata, mSigma (perfil isotópico), tempo de retenção e perfil de fragmentação característico. A Figura 8 mostra a forma como é identificado os casos afirmativos para quando os parâmetros anteriormente estabelecidos são detectados. A partir de um *score*, o *software* sinaliza, com o símbolo de positivo (+), a quantidade de informações encontradas. Tal Figura 8 ilustra a análise realizada para amostra do mês de agosto no modo de ionização positivo. Pôde-se verificar, conforme estes dados, a identificação de compostos através de um *score* registrando dois positivos (++) , os quais apenas duas informações foram encontradas. Da mesma forma, verificam-se compostos identificados com um *score* de três e quatro positivos (+++ e ++++), os quais três e quatro parâmetros foram identificados, respectivamente. Com base nisso, a confirmação dos compostos deu-se através da verificação de todos esses parâmetros, realizada composto por composto, através do *software DataAnalysis*, conforme apresentado na Figura 9.

Figura 8. Ilustração dos casos afirmativos avaliados pelo *software TargetAnalysis* na amostra do mês de agosto.

Score	Cmpd.Name	Formula	PMI	Err [ppm]	mSigma	RT meas. [min]	RT exp. [min]	m/z meas.	m/z calc.	# Exp. Qualifiers	# Found Qualifiers
++	Pridoxina (vit B6)	C 8 H 11 N 1 O 3	[M+H] ⁺	-1.4	5.7	1.2	1.2	170.0814	170.0812	2	1
++	Caffeine	C 8 H 10 N 4 O 2	[M+H] ⁺	-3.0	6.6	4.1	4.2	195.0882	195.0877	3	3
++	Isometheptene	C 9 H 19 N 1	[M+H] ⁺	2.1	20.8	5.3	5.3	142.1593	142.1590	1	1
++	Omeprazole	C 17 H 19 N 3 O 3 S 1	[M+H] ⁺	-2.6	77.0	7.0	7.5	346.1211	346.1220	3	3
++	Fexofenadine	C 32 H 39 N 1 O 4	[M+H] ⁺	4.3	178.0	7.8	7.8	502.2930	502.2952	3	3
+++	Furosemide	C 12 H 11 Cl 1 N 2 O 5 S 1	[M+H] ⁺	-0.3	60.7	6.3	6.3	331.0149	331.0150	3	3
+++	Pantoprazol	C 16 H 15 F 2 N 3 O 4 S 1	[M+H] ⁺	-1.2	104.5	7.4	7.5	384.0829	384.0824	3	2
+++	Ibuprofen	C 13 H 18 O 2	[M+H] ⁺	-0.6	n.a.	9.8	9.9	207.1378	207.1380	3	2
+++	Celecoxib	C 17 H 14 F 3 N 3 O 2 S 1	[M+H] ⁺	0.7	49.7	9.4	9.4	382.0829	382.0832	1	1
+++	Venlafaxine	C 17 H 27 N 1 O 2	[M+H] ⁺	-0.7	103.4	6.5	6.5	278.2116	278.2115	3	3
+++	Nitazoxanide	C 12 H 9 N 3 O 5 S 1	[M+H] ⁺	-0.2	191.7	7.8	7.9	308.0336	308.0336	2	2
+++	Omeprazole	C 17 H 19 N 3 O 3 S 1	[M+H] ⁺	-0.4	36.8	7.5	7.5	346.1221	346.1220	3	3
++++	Metformin / Dimethylbiguanide	C 4 H 11 N 5	[M+H] ⁺	-0.8	9.4	1.1	1.1	130.1088	130.1087	3	3
++++	Atenolol	C 14 H 22 N 2 O 3	[M+H] ⁺	-1.4	4.4	2.0	2.1	267.1707	267.1703	3	3
++++	Acetaminophen	C 8 H 9 N 1 O 2	[M+H] ⁺	-1.4	3.5	2.3	2.3	152.0708	152.0706	3	3
++++	Metronidazole (0-MNZ)	C 6 H 9 N 3 O 3	[M+H] ⁺	-1.9	6.0	2.6	2.6	172.0720	172.0717	3	3
++++	Codeine	C 18 H 21 N 1 O 3	[M+H] ⁺	1.5	10.4	2.8	2.9	300.1599	300.1594	3	3
++++	Pseudoephedrine	C 10 H 15 N 1 O 1	[M+H] ⁺	-0.8	6.3	3.0	3.2	166.1228	166.1226	3	3
++++	Pseudoephedrine	C 10 H 15 N 1 O 1	[M+H] ⁺	1.5	0.8	3.1	3.2	166.1229	166.1226	3	3
++++	Dipyrone	C 12 H 15 N 3 O 1	[M+H] ⁺	-1.0	7.8	4.2	4.1	218.1290	218.1288	3	3
++++	Desvenlafaxine	C 16 H 25 N 1 O 2	[M+H] ⁺	1.8	7.9	5.0	5.0	264.1963	264.1958	1	1
++++	Desvenlafaxine	C 16 H 25 N 1 O 2	[M+H] ⁺	2.0	2.3	5.1	5.0	264.1963	264.1958	1	1
++++	Lamotrigine	C 9 H 7 Cl 2 N 5	[M+H] ⁺	-1.6	9.8	5.6	5.6	256.0155	256.0151	2	2
++++	Rosuvastatin	C 22 H 28 F 1 N 3 O 6 S 1	[M+H] ⁺	-0.4	16.5	8.1	8.2	482.1754	482.1756	2	2
++++	Quetiapine	C 21 H 25 N 3 O 2 S 1	[M+H] ⁺	-0.6	9.1	7.5	7.5	384.1743	384.1740	3	3
++++	Didofenac	C 14 H 11 Cl 2 N 1 O 2	[M+H] ⁺	-0.1	15.7	9.5	9.6	296.0240	296.0240	3	3
++++	Naproxen	C 14 H 14 O 3	[M+H] ⁺	1.5	3.7	8.5	8.6	231.1019	231.1016	3	3
++++	Diazepam	C 16 H 13 Cl 1 N 2 O 1	[M+H] ⁺	-0.3	7.0	8.9	8.9	285.0788	285.0789	3	3

Fonte. A autora.

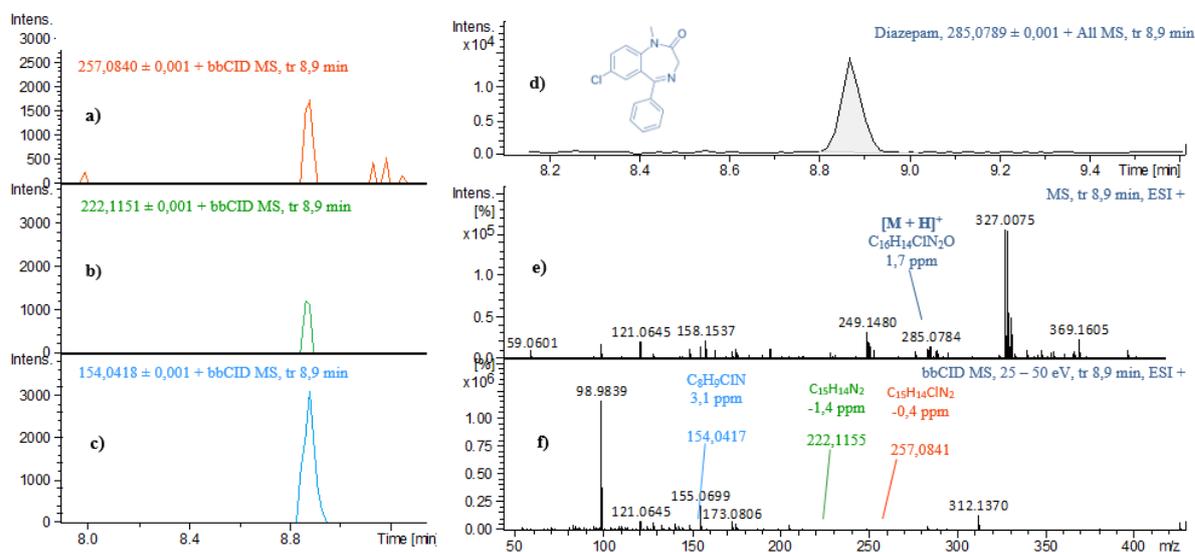
Figura 9. Ilustração do *software DataAnalysis* utilizado na confirmação dos compostos na amostra do mês de agosto.



Fonte. A autora.

A Figura 10 ilustra um exemplo do processo triagem para compostos alvo, ou seja, quando as informações sobre o tempo de retenção e fragmentos característicos estão disponíveis, além do conhecimento da fórmula molecular e massa exata, para um composto analisado no modo positivo. Observou-se um pico cromatográfico com tempo de retenção de 8,9 min, o qual corresponde, possivelmente, ao diazepam. O espectro de massa (*MS*) mostrou um sinal com m/z 287,0784 Da que corresponde à molécula protonada do diazepam ($C_{16}H_{14}ClN_2O$)⁺, e que possui um erro de massa de 1,7 ppm em relação à massa exata teórica, e um erro, em relação ao perfil isotópico teórico, de 19,7. Os principais fragmentos característicos do diazepam observados no espectro obtido com a função *bbCID* (Figura 10 d)) foram extraídos e apresentaram o mesmo tempo de retenção que o diazepam (Figura 10 a) - c)). Três fragmentos característicos do diazepam foram encontrados nesse caso: o primeiro com m/z 154,0417 Da, correspondente a (C_8H_9ClN) ⁺, o segundo com m/z de 222,1155 Da, correspondente a $(C_{15}H_{14}N_2)$ ⁺, e o terceiro com m/z de 257,0841 Da, correspondente a $(C_{15}H_{14}ClN_2)$ ⁺, todos com erros de massa dos fragmentos verificados foram muito baixos (<3,1 ppm). Dessa forma, a presença do diazepam nessa amostra pôde ser confirmada.

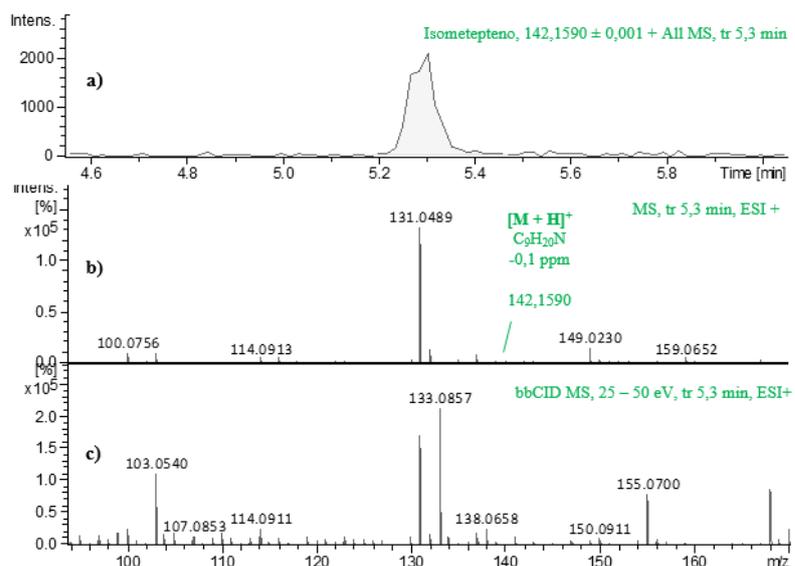
Figura 10. Processo de confirmação do diazepam em amostra analisada no modo positivo.



Fonte. A autora.

A Figura 11 demonstra o processo de quando um composto foi considerado de presença suspeita. Observou-se um pico cromatográfico em 5,3 min, correspondente, possivelmente, ao isometepteno. O espectro de massa indicou que a massa experimental observada era compatível com a molécula protonada do isometepteno ($C_9H_{20}N^+$), m/z 142,1590 Da, apresentando um erro de massa, em relação ao teórico, de -0,1 ppm e um erro, em relação ao perfil isotópico teórico, de 8. No entanto, os fragmentos desse composto não foram encontrados. Isso pode ser explicado pelas altas energias de colisão que são utilizadas no modo *bbCID* (25 – 50 eV) e, dessa forma, os fragmentos característicos desse composto podem estar sendo fragmentados. Assim, a presença do isometepteno nessa amostra foi considerada suspeita.

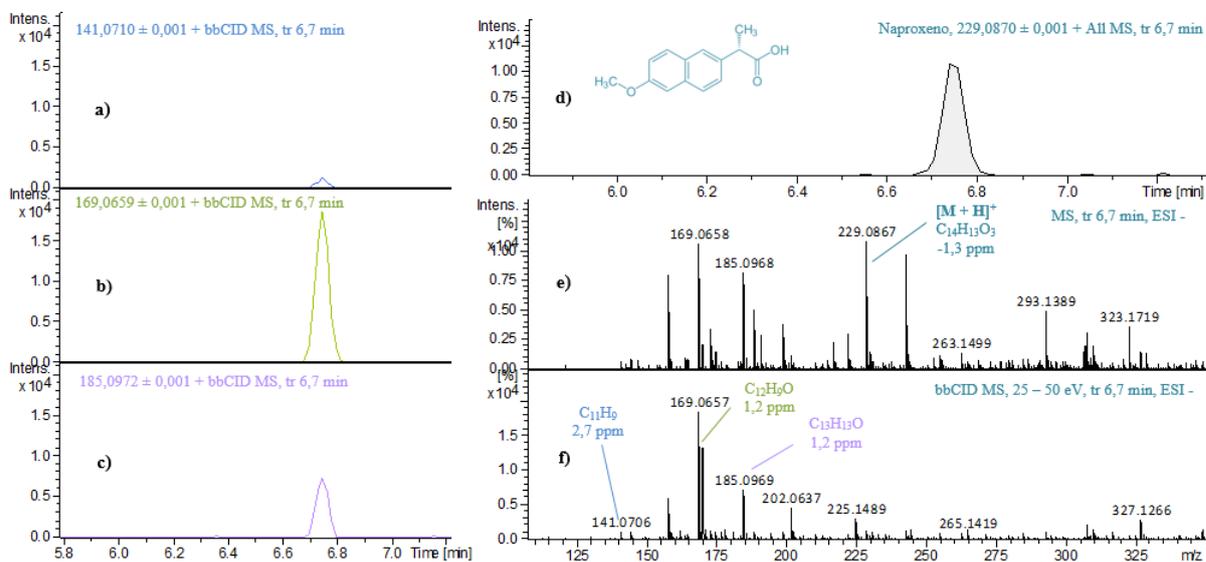
Figura 11. Processo de identificação suspeita do isometepteno em amostra analisada no modo positivo.



Fonte. A autora.

Da mesma forma que no caso apresentado anteriormente, a Figura 12 mostra um exemplo do processo de confirmação do naproxeno, porém em modo de ionização negativo. Nota-se um pico associado a um tempo de retenção de 6,7 min, correspondente, possivelmente, ao naproxeno, com desvio de 0,2 min em relação ao padrão. O espectro de massas no modo *MS* mostrou um sinal de m/z 229,0867 Da que corresponde à molécula desprotonada ($C_{14}H_{13}O_3$)⁻, com um erro de massa, em relação ao valor teórico, de -1,3 ppm e um erro, em relação ao perfil isotópico teórico, de 2,5. Os fragmentos característicos desse composto, observados quando se emprega a função *bbCID*, foram extraídos no mesmo tempo de retenção que o naproxeno. Três fragmentos característicos foram encontrados: o primeiro de m/z 141,0706 Da, equivalente a ($C_{11}H_9$)⁻, posteriormente, outro fragmento com m/z de 169,0657 Da, correspondente a ($C_{12}H_9O$)⁻, e, por último, o fragmento com m/z de 185,0969 Da, correspondente a ($C_{13}H_{13}O$)⁻, com erros, em relação a m/z teórica de 2,7; 1,2 e 1,2 ppm, respectivamente.

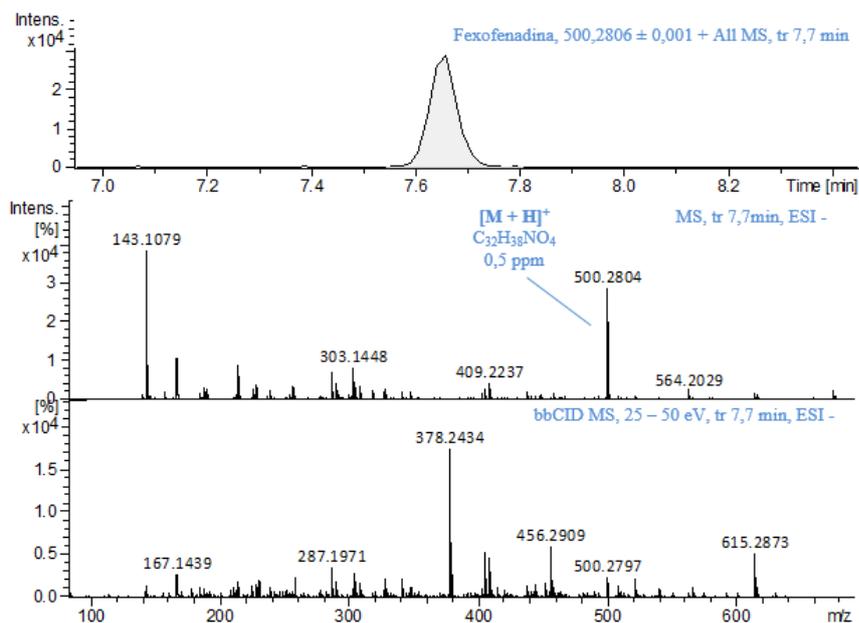
Figura 12. Confirmação do naproxeno em amostra analisada no modo negativo.



Fonte. A autora.

A Figura 13 demonstra a análise do composto considerado de presença suspeita no modo negativo. O pico cromatográfico, possivelmente correspondente a fexofenadina, encontrava-se em 7,7 min. O espectro de massa na função *MS* mostrou um sinal associado à *m/z* de 500,2804 Da, o qual poderia corresponder à molécula desprotonada da fexofenadina ($C_{32}H_{38}NO_4$)⁻, com um erro de massa, em relação ao teórico, de 0,5 ppm e um erro, em relação ao perfil isotópico teórico, de 8,3. Os fragmentos característicos não foram encontrados, e, dessa forma, esse composto foi considerado suspeito na amostra em questão.

Figura 13. Processo de identificação suspeita da fexofenadina em amostra analisada no modo negativo.



Fonte. A autora.

A Tabela 2 resume todos os fármacos encontrados nas amostras de efluente hospitalar mediante o uso da estratégia anteriormente citada na Seção 4.7 Os fármacos encontrados foram nomeados como C para os casos em que os compostos foram confirmados pela massa exata com erro menor que 5 ppm, perfil isotópico característico, tempo de retenção e, pelo menos um fragmento característico.

O Apêndice E mostra detalhadamente, para as seis amostras analisadas, as massas exatas teóricas, as massas exatas experimentais detectadas, os erros em relação as massas exatas teóricas, os erros em relação aos perfis isotópicos (mSigma), as fórmulas moleculares e o *RDB* (do inglês, *ring double bonds*) para todos os fármacos determinados no modo de ionização positivo. Da mesma forma, o Apêndice F apresenta, para as seis amostras, as informações citadas acima, para os fármacos detectados no modo de ionização negativo.

Tabela 2. Fármacos detectados através do método de triagem por *UHPLC-QTOF MS* nas diferentes amostras.

Compostos	Amostras											
	Ago./17		Set./17		Out./17		Nov./17		Dez./17		Jan./18	
	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
Acetaminofeno	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Atenolol	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Cafeína	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Carisoprodol	-	NA	C	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Cefadroxila	-	-	-	-	-	-	C	S	-	-	-	S
Celecoxibe	C	S	-	S	-	S	-	S	-	S	-	S
Cetoprofeno	-	C	C	-	-	-	C	S	-	C	-	-
Clonazepam	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-
Codeína	C	NA	S	NA	S	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Desvenlafaxina	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Diazepam	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	S	NA
Diclofenaco	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Dipirona	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Enalapril	-	-	-	-	C	-	C	-	C	-	C	-
Escitalopram	-	NA	-	NA	C	NA	-	NA	-	NA	C	NA
Etodolaco	-	-	-	-	S	C	-	-	-	-	-	-
Fexofenadina	C	-	-	-	C	-	C	S	C	-	C	S
Furosemida	C	C	-	-	C	C	S	C	C	C	C	C
Galantamina	-	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-	-
Hidroclorotiazida	-	S	-	-	-	S	-	-	-	S	-	S
Ibuprofeno	C	C	-	C	C	C	C	C	-	-	-	-
Isometepteno	S	NA	S	NA	S	NA	S	NA	C	NA	S	NA
Lamotrigina	C	S	C	-	C	-	S	-	S	-	C	-
Mesalazina	NA	C	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	S
Metformina	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Metronidazol	C	-	S	-	S	-	C	-	C	-	S	-
Naproxeno	C	C	C	-	C	C	C	-	-	-	-	-
Nimesulida	-	C	-	C	S	C	-	C	S	C	C	C
Nitazoxanida	C	-	C	-	C	-	C	-	C	-	-	-
Nitrofurantoína	-	-	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-
Noretisterona	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Omeprazol	C	-	-	S	C	-	C	-	C	-	C	-
Pantoprazol	S	-	-	-	C	-	C	-	-	-	-	-
Piridoxina	C	NA	C	NA	-	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Progesterona	-	NA	-	NA	-	NA	C	NA	C	NA	-	NA
Propranolol	-	NA	-	NA	S	NA	S	NA	C	NA	C	NA
Pseudoefedrina	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA
Quetiapina	C	NA	-	NA								

Compostos	Amostras											
	Ago./17		Set./17		Out./17		Nov./17		Dez./17		Jan./18	
	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
Rosuvastatina	C	C	C	C	S	-	-	-	C	C	-	C
Sotalol	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	C	NA	-	NA
Tibolona	-	C	-	S	-	S	-	S	-	S	-	S
Topiramato	-	C	-	C	-	C	-	C	-	C	-	-
Venlafaxina	S	NA	S	NA	C	NA	C	NA	C	NA	C	NA

Legenda. C: fármaco de identificação confirmada; S: fármaco de identificação suspeita; NA: não analisado no modo de ionização em questão.

Fonte. A autora.

Foram identificados até 32 fármacos nas amostras de águas residuais hospitalares e a média de compostos encontrados foi de 30. Dentre os medicamentos encontrados podem ser citados: acetaminofeno, codeína, dipirona e isometepteno que são utilizados como analgésicos; atenolol, propranolol e enalapril que são usados como anti-hipertensivos; quetiapina que é empregada como antipsicótico; metformina que é usada no tratamento da diabetes; diazepam que utilizado para tratar ansiedade, abstinência e convulsões alcoólicas; venlafaxina, escitalopram e desvenlafaxina utilizados como antidepressivos; nitrofurantoína e cefadroxila que são antibióticos; ibuprofeno, naproxeno, nimesulida, diclofenaco, celecoxibe, etodolaco que são utilizados como anti-inflamatórios; a galantamina que é utilizada no tratamento para o Alzheimer; e, por fim, norestiterona que é utilizada em anticoncepcionais.

A cafeína foi incluída na base de dados uma vez que está presente em bebidas, produtos que contêm cacau ou chocolate, suplementos dietéticos e em alguns medicamentos analgésicos. Isto posto, a cafeína foi confirmada em todas as amostras analisadas. Além da cafeína, o acetaminofeno, atenolol, celecoxibe, codeína, desvenlafaxina, diazepam, diclofenaco, dipirona, isometepteno, lamotrigina, metformina, metronidazol, nimesulida, omeprazol, pseudoefedrina, tibolona e venlafaxina foram identificados em todas as amostras. A fexofenadina, furosemida, ibuprofeno, nitazoxanida e rosuvastatina foram identificadas em cinco das seis amostras analisadas.

A classe de fármacos com maior frequência de detecção foi a dos anti-inflamatórios. Sabe-se que uma grande porção de fármacos descartadas em águas residuais domésticas é composta por anti-inflamatórios, consequência de ser uma das classes de fármacos mais consumidas no mundo, amplamente utilizada para alívio de dores e no combate a processos inflamatórios, sendo ainda que, sua compra, na maioria dos casos, não

requer prescrição médica¹⁰⁹. Tal classe de fármacos também costuma ser amplamente empregada em centros hospitalares para alívio de dores agudas, como no pós-operatório em casos de internação, e, mais frequentemente, no setor de pronto atendimento, onde os casos em que os pacientes apresentam dores moderadas e intensas são comuns, sendo consequência de lesões como fraturas, contusões, entorses, lacerações, entre outros. Dessa forma, o fato dessa classe de medicamentos ter grande utilização hospitalar é confirmado a partir dos resultados discutidos no presente trabalho.

5.6. BIODEGRADABILIDADE E RISCO TOXICOLÓGICO ORAL DE FÁRMACOS

Os fármacos identificados neste estudo foram avaliados pelo *software Toxtree*, o qual determinou, a partir da estrutura química de cada composto em questão, a biodegradabilidade (biodegradabilidade *START*) e o risco toxicológico oral (regras de Cramer). Os resultados obtidos pelo *software* podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do risco toxicológico oral e da biodegradabilidade dos fármacos detectados nesse estudo.

Compostos	Risco toxicológico oral	Biodegradabilidade <i>START</i>
Acetaminofeno	Baixo (Classe I)	Fácil degradabilidade (Classe I)
Atenolol	Alto (Classe III)	Fácil degradabilidade (Classe I)
Cafeína	Baixo (Classe I)	Persistente (Classe II)
Carisoprodol	Alto (Classe III)	Desconhecida (Classe III)
Cefadroxila	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Celecoxibe	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Cetoprofeno	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Clonazepam	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Codeína	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Desvenlafaxina	Baixo (Classe I)	Persistente (Classe II)
Diazepam	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Diclofenaco	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Dipirona	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Enalapril	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Escitalopram	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Etodolaco	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Fexofenadina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Furosemida	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)

Compostos	Risco toxicológico oral	Biodegradabilidade START
Galantamina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Hidroclorotiazida	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Ibuprofeno	Baixo (Classe I)	Fácil degradabilidade (Classe I)
Isometepteno	Alto (Classe III)	Desconhecida (Classe III)
Lamotrigina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Mesalazina	Baixo (Classe I)	Persistente (Classe II)
Metformina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Metronidazol	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Naproxeno	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Nimesulida	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Nitazoxanida	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Nitrofurantoína	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Noretisterona	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Omeprazol	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Pantoprazol	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Piridoxina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Progesterona	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Propranolol	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Pseudoefedrina	Intermediário (Classe II)	Fácil degradabilidade (Classe I)
Quetiapina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Rosuvastatina	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Sotalol	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Tibolona	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Topiramato	Alto (Classe III)	Persistente (Classe II)
Venlafaxina	Baixo (Classe I)	Persistente (Classe II)

Fonte. A autora.

Dessa forma, de acordo com a análise realizada no *software Toxtree*, apenas os fármacos acetaminofeno, atenolol, ibuprofeno e pseudoefedrina foram considerados facilmente biodegradáveis e o acetaminofeno, cafeína, desvenlafaxina, ibuprofeno, mesalazina e venlafaxina apresentaram baixo risco toxicológico. A pseudoefedrina foi considerada de risco toxicológico intermediário. O carisoprodol e o isometepteno foram considerados com biodegradabilidade desconhecida. Todos os demais fármacos encontrados neste estudo apresentaram níveis elevados de toxicidade e demonstraram ser persistentes no meio ambiente.

Esse tipo de avaliação, de forma associada à triagem, é essencial para verificar as possíveis técnicas de tratamento, as quais o efluente hospitalar deveria ser submetido, dado

que os fármacos nele presentes apresentam uma baixa biodegradabilidade, ou seja, não são passíveis de degradação pela ação de consórcios de microrganismos e, também, apresentam uma elevada toxicidade oral.

Cabe destacar ainda, que em muitas situações os fármacos são metabolizados mediante reações onde grupos são ligados às estruturas químicas originais dos princípios ativos. Segundo Trontelj, (2012), tais metabólitos são importantes tanto para a toxicologia quanto para a farmacocinética de muitos fármacos, pois, esses perdem as suas atividades farmacológicas quando ligados a esses grupos. No entanto, dependendo das condições em que os fármacos se encontram, após excretados, poderão ocorrer desconjugações, levando os compostos a recuperarem suas atividades farmacológicas, o que pode representar, assim, um problema ambiental¹¹⁰.

5.7. COMPARAÇÃO DO USO DE PADRÕES ANALÍTICOS EM RELAÇÃO A MEDICAMENTOS COMERCIAIS NOS MÉTODOS DE TRIAGEM

Com o intuito de avaliar comparativamente custos que estariam envolvidos no estabelecimento do método de triagem considerando apenas os compostos que foram identificados, uma estratégia simplificada que compara os valores comerciais dos padrões analíticos e dos medicamentos comerciais foi posta em prática.

Nesse contexto, os preços dos medicamentos comerciais foram buscados em um site que reúne diferentes farmácias de acordo com a localização escolhida (Porto Alegre). A partir disso, as escolhas deram prioridade para os medicamentos genéricos, com as menores quantidades dos princípios ativos por comprimido, menores quantidades de comprimidos por embalagem e menores preços. A busca dos preços dos padrões analíticos de fármacos, da mesma forma, preconizou os padrões com menores quantidades possíveis. O Apêndice G resume a diferença de custo entre a estratégia tradicional para obtenção das informações dos fármacos (com uso de padrões analíticos) e a estratégia utilizada neste estudo (com medicamentos comerciais).

Assim, verifica-se que o uso dos medicamentos comerciais teria um custo aproximado de R\$ 820,00 e, por sua vez, a aquisição dos padrões analíticos teria um valor de, aproximadamente, R\$ 31.200,00, indicando que a opção avaliada no presente estudo implica em uma grande redução nos custos da triagem.

Finalmente, é importante destacar que a aquisição dos medicamentos comerciais, no caso dos que são controlados (tipicamente antibióticos, de uso psiquiátrico e hormônios) deve, obrigatoriamente, depender de uma prescrição médica. Tal fato poderia inviabilizar ou dificultar o uso de alguns dos princípios ativos mediante a estratégia proposta neste trabalho. Além disso, caso seja buscado o desenvolvimento de métodos quantitativos, posteriormente à triagem, deve-se ter claro que os medicamentos comerciais não poderiam ser empregados em métodos quantitativos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As amostras de águas residuais hospitalares foram caracterizadas através da determinação de nove parâmetros físico-químicos diferentes. As análises realizadas indicaram uma variabilidade entre as amostras monitoradas, e que, de uma maneira geral, os resultados estão de acordo com a literatura, pois as características dos efluentes hospitalares são influenciadas por inúmeros fatores, caracterizando-se por ser uma matriz extremamente complexa.

A avaliação preliminar das condições da técnica de *SPE* mostrou-se de grande importância neste estudo, visto que, possivelmente, um maior número de fármacos pôde ser detectado devido à escolha de um método de eluição mais adequado para as amostras em questão. Cabe destacar, ainda, o elevado poder de concentração da técnica de *SPE*, o qual é fundamental para a triagem de fármacos, uma vez que esses encontram-se em baixas concentrações em águas residuais. Além disso, a etapa de limpeza (*clean up*) proporcionada por essa técnica é de grande importância, tendo em vista, assim, o resguardo do sistema instrumental como um todo (coluna do *LC* e o *QTOF*)

As informações obtidas a partir da estratégia que empregou medicamentos comerciais para a obtenção de informações necessárias à confirmação dos compostos em estudo foram de extrema importância no aprimoramento da base de dados utilizada. Com isso, puderam-se desenvolver duas bases de dados amplas, uma em cada modo de ionização, em que constavam, especialmente, fármacos frequentemente consumidos pelo hospital em estudo.

A partir dessas estratégias, foi possível detectar uma média de 30 fármacos nas amostras de efluente hospitalar. O grupo de fármacos mais detectado nas amostras analisadas pertence à classe dos anti-inflamatórios, concordando com a literatura, em virtude de ser uma das classes de medicamentos mais utilizadas no Brasil e no mundo, principalmente, de uso hospitalar.

Com a utilização do *software Toxtree* foi possível prever o nível de toxicidade oral e de biodegradabilidade dos microcontaminantes detectados, sendo a maioria dos compostos avaliados de toxicidade elevada e baixa biodegradabilidade. Essas informações são fundamentais para avaliar as melhores formas de tratamento do efluente hospitalar, uma vez que, a baixa biodegradabilidade dos fármacos resulta na dificuldade de remoção desses mediante processos de tratamento biológico, os quais são tradicionalmente empregados.

Ademais, a análise comparativa dos custos dentre as estratégias para uso em triagens evidencia que a técnica utilizada neste trabalho tem um custo muito reduzido em relação a estratégia comumente utilizada que faz uso de padrões analíticos.

Finalmente, este estudo ressaltou a importância e relevância da utilização de métodos de triagem como uma forma de caracterização qualitativa mais detalhada de matrizes de águas residuais complexas, considerando, especialmente, a alta toxicidade dos fármacos associada à sua persistência no meio ambiente. Assim, os métodos de triagem são essenciais para um monitoramento preliminar e auxiliam/dirigem o desenvolvimento de métodos quantitativos de análise mais aplicáveis à realidade em estudo.

REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montagner, C. C.; Vidal, C.; Acayaba, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Quim. Nova* **40**, 1094–1110 (2017).
2. Ebele, A. J.; Abou-Elwafa Abdallah, M.; Harrad, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg. Contam.* **3**, 1–16 (2017).
3. Fatta-Kassinos, D.; Meric, S.; Nikolaou, A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: Current state of knowledge and future research. *Anal. Bioanal. Chem.* **399**, 251–275 (2011).
4. Farré, M. I.; Pérez, S.; Kantiani, L.; Barceló, D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **27**, 991–1007 (2008).
5. Kern, S.; Fenner, K.; Singer, H. P.; Schwarzenbach, R. P.; Hollender, J. Identification of transformation products of organic contaminants in natural waters by computer-aided prediction and high-resolution mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* **43**, 7039–7046 (2009).
6. Frédéric, O.; Yves, P. Pharmaceuticals in hospital wastewater: Their ecotoxicity and contribution to the environmental hazard of the effluent. *Chemosphere* **115**, 31–39 (2014).
7. Hernández, F.; Pozo, O. J.; Sancho, J. V.; López, F. J.; Marín, J. M.; Ibáñez, M. Strategies for quantification and confirmation of multi-class polar pesticides and transformation products in water by LC-MS2 using triple quadrupole and hybrid quadrupole time-of-flight analyzers. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **24**, 596–612 (2005).
8. Boix, C.; Ibáñez, M.; Sancho, J. V.; Niessen, W. M. A.; Hernández, F. Investigating the presence of omeprazole in waters by liquid chromatography coupled to low and high resolution mass spectrometry: Degradation experiments. *J. Mass Spectrom.* **48**, 1091–1100 (2013).
9. Hernández, F.; Ibáñez, M.; Gracia-Lor, E.; Sancho, J. V. Retrospective LC-QTOF-MS analysis searching for pharmaceutical metabolites in urban wastewater. *J. Sep. Sci.* **34**, 3517–3526 (2011).
10. Hernández, F.; Ibáñez, M.; Botero-Coy, A. M.; Bade, R.; Bustos-López, M. C.;

- Rincón, J.; Moncayo, A.; Bijlsma, L. LC-QTOF MS screening of more than 1,000 licit and illicit drugs and their metabolites in wastewater and surface waters from the area of Bogotá, Colombia. *Anal. Bioanal. Chem.* **407**, 6405–6416 (2015).
11. Omar, T. F. T.; Ahmad, A.; Aris, A. Z.; Yusoff, F. M. Endocrine disrupting compounds (EDCs) in environmental matrices: Review of analytical strategies for pharmaceuticals, estrogenic hormones, and alkylphenol compounds. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **85**, 241–259 (2016).
 12. Thomson Reuters. Web of Science (2018). Disponível em: www.webofknowledge.com. Acesso em: 18 de agosto de 2018.
 13. Yang, G. C. C. Global challenges and solutions of emerging contaminants: An editorial overview and beyond. *Chemosphere* **168**, 1222–1229 (2017).
 14. Snyder, S. A. Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water. *Ozone Sci. Eng.* **30**, 65–69 (2008).
 15. Bu, Q.; Wang, B.; Huang, J.; Deng, S.; Yu, G. Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. *J. Hazard. Mater.* **262**, 189–211 (2013).
 16. Richardson, S. D.; Kimura, S. Y. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Anal. Chem.* **88**, 546–582 (2016).
 17. Montagner, C. C. Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: sazonalidade, remoção e atividade estrogênica. 172 f. Tese (Doutorado em Química). UNICAMP. São Paulo, 2011.
 18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 8 de outubro de 2018.
 19. Jank, L.; Hoff, R. B.; da Costa, F. J.; Pizzolato, T. M. Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **94**, 1013–1037 (2014).
 20. de Almeida, C. A. A.; Oliveira, M. S.; Mallmann, C. A.; Martins, A. F. Determination of the psychoactive drugs carbamazepine and diazepam in hospital effluent and identification of their metabolites. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **22**, 17192–17201 (2015).
 21. Souza, D. M.; Reichert, J. F.; Martins, A. F. A simultaneous determination of anti-cancer drugs in hospital effluent by DLLME HPLC-FLD, together with a risk assessment. *Chemosphere* **201**, 178–188 (2018).

22. Martins, A. F.; Frank, C. S.; Altissimo, J.; de Oliveira, J. A.; da Silva, D. S.; Reichert, J. F.; Souza, D. M. Determination of statin drugs in hospital effluent with dispersive liquid–liquid microextraction and quantification by liquid chromatography. *J. Environ. Sci. Heal. - Part A Toxic/Hazardous Subst. Environ. Eng.* **52**, 939–945 (2017).
23. de Sousa, D. N. R.; Mozeto, A. A.; Carneiro, R. L.; Fadini, P. S. Electrical conductivity and emerging contaminant as markers of surface freshwater contamination by wastewater. *Sci. Total Environ.* **484**, 19–26 (2014).
24. Pereira, C. D. S.; Maranhão, L. A.; Cortez, F. S.; Pusceddu, F. H.; Santos, A. R.; Ribeiro, D. A.; Cesar, A.; Guimarães, L. L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. *Sci. Total Environ.* **548–549**, 148–154 (2016).
25. Fent, K.; Weston, A. A.; Caminada, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* **76**, 122–159 (2006).
26. Kümmerer, K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. *J. Environ. Manage.* **90**, 2354–2366 (2009).
27. Tambosi, J. L. Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento. 141 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química). UFSC, Santa Catarina, 2008.
28. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <http://www.cff.org.br/>. Acesso em: 8 de outubro de 2018.
29. Daughton, C. G. Chapter 1 Pharmaceuticals in the environment: Sources and their management. *Comprehensive Analytical Chemistry* **50**, 1-58 (2007).
30. Melo, S. A. S.; Trovó, A. G.; Bautitz, I. R.; Nogueira, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Quim. Nova* **32**, 188–197 (2009).
31. Reichert, J. F. Antipsicóticos em efluente hospitalar: ocorrência, método cromatográfico, avaliação de risco e ozonização. 144 f. Tese (Doutorado em Química). UFSM, Rio Grande do Sul, 2018.
32. Mackul'ak, T.; Marton, M.; Radicová, M.; Stanová, V. S.; Grabic, R.; Bírosová, L.; Nagyová, K.; Vojs, M.; Bodík, I.; Brandeburová, P.; Gál, M. Monitoring of micropollutants and resistant bacteria in wastewater and their effective removal by boron doped diamond electrode. *Monatshefte fur Chemie* **148**, 539–548 (2017).
33. Ma, L. dan; Li, J.; Li, J. jun; Liu, M.; Yan, D. zhi; Shi, W. yan; Xu, G. Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water. *Environ. Sci. Process. Impacts* **20**, 1020–1029

- (2018).
34. Ekpeghere, K. I.; Sim, W. J.; Lee, H. J.; Oh, J. E. Occurrence and distribution of carbamazepine, nicotine, estrogenic compounds, and their transformation products in wastewater from various treatment plants and the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* **640–641**, 1015–1023 (2018).
 35. Ashfaq, M.; Khan, k. N.; Rehman, M. S. U.; Mustafa, G.; Nazar, M. F.; Sun, Q.; Iqbal, J.; Mulla, S. I.; Yu, C. P. Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **136**, 31–39 (2017).
 36. Meierjohann, A.; Brozinski, J. M.; Kronberg, L. Seasonal variation of pharmaceutical concentrations in a river/lake system in Eastern Finland. *Environ. Sci. Process. Impacts* **18**, 342–349 (2016).
 37. Ngumba, E.; Gachanja, A.; Tuhkanen, T. Occurrence of selected antibiotics and antiretroviral drugs in Nairobi River Basin, Kenya. *Sci. Total Environ.* **539**, 206–213 (2016).
 38. Hernández, F.; Calisto-Ulloa, N.; Gómez-Fuentes, C.; Gómez, M.; Ferrer, J.; González-Rocha, G.; Bello-Toledo, H.; Botero-Coy, A. M.; Boix, C.; Ibáñez, M.; Montory, M. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. *J. Hazard. Mater.* **363**, 447–456 (2019).
 39. Dias, R. V. A. Avaliação da ocorrência de microcontaminantes emergentes em sistemas de abastecimento de água e da atividade estrogênica do estinilestradiol. 158 f. Dissertação (Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos). UFMG, Belo Horizonte, 2014.
 40. Caldas, S. S.; Bolzan, C. M.; Guilherme, J. R.; Silveira, M. A. K.; Escarrone, A. L. V.; Primel, E. G. Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: Method development and survey. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **20**, 5855–5863 (2013).
 41. Monteiro, M. A.; Spisso, B. F.; Ferreira, R. G.; Pereira, M. U.; Grutes, J. V.; de Andrade, B. R. G.; d'Ávila, L. A. Development and validation of liquid chromatography-Tandem mass spectrometry methods for determination of beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones, sulfonamides and tetracyclines in surface and drinking water from Rio de Janeiro, Brazil. *J. Braz. Chem. Soc.* **29**, 801–813 (2018).
 42. Gerolin, E. R. R. Ocorrência e remoção de disruptores endócrinos em águas utilizadas

- para abastecimento publico de Campinas e Sumaré - SP. 185 f. Tese (Doutorado em Engenharia Civil). UNICAMP, São Paulo, 2008.
43. Santos, L. H. M. L. M.; Araújo, A. N.; Fachini, A.; Pena, A.; Delerue-Matos, C.; Montenegro, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* **175**, 45–95 (2010).
 44. Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC). Disponível em: <https://www.iarc.fr/>. Acesso em: 8 de outubro de 2018.
 45. Bila, D. M.; Dezotti, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: Efeitos e conseqüências. *Quim. Nova* **30**, 651–666 (2007).
 46. Schriks, M.; Heringa, M. B.; van der Kooi, M. M. E.; de Voogt, P.; van Wezel, A. P. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Res.* **44**, 461–476 (2010).
 47. Verlicchi, P.; Galletti, A.; Petrovic, M.; Barceló, D. Micro-pollutants in Hospital Effluent: Their Fate, Risk and Treatment Options. *Emerging Org. Contam. Hum. Heal.* **20**, 139-171 (2012).
 48. Silveira, I. C. T. Cloro e Ozônio Aplicados à Desinfecção de Efluente Hospitalar Tratado em Contatores Biológicos Rotatórios, com Avaliação de Efeitos Tóxicos em *Daphnia Similis*. 173 f. Tese (Doutorado em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental). UFRGS, Porto Alegre, 2004.
 49. Barreto, P. S. Biodegradabilidade do Antineoplásico Ciclofosfamida por Processo Anaeróbio. 155 f. Tese (Doutorado em Engenharia Ambiental). UFSC, Florianópolis, 2007.
 50. Roholoff, C. C. Avaliação da situação dos hospitais do Rio Grande do Sul no que se refere ao licenciamento de estações de tratamento de efluentes. 44 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Engenharia Química). UFRGS, Porto Alegre, 2011.
 51. Prabhasankar, V. P.; Joshua¹, D, I.; Balakrishna¹, K.; Siddiqui¹, I. F.; Taniyasu, S.; Yamashita, N.; Kannan, K.; Akiba, M.; Praveenkumarreddy, Y.; Guruge, K. S. Removal rates of antibiotics in four sewage treatment plants in South India. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **23**, 8679–8685 (2016).
 52. Meyer, W.; Reich, M.; Beier, S.; Behrendt, J.; Gulyas, H.; Otterpohl, R. Measured and predicted environmental concentrations of carbamazepine, diclofenac, and metoprolol in small and medium rivers in northern Germany. *Environ. Monit. Assess.* **188**, (2016).

53. Lien, L. T. Q.; Hoa, N. Q.; Chuc, N. T. K.; Thoa, N. T. M.; Phuc, H. D.; Diwan, V.; Dat, N. T.; Tamhankar, A. J.; Lundborg, C. S. Antibiotics in wastewater of a rural and an urban hospital before and after wastewater treatment, and the relationship with antibiotic use-a one year study from Vietnam. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13**, 1–13 (2016).
54. Ashfaq, M.; Noor, N.; Saif-Ur-Rehman, M.; Sun, Q.; Mustafa, G.; Nazar, m. F.; yu, C. P. Determination of Commonly Used Pharmaceuticals in Hospital Waste of Pakistan and Evaluation of Their Ecological Risk Assessment. *Clean - Soil, Air, Water* **45**, 19–21 (2017).
55. Ferrando-Climent, L.; Rodriguez-Mozaz, S.; Barceló, D. Development of a UPLC-MS/MS method for the determination of ten anticancer drugs in hospital and urban wastewaters, and its application for the screening of human metabolites assisted by information-dependent acquisition tool (IDA) in sewage samples. *Anal. Bioanal. Chem.* **405**, 5937–5952 (2013).
56. Al Qarni, H.; Collier, P.; O’Keeffe, J.; Akunna, J. Investigating the removal of some pharmaceutical compounds in hospital wastewater treatment plants operating in Saudi Arabia. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **23**, 13003–13014 (2016).
57. Proia, L.; Anzil, A.; Subirats, J.; Borrego, C.; Farrè, M.; Llorca, M.; Balcazar, J. L.; Servais, P. Antibiotic resistance in urban and hospital wastewaters and their impact on a receiving freshwater ecosystem. *Chemosphere* **206**, 70–82 (2018).
58. Kole, P. L.; Venkatesh, G.; Kotecha, J.; Sheshala, R. Recent advances in sample preparation techniques for effective bioanalytical methods. *Biomed. Chromatogr.* **25**, 199–217 (2011).
59. Lanças, F. M. Extração em Fase Sólida (SPE). 1º edição. Editora RiMa, São Carlos, São Paulo, 2004.
60. Hercegová, A.; Dömötörová, M.; Matisová, E. Sample preparation methods in the analysis of pesticide residues in baby food with subsequent chromatographic determination. *J. Chromatogr. A* **1153**, 54–73 (2007).
61. Prestes, O. D.; Friggi, C. A.; Adaime, M. B.; Zanella, R. QuEChERS - Um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. *Quim. Nova* **32**, 1620–1634 (2009).
62. Jardim, I. C. S. F. Extração em Fase Sólida: Fundamentos Teóricos e Novas

- Estratégias para Preparação de Fases Sólidas. *Sci. Chromatogr.* **2**, 13–25 (2010).
63. Yoon, M. K. Analytical method development for measurement of unregulated organic contaminants in aqueous samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Tese (Doutorado em Filosofia). The State University of New Jersey, New Jersey, 2010.
 64. do Amaral, B. Avaliação do método QuEChERS para extração de contaminantes de preocupação emergente em diferentes matrizes ambientais. Tese (Doutorado em Química Analítica). UFPR, Curitiba, 2018.
 65. Lanças, F. M. Cromatografia líquida moderna - HPLC/CLAE. 1º edição. Editora Átomo, Campinas, São Paulo, 2009.
 66. Biziuk, M. Solid Phase Extraction Technique – Trends , Opportunities and Applications. *Polish J. Environ. Stud.* **15**, 677–690 (2006).
 67. Settle, F. A. Sample preparation in Analytical Chemistry: handbook of instrumental techniques for Analytical Chemistry. Prentice Hall: Upper Saddle River, 1997.
 68. Babić, S.; Pavlović, D. M. Analysis of PhACs in solid environmental samples (soil, sediment, and sludge). *Comprehensive Analytical Chemistry* **62**, 129 -167 (2013).
 69. Ramesh Kumar, A.; Sivaperumal, P. Analytical methods for the determination of biomarkers of exposure to phthalates in human urine samples. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **75**, 151–161 (2016).
 70. Shao, B.; Chen, D.; Zhang, J.; Wu, Y.; Sun, C. Determination of 76 pharmaceutical drugs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in slaughterhouse wastewater. *J. Chromatogr. A* **1216**, 8312–8318 (2009).
 71. Celano, R.; Piccinelli, A. L.; Campone, L.; Rastrelli, L. Ultra-preconcentration and determination of selected pharmaceutical and personal care products in different water matrices by solid-phase extraction combined with dispersive liquid-liquid microextraction prior to ultra high pressure liquid chromatography . *J. Chromatogr. A* **1355**, 26–35 (2014).
 72. Al-Qaim, F. F.; Abdullah, M. P.; Othman, M. R.; Latip, J.; Zakaria, Z. Multi-residue analytical methodology-based liquid chromatography-time-of-flight-mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in surface water and effluents from sewage treatment plants and hospitals. *J. Chromatogr. A* **1345**, 139–153 (2014).
 73. Varga, M.; Dobor, J.; Helenkár, A.; Yao, J.; Zárny, G. Investigation of acidic pharmaceuticals in river water and sediment by microwave-assisted extraction and gas

- chromatography–mass spectrometry. *Microchemical Journal* **95**, 353–358 (2010).
74. Gros, M.; Petrović, M.; Barceló, D. Multi-residue analytical methods using LC-tandem MS for the determination of pharmaceuticals in environmental and wastewater samples: A review. *Anal. Bioanal. Chem.* **386**, 941–952 (2006).
 75. Snyder, L. R.; Kirkland, J. J. *Introduction to Modern Liquid chromatography*. 2^o edição. John Wiley & Sons, Inc, United States of America, 1979.
 76. Leite, F. *Validação em análise química*. 5^o edição. Editora Átomo, Campinas, São Paulo, 2002.
 77. Mei, H.; Hsieh, Y.; Nardo, C.; Xu, X.; Wang, S.; Ng, K.; Korfmacher, W. A. Investigation of matrix effects in bioanalytical high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometric assays: Application to drug discovery. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **17**, 97–103 (2003).
 78. Hernández, F.; Sancho, J. V.; Pozo, O.; Lara, A.; Pitarch, E. Rapid direct determination of pesticides and metabolites in environmental water samples at sub-microg/l level by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **939**, 1–11 (2001).
 79. Guillaume, D.; Schappler, J.; Rudaz, S.; Veuthey, J. L. Coupling ultra-high-pressure liquid chromatography with mass spectrometry. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **29**, 15–27 (2010).
 80. Bade, R. T. D. N. *Advanced analytical tools for the investigation of licit and illicit drug residues in water*. 326 f. Tese (Doutorado Internacional). Universitat Jaume I, Espanha, 2016.
 81. Chiaradia, M. C.; Collins, C. H.; Jardim, I. C. S. F. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. *Quim. Nova* **31**, 623–636 (2008).
 82. Noguera-Oviedo, K.; Aga, D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. *J. Hazard. Mater.* **316**, 242–251 (2016).
 83. Barceló, D.; Petrovic, M. Challenges and achievements of LC-MS in environmental analysis: 25 years on. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **26**, 2–11 (2007).
 84. Rodrigues, K. L. T. *Desenvolvimento de metodologia analítica para determinação simultânea de microcontaminantes emergentes em águas superficiais por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas*. 159 f. Dissertação (Mestrado em

- Engenharia Ambiental – Área de Concentração: Meio Ambiente). UFOP, Minas Gerais, 2012.
85. Stolker, A. A. M.; Niesing, W.; Fuchs, R.; Vreeken, R. J.; Niessen, W. M. A.; Brinkman, U. A. T. Liquid chromatography with triple-quadrupole and quadrupole-time-of-flight mass spectrometry for the determination of micro-constituents - A comparison. *Anal. Bioanal. Chem.* **378**, 1754–1761 (2004).
 86. Tuzimski, T.; Sherma, J. High Performance Liquid Chromatography in Pesticide Residue Analysis. *Chromatogr. Sci. Ser.* **109**, 141–166 (2015).
 87. J. D. Winefordner. Liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. Volume 173. John Wiley & Sons, Inc. United States of America, 2009.
 88. Martínez Bueno, M. J.; Ulaszewska, M. M.; Gomez, M. J.; Hernando, M. D.; Fernández-Alba, A. R. Simultaneous measurement in mass and mass/mass mode for accurate qualitative and quantitative screening analysis of pharmaceuticals in river water. *J. Chromatogr. A* **1256**, 80–88 (2012).
 89. Bade, R.; Rousis, N. I.; Bijlsma, L.; Gracia-Lor, E.; Castiglioni, S.; Sancho, J. V.; Hernandez, F. Screening of pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater and surface waters of Spain and Italy by high resolution mass spectrometry using UHPLC-QTOF MS and LC-LTQ-Orbitrap MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **407**, 8979–8988 (2015).
 90. Diaz, R.; Ibáñez, M.; Sancho, J. V.; Hernández, F. Qualitative validation of a liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry screening method for organic pollutants in waters. *J. Chromatogr. A* **1276**, 47–57 (2013).
 91. Asghar, M. A.; Zhu, Q.; Sun, S.; Peng, Y.; Shuai, Q. Suspect screening and target quantification of human pharmaceutical residues in the surface water of Wuhan, China, using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. *Sci. Total Environ.* **635**, 828–837 (2018).
 92. American Public Health Association (APHA), American Water Works Association (AWWA) and Water Environment Federation (WEF). Standard Methods for examination of water and wastewater. 22^o edição. Washington, United States of America, 2012.
 93. Ibáñez, M.; Borova, V.; Boix, C.; Aalizadeh, R.; Bade, R.; Thomaidis, N. S.; Hernández, F. UHPLC-QTOF MS screening of pharmaceuticals and their metabolites in treated wastewater samples from Athens. *J. Hazard. Mater.* **323**, 26–35 (2017).
 94. Lumbaqué, E. C.; Cardoso, R. M.; Dallegrave, A.; dos Santos, L. O.; Ibáñez, M.; Hernández, F. Pharmaceutical removal from different water matrixes by Fenton

- process at near-neutral pH: Doehlert design and transformation products identification by UHPLC-QTOF MS using a purpose-built database. *J. Environ. Chem. Eng.* **6**, 3951–3961 (2018).
95. Martínez-Piernas, A. B.; Plaza-Bolaños, P.; García-Gómez, E.; Fernández-Ibáñez, P.; Agüera, A. Determination of organic microcontaminants in agricultural soils irrigated with reclaimed wastewater: Target and suspect approaches. *Anal. Chim. Acta* **1030**, 115–124 (2018).
 96. Cramer, G. M.; Ford, R. A. Review Section Estimation of toxic hazard - A decision tree approach. **16**, 255–276 (1978).
 97. Lapenna, S.; Worth, A. Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity - implications for its implementation in Toxtree. European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, 2011.
 98. Patlewicz, G.; Jeliaskova, N.; Safford, R. J.; Worth, A. P.; Aleksiev, B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR and QSAR in Environmental Research* **19**, 495-524 (2016).
 99. European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM), Toxtree User Manual. Disponível em: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam>. Acesso em: 22 de novembro de 2018.
 100. Carraro, E.; Bonetta, S.; Bertino, C.; Lorenzi, E.; Bonetta, S.; Gilli, G. Hospital effluents management: Chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries. *J. Environ. Manage.* **168**, 185–199 (2016).
 101. Ministério do Meio Ambiente. Resolução 430/2011 CONAMA. Disponível em <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=646>. Acesso em 22 de novembro de 2018.
 102. Berto, J. Tratamento de efluentes hospitalares pela reação de fenton e foto-fenton: comparação da eficiência. 48 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental). Univale, Santa Catarina, 2006.
 103. Emmanuel, E.; Pierre, M. G.; Perrodin, Y. Groundwater contamination by microbiological and chemical substances released from hospital wastewater: Health risk assessment for drinking water consumers. *Environ. Int.* **35**, 718–726 (2009).
 104. Verlicchi, P.; Galletti, A.; Petrovic, M.; Barceló, D. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. *J. Hydrol.* **389**, 416–428 (2010).

105. Pinho, A. G. Estudo Da Qualidade Das Águas Do Rio Cachoeira-Região Sul Da Bahia. 113 f. Dissertação (Mestrado). UESC, Santa Catarina, 2001.
106. von Sperling, M. Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos. 3ª edição. UFMG, Minas Gerais, 2005.
107. Kumar, A.; Dhall, P.; Kumar, R. Redefining BOD:COD ratio of pulp mill industrial wastewaters in BOD analysis by formulating a specific microbial seed. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* **64**, 197–202 (2010).
108. MassBank. Disponível em: <https://massbank.eu/MassBank/>. Acesso em 17 de novembro de 2018.
109. Ziylan, A.; Ince, N. H. The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes. *J. Hazard. Mater.* **187**, 24–36 (2011).
110. Trontelj, J. Quantification of Glucuronide Metabolites in Biological Matrices by LC-MS/MS. *Tandem Mass Spectrom. - Appl. Princ.* 531–558 (2012).
111. Montagner, C. C.; Jardim, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, Sao Paulo State (Brazil). *J. Braz. Chem. Soc.* **22**, 1452–1462 (2011).
112. Sanson, A. L. Estudo da Extração e Desenvolvimento de Metodologia para Determinação Simultânea de Microcontaminantes Orgânicos em Água Superficial por GC-MS e Métodos Quimiométricos. 140 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental). UFOP, Minas Gerais, 2012.
113. Quaresma, A. de V. Monitoramento de Microcontaminantes Orgânicos por Métodos Cromatográficos Acoplados à Espectrometria de Massa e Elementos Inorgânicos por Fluorescência de Raios – X por Reflexão Total nas Águas da Bacia do Rio Doce Amanda de Vasconcelos Quaresma Monitoram. 188 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental). UFOP, Minas Gerais, 2014.
114. Campanha, M. B.; Awan, A. T.; de Sousa, D. N. R.; Grosseli, G. M.; Mozeto, A. A.; Fadini, P. S. A 3-year study on occurrence of emerging contaminants in an urban stream of São Paulo State of Southeast Brazil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **22**, 7936–7947 (2015).
115. de Barros, A. L. C.; Schmidt, F. F.; de Aquino, S. F.; Afonso, R. J. C. F. Determination of nine pharmaceutical active compounds in surface waters from Paraopeba River Basin in Brazil by LTPE-HPLC-ESI-MS / MS. *Environmental Science and Pollution*

- Research* **20**, 19962–19974 (2018).
116. dos Santos, M. M.; Brehm, F. A.; Filipe, T. C.; Knapik, H. G.; de Azevedo, J. C. R. Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country. *Rbrh* **21**, 603–617 (2016).
 117. Américo-Pinheiro, J. H. P.; Isique, W. D.; Torres, N. H.; Machado, A. A.; de Carvalho, S. L.; Filho, W. V. V.; Ferreira, L. F. R. Ocorrência de diclofenaco e naproxeno em água superficial no município de Três Lagoas (MS) e a influência da temperatura da água na detecção desses anti-inflamatórios. *Eng. Sanit. e Ambient.* **22**, 429–435 (2017).
 118. de Souza, J. B. G. Estudo Da Ocorrência De Tetraciclinas E Estrógenos Em Água Superficial, Subterrânea E Esgoto Tratado Na Cidade De Campo Grande (MS). 140 f. Tese (Doutorado em Química). Unesp, São Paulo, 2008.
 119. Queiroz, F. B.; Silva, J. C.; Aquino, S. F.; Coutrim, M. X.; Afonso, R. J. C. F. Determination of endocrine disrupters and pharmaceuticals in sewage samples by tandem solid phase clean up/extraction and high performance liquid chromatography-negative and positive electrospray high-resolution mass spectrometry. *J. Braz. Chem. Soc.* **25**, 298–312 (2014).
 120. de Sousa, D. N. R.; Mozeto, A. A.; Carneiro, R. L.; Fadini, P. S. Spatio-temporal evaluation of emerging contaminants and their partitioning along a Brazilian watershed. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **25**, 4607–4620 (2018).
 121. López-Doval, J. C.; Montagner, C. C.; de Albuquerque, A.F.; Moschini-Carlos, V.; Umbuzeiro, G.; Pompêo, M. Nutrients, emerging pollutants and pesticides in a tropical urban reservoir: Spatial distributions and risk assessment. *Sci. Total Environ.* **575**, 1307–1324 (2017).
 122. Lopes, V. S. A.; Riente, R. R.; da Silva, A. A.; Torquillo, D. F.; Carreira, R. D. S.; Marques, M. R. D. C.; Development of a solid-phase extraction system modified for preconcentration of emerging contaminants in large sample volumes from rivers of the lagoon system in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Mar. Pollut. Bull.* **110**, 572–577 (2016).
 123. Gonçalves, E. S. Ocorrência e distribuição de fármacos, cafeína e bisfenol-A em alguns corpos hídricos no estado do Rio de Janeiro. 198 f. Tese (Doutorado em Geoquímica Ambiental). UFF, Rio de Janeiro, 2012.
 124. Ide, A. H.; Osawa, R. A.; Marcante, L. O.; Pereira, J. C.; de Azevedo, J. C. R.

- Occurrence of Pharmaceutical Products, Female Sex Hormones and Caffeine in a Subtropical Region in Brazil. *Clean - Soil, Air, Water* **45**, (2017).
125. Locatelli, M. A. F.; Sodr , F. F.; Jardim, W. F. Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **60**, 385–393 (2011).
 126. Torres, N. H.; Pupo, M. M. S.; Ferreira, L. F. R.; Maranh , L. A.; Am rico-Pinheiro, J. H. P.; Vilca, F. Z.; de Hollanda, L. M.; Tornisielo, V. L. Spatial and seasonal analysis of antimicrobials and toxicity tests with *Daphnia magna*, on the sub-basin of Piracicaba river, SP, Brazil. *J. Environ. Chem. Eng.* **5**, 6070–6076 (2017).
 127. Monteiro, M. A.; Spisso, B. F.; dos Santos, J. R. M. P.; da Costa, R. P.; Ferreira, R. G.; Pereira, M. U.; Miranda, T. S.; de Andrade, B. R. G.; d’Avila, L. A. Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *J. Environ. Prot. (Irvine, Calif.)* **7**, 230–241 (2016).
 128. Thomas, K. V.; da Silva, F. M. A.; Langford, K. H.; de Souza, A. D. L.; Nizzeto, L.; Waichman, A. V. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. *J. Am. Water Resour. Assoc.* **50**, 302–308 (2014).
 129. Ide, A. H.; Cardoso, F. D.; dos Santos, M. M.; Kramer, R. D.; de Azevedo, J. C. R.; Mizukawa, A. Utiliza o da Cafe na como Indicador de Contamina o por Esgotos Dom sticos na Bacia do Alto Igua u. *Rev. Bras. Recur. H dricos* **18**, 201–211 (2013).
 130. Sodr , F. F.; Locatelli, M. A. F.; Jardim, W. F. Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: A sewage-to-tap issue. *Water, Air, Soil Pollut.* **206**, 57–67 (2010).
 131. Cortez, F. S.; Souza, L. D. S.; Guimar es, L. L.; Almeida, J. E.; Pusceddu, F. H.; Maranh , L. A.; Mota, L. G.; Nobre, C. R.; Moreno, B. B.; Abessa, D. M. S.; Cesar, A.; Santos, A. R.; Pereira, C. D. S.; Ecotoxicological effects of losartan on the brown mussel *Perna perna* and its occurrence in seawater from Santos Bay (Brazil). *Sci. Total Environ.* **637–638**, 1363–1371 (2018).
 132. Torres, N. H.; Aguiar, M. M.; Ferreira, L. F.; Am rico, J. H.; Machado,  . M.; Cavalcanti, E. B.; Tornisielo, V. L. Detection of hormones in surface and drinking water in Brazil by LC-ESI-MS/MS and ecotoxicological assessment with *Daphnia magna*. *Environ. Monit. Assess.* **187**, (2015).
 133. Sodr , F. F.; Pescara, I. C.; Montagner, C. C.; Jardim, W. F. Assessing selected

- estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Microchem. J.* **96**, 92–98 (2010).
134. Moreira, M.; Aquino, S.; Coutrim, M.; Silva, J.; Afonso, R. Determination of endocrine-disrupting compounds in waters from Rio das Velhas, Brazil, by liquid chromatography/high resolution mass spectrometry (ESI-LC-IT-TOF/MS). *Environ. Technol.* **32**, 1409–1417 (2011).
 135. Jardim, W. F.; Montagner, C. C.; Pescara, I. C.; Umbuzeiro, G. A.; Bergamasco, A. M. D.; Eldridge, M. L.; Sodr e, F. F. An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. *Sep. Purif. Technol.* **84**, 3–8 (2012).
 136. Moreira, D. S.; Aquino, S. F.; Afonso, R. J. C. F.; Santos, E. P. P. C.; de P dua, V. L. Occurrence of endocrine disrupting compounds in water sources of Belo Horizonte Metropolitan Area, Brazil. *Environ. Technol.* **30**, 1041–1049 (2009).
 137. Ferreira, A. P. Desreguladores end crinos em esta oes de tratamento de esgotos: Complica es ao meio ambiente. *Acta Sci. - Technol.* **35**, 307–316 (2013).
 138. Pessoa, G. P.; de Souza, N. C.; Vidal, C. B.; Alves, J. A.; Firmino, P. I.; Nascimento, R. F.; dos Santos, A. B. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Sci. Total Environ.* **490**, 288–295 (2014).
 139. Kuster, M.; Azevedo, D. A.; L pez de Alda, M. J.; Aquino Neto, F. R.; Barcel , D. Analysis of phytoestrogens, progestogens and estrogens in environmental waters from Rio de Janeiro (Brazil). *Environ. Int.* **35**, 997–1003 (2009).
 140. Di Dea Bergamasco, A. M.; Eldridge, M.; Sanseverino, J.; Sodr e, F. F.; Montagner, C. C.; Pescara, I. C.; Jardim, W. F.; Umbuzeiro, G. A. Bioluminescent yeast estrogen assay (BLYES) as a sensitive tool to monitor surface and drinking water for estrogenicity. *J. Environ. Monit.* **13**, 3288–3293 (2011).
 141. Montagner, C. C.; Jardim, W. F.; Von der Ohe, P. C.; Umbuzeiro, G. A. Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of S o Paulo, Brazil-the need for regulatory actions. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **21**, 1850–1858 (2014).
 142. Logarinho, F.; T. Rosado, T.; Louren o, C.; Barroso, M.; Araujo, A. R. T. S.; Gallardo, E. Determination of antipsychotic drugs in hospital and wastewater treatment plant samples by gas chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **1038**, 127–135 (2016).
 143. Klan ar, A.; Trontelj, J.; Kristl, A.; Justin, M. Z.; Ro kar, R. Levels of Pharmaceuticals in Slovene municipal and hospital wastewaters: A preliminary study. *Arh. Hig. Rada*

- Toksikol.* **67**, 106–115 (2016).
144. Yilmaz, G.; Kaya, Y.; Vergili, I.; Beril Gnder, Z.; zhan, G.; Ozbek Celik, B.; Altinkum, S. M.; Bagdatli, Y.; Boergers, A.; Tuerk, J. Characterization and toxicity of hospital wastewaters in Turkey. *Environ. Monit. Assess.* **189**, (2017).
 145. Mazzitelli, J. Y.; Budzinski, H.; Cachot, J.; Geffard, O.; Marty, P.; Chiffre, A.; François, A.; Bonnafe, E.; Geret, F. Evaluation of psychiatric hospital wastewater toxicity: what is its impact on aquatic organisms? *Environ. Sci. Pollut. Res.* **26**, 1–13 (2018).
 146. Togola, A.; Budzinski, H. Development of polar organic integrative samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems. *Anal. Chem.* **79**, 6734–6741 (2007).

APÊNDICE A. Revisão bibliográfica, 2008 - 2018, com relação à detecção de fármacos em corpos hídricos brasileiros.

Classe	Composto	Condição	Referências
Analgésicos e anti-inflamatórios	Diclofenaco	Água bruta	111, 39, 112, 113, 114, 115, 40, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122
	Diclofenaco	Água tratada	39, 40
	Ibuprofeno	Água bruta	39, 112, 113, 114, 123, 84, 116, 120
	Ibuprofeno	Água tratada	39
	Ácido salicílico	Água bruta	111, 123, 124, 122
	Ácido acetilsalicílico	Água bruta	111, 39, 124
	Ácido acetilsalicílico	Água tratada	39
	Nimesulida	Água bruta	40
	Cetoprofeno	Água bruta	124
	Naproxeno	Água bruta	112, 113, 114, 123, 84, 117, 124
Antibióticos	Norfloxacino	Água bruta	125, 126, 19
	Amoxicilina	Água bruta	125, 41
	Cefalexina	Água bruta	125, 19, 41
	Ciprofloxacino	Água bruta	125, 19
	Sulfametoxazol	Água bruta	39, 84, 125, 19, 41, 127, 119
	Sulfametoxazol	Água tratada	39, 41
	Tetraciclina	Água bruta	125, 19
	Trimetoprim	Água bruta	39, 115, 84, 125, 19, 119
	Trimetoprim	Água tratada	39
	Oxitetraciclina	Água bruta	127
	Florfenicol	Água bruta	127
	Linezolida	Água bruta	115
	Eritromicina	Água bruta	19, 41
	Azitromicina	Água bruta	19, 41
Antidepressivos e medicamentos psiquiátricos	Venlafaxina	Água bruta	123
	Carbamazepina	Água bruta	114, 123, 128
	Amitriptilina	Água bruta	128
	Citalopram	Água bruta	128
	Sertralina	Água bruta	128
Antiemético	Ondansetrona	Água bruta	115

Classe	Composto	Condição	Referências
Antifúngicos	Fluconazol	Água bruta	115
	Miconazol	Água bruta	115, 119
Anti-hipertensivos	Diltiazem	Água bruta	115
	Metoprolol	Água bruta	128
Anti-histamínico	Prometazina	Água bruta	113
Antipiréticos e estimulantes	Acetaminofeno	Água bruta	111, 39, 3, 113, 114,123,84, 116, 115, 122
	Acetaminofeno	Água tratada	39
	Cafeína	Água bruta	111, 114, 116, 124, 129, 130, 120, 121
Antiulcerosos	Ranitidina	Água bruta	84
	Cimetidina	Água bruta	84
Beta bloqueadores e diuréticos	Atenolol	Água bruta	114, 123, 116, 120
	Propranolol	Água bruta	114, 123,128
	Valsartan	Água bruta	123, 116
	Losartana	Água bruta	123, 116, 131
	Furosemida	Água bruta	123
Hormônios	17β-estradiol	Água bruta	111, 39,112, 113, 114, 124, 42, 132, 118, 130, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 119, 121
	17α-etinilestradiol	Água bruta	111, 39, 113, 114,84,124, 42, 118, 130, 133, 134, 138, 119, 121
	17α-etinilestradiol	Água tratada	39, 42
	Estriol	Água bruta	39, 113, 42, 132, 130, 133, 135, 139, 140, 121
	Estriol	Água tratada	39, 42
	Estrona	Água bruta	111, 39, 3, 113, 114, 84, 124, 42, 132, 130, 133, 140, 138, 121
	Estrona	Água tratada	39, 42
	Progesterona	Água bruta	111, 132, 139, 121
	17β-estradiol-17- acetato	Água bruta	138
Levogestrel	Água bruta	111	
Produtos de higiene pessoal	Triclosan	Água bruta	114, 116, 141, 121
	Bezafibrato	Água bruta	39, 115, 123, 84, 119
Reguladores lipídicos	Bezafibrato	Água tratada	39
	Fenofibrato	Água bruta	124
	Genfibrozila	Água bruta	124

Fonte. A autora.

APÊNDICE B. Revisão bibliográfica, 2013 - 2018, relacionados à detecção de fármacos em efluentes hospitalares em diferentes regiões do mundo.

Fármacos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Efluentes hospitalares avaliados	País	Técnica de preparo de amostras	Técnica de análise instrumental	Ano	Ref.
Ciprofloxacino	0,68; 2,68; 14,72; 9,28	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Azatioprina	0,022; 0,014; 0,024; 0,19	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Ciclofosfamida	0,043; 0,036; <LQ; 0,2	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Ifosfamida	0,032; ND.; ND; 0,23	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Tamoxifeno	0,060; 0,026; 0,094; 0,13	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Docetaxel	ND; ND; 0,098; ND	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Paclitaxel	ND; ND; 0,10; ND	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Etoposido	0,098; ND; 0,41; ND	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Vincristina	0,049; <LQ; <LQ; ND	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Metotrexato	<LQ; ND; ND; ND	H1; H2; H3; H4	Portugal e Espanha	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2013	55
Metronidazol	0,1 - 19,9; 0,2 - 258,3	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Sulfametoxazol	0,4 - 25,5; 0,2 - 31,4	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Trimetoprim	1,2 - 22,4; 0,2 - 8,0	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Ceftazidima	2,8 - 11,0; <LD	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Ciprofloxacino	7,9 - 87,3; 1,7 - 60,3	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Ofloxacino	1,2 - 9,7; 2,9 - 111,1	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Espiramicina	0,4 - 8,4; 1,2 - 6,7	H1; H2	Vietnã	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	53
Clorpromazina	< LQ; ND	H1; H2	Portugal	<i>SPE</i>	<i>GC-MS</i>	2016	142
Ciamemazina	0,10; 0,85	H1; H2	Portugal	<i>SPE</i>	<i>GC-MS</i>	2016	142
Clozapina	0,50; <LQ	H1; H2	Portugal	<i>SPE</i>	<i>GC-MS</i>	2016	142

Fármacos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Efluentes hospitalares avaliados	País	Técnica de preparo de amostras	Técnica de análise instrumental	Ano	Ref.
Levomepromazina	0,10; <LQ	H1; H2	Portugal	<i>SPE</i>	<i>GC-MS</i>	2016	142
Acetaminofeno	12,4; 12,3	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Carbamazepina	0,15; 0,073	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Atenolol	0,73; 0,33	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Bezafibrato	ND; ND	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Lidocaína	0,16; 0,13	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Ciprofloxacino	5,6; 2,2	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Claritromicina	0,083; 0,038	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Sulfametoxazol	0,030; 0,14	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Eritromicina	ND; ND	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Ciclofosfamida	ND; ND	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Cafeína	74,8; 27,5	H1; H2	Arábia Saudita	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	56
Atorvastatina	<LQ; 0,023	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Bisoprolol	0,078; 0,13	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Carbamazepina	0,19; 0,27	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Ciprofloxacino	0,13; 0,17	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Ácido clofíbrico	ND; ND	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Diclofenaco	0,88; 4,06	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Fluoxetina	ND; ND	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Metoprolol	0,012; 0,019	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Sertralina	0,049; 0,050	H1; H2	Eslovênia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2016	143
Acetaminofeno	15; 65; 7,4	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144

Fármacos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Efluentes hospitalares avaliados	País	Técnica de preparo de amostras	Técnica de análise instrumental	Ano	Ref.
Diclofenaco	11; 0,34; 0,14	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Benzotriazol	9,6; 1,9; 0,38	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Sulfametoxazol	8,5; 0,55; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Cilatatina	4,1; <0,01; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Trimetoprim	2,2; 0,18; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Furosemida	1,9; <0,1; <0,1	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ciprofloxacino	1,9; 24; 2,1	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ceftazidima	1,6; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Carbamazepina	1,2; 0,46; 0,089	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Metoprolol	0,65; 5; 0,2	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ifosfamida	0,56; 2,4; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Azitromicina	0,4; <0,01; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Claritromicina	0,35; 15; 0,063	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Sulfadiazina	0,16; <0,01; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Venlafaxina	0,15; 0,13; 0,015	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Citalopram	0,09 0,025 0,033	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ofloxacino	0,082; 1,4; 200	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Fenazola	0,062; 0,023; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Oxazepam	0,04; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ciclofosfamida	0,037; 0,68; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Clindamicina	0,036; <0,01; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Oxcarbazepina	0,029; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Climbazol	0,024; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Ácido mefenâmico	0,016; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Propifenazona	0,0088; NA; NA	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Capecitabina	<0,02; 0,16; <0,02	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Metronidazol	<0,03; 3; 0,68	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Fenofibrato	NA; 0,036; 0,042	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144

Fármacos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Efluentes hospitalares avaliados	País	Técnica de preparo de amostras	Técnica de análise instrumental	Ano	Ref.
Ibuprofeno	NA; 0,086 0,62	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Cetoprofeno	NA ; 0,081; 1,5	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Naproxeno	NA; 1,8; 0,49	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Sulfapiridina	NA; 0,047; <0,01	H1; H2; H3	Turquia	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2017	144
Acetaminofeno	65 – 696;< LD – 72;< LD – 114;< LD – 31;< LD –24	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Naproxeno	105 – 195; 24 – 152; 35 – 220; <LD –101; 64 – 177	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Diclofenaco	104 – 186; 22 – 150; 54 – 160; <LD – 32; 31 – 155	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Ibuprofeno	45 – 160; 34 – 86; 21 – 34; <LD; <LD – 160	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Anlodipina	43 – 132; <LD – 91; <LD – 119; 43 – 132; < LD - 97	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Rosuvastatina	<LD – 21;<L D – 48;< LD – 70;< LD – 74;< LD –67	H1; H2; H3; H4; H5	Paquistão	<i>SPE</i>	<i>LC-UV</i>	2017	54
Atorvastatina	18,8 - 35,3	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-MS</i>	2017	22
Sinvastatina	30,3 - 38,5	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-MS</i>	2017	22
Irinotecano	1,10 - 3,40	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-FLD</i>	2018	21
Doxorrubicina	1,67 - 4,64	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-FLD</i>	2018	21
Epirubicina	2,27 - 6,22	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-FLD</i>	2018	21
Daunorrubicina	1,08 - 3,69	H1	Brasil	<i>DLLME</i>	<i>LC-FLD</i>	2018	21
Sulfametoxazol	8,5 - 66,4	H1	Bélgica	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2018	57
Ácido Nalidíxico	< LQ	H1	Bélgica	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2018	57
Tetraciclina	0,70 - 1,18	H1	Bélgica	<i>SPE</i>	<i>LC-MS</i>	2018	57

Fármacos	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Efluentes hospitalares avaliados	País	Técnica de preparo de amostras	Técnica de análise instrumental	Ano	Ref.
Carbamazepina	2,01	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Diazepam	0,13	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Oxazepam	7,04	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Norfluoxetina	0,0029	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Sertralina	0,015	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Fluoxetina	0,016	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Lorazepam	0,43	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Ciamemazina	0,32	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Citalopram	0,15	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Hidroxizina	0,021	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Atenolol	0,063	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Bisoprolol	0,1	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Propranolol	0,063	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Sotalol	0,35	H1	França	^a	LC-MS	2018	1145
Acebutolol	0,11	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Cetirizina	1,28	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Cafeína	4,89	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Teofilina	1,33	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Meprobamate	0,21	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Lozartana	0,038	H1	França	^a	LC-MS	2018	145
Acetaminofeno	37,55	H1	França	^a	LC-MS	2018	145

Legenda. <LQ menor que o limite de quantificação; <LD: menor que o limite de detecção; ND: não detectado; NA: não aplicado; H1: hospital 1; H2: hospital 2; H3: hospital 3; H4: hospital 4; H5: hospital 5; *SPE*: extração em fase sólida; *DLLME*: micro extração líquido-líquido dispersiva; *LC-MS*: cromatografia a líquido acoplada a espectrometria de massa); *LC-UV*: cromatografia a líquido com detector de ultravioleta; *GC-MS*: cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massa; *LC-FLD*: cromatografia com detector de fluorescência; ^a: preparo de amostra realizada baseado em Togola *et al.*, (2007)¹⁴⁶.

Fonte. A autora.

APÊNDICE C. Lista dos medicamentos comerciais utilizados nesse estudo.

Os medicamentos de uso comercial utilizados foram adquiridos via doação e seus princípios ativos estão nomeados a seguir: Galantamina; Bilastina; Nitrofurantoína; Azitromicina; Tianeptina; Bisoprolol; Ácido Mefenâmico; Deflazacorte; Quetiapina; Estradiol; Flunarizina; Tramadol; Acetaminofeno; Dipirona; Escopolamina; Hiosciamina; Metilbrometo de Homatropina; Donepezil; Buspirona; Topiramato; Sertralina; Venlafaxina; Domperidona; Atenolol; Ibuprofeno; Naproxeno; Cetoprofeno; Arginina; Bisacodil; Fosfato de Codeína; Bromazepam; Racecadotril; Carvedilol; Enalapril; Mesalazina; Nimesulida; Betaistina; Tadalafila; Ciclobenzaprina; Secnidazol; Fexofenadina; Pseudoefedrina; Clonazepam; Duloxetina; Anlodipina; Diclofenaco; Betametasona; Dexclorfeniramina; Nitazoxanida; Tioridazina; Desogestrel; Carisoprodol; Hidroxizina; Diazepam; Divalproato; Bupropiona; Metformina; Metoclopramida; Celecoxibe; Zuclopentixol; Sinvastatina; Omeprazol; Levotiroxina; Orfenadrina; Cafeína; Sumatriptana; Metronidazol; Norfloxacino; Loperamida; Itraconazol; Rosuvastatina; Hidroclorotiazida; Meclizina; Bronfeniramina; Fenilefrina; Glucosamina; Condroitina; Didrogesterona; Naratriptano; Amitriptilina; Desvenlafaxina; Aceclofenaco; Risperidona; Pantoprazol; Ergotamina; Amoxicilina; Clavulanato; Clormadinona; Etinilestradiol; Amiodarona; Ácido Acetil Salicílico; Ondansetrona; Lamotrigina; Losartana; Prednisona; Noretisterona; Isometepteno; Eesomeprazol; Nortriptilina; Cefadroxila; Apresolina; Ciprofloxacino; Citalopram; Etodolaco; Meloxicam; Sotalol; Espironolactona; Tibolona; Dimenidrinato; Piridoxina; Lisina; Ciclobenzaprina; Loratadina; Doxíciclina; Bromoprida; Captopril; Cetorolaco; Lansoprazol; Prednisolona; Prometazina; Desloratadina; Rifamicina; Tobramicina; Escitalopram; Ciclopirox; Albendazol; Levodropropizina; Oximetazolina; Ranitidina; Trimebutina; Adifenina; Prometazina; Oxomemazina.

APÊNDICE D. Medicamentos comerciais e padrões analíticos detectados na análise por
UHPLC-QTOF MS.

Soluções	Princípios ativos	Utilização	Deteção modo positivo	Deteção modo negativo
1	Galantamina	Alzheimer	x	x
	Bilastina	Antialérgico	x	x
	Nitrofurantoína	Antibiótico	x	x
	Azitromicina	Antibiótico		
	Tianeptina	Antidepressivo	x	
	Bisoprolol	Anti-hipertensivo		
	Ácido Mefenâmico	Anti-inflamatório	x	
	Deflazacorte	Anti-inflamatório	x	x
	Quetiapina	Antipsicótico	x	
	Estradiol	Hormônio		
	Flunarizina	Vertigem/Enxaqueca		
	Tramadol (a) + Acetaminofeno (b)	Analgésico		
	Dipirona (a) + Escopolamina (b) + Hiosciamina (c) + Metilbrometo de Homatropina (d)	Analgésico	a	
2	Donepezil	Alzheimer		
	Buspirona	Ansiedade		
	Topiramato	Anticonvulsivante		x
	Sertralina	Antidepressivo		
	Venlafaxina	Antidepressivo	x	
	Domperidona	Antidopaminérgico		
	Atenolol	Anti-hipertensivo	x	
	Ibuprofeno	Anti-inflamatório	x	x
	Naproxeno	Anti-inflamatório	x	x
	Cetoprofeno	Anti-inflamatório/Analgésico	x	x
	Arginina	Fadiga e cansaço		
	Bisacodil	Laxante	x	
3	Fosfato de Codeína	Analgésico		
	Bromazepam	Ansiedade	x	x
	Racecadotril	Antidiarreico	x	
	Carvedilol	Anti-hipertensivo		
	Enalapril	Anti-hipertensivo	x	
	Mesalazina	Anti-inflamatório		x
	Nimesulida	Anti-inflamatório	x	x
	Betaistina	Antivertiginoso		

Soluções	Princípios ativos	Utilização	Deteção modo positivo	Deteção modo negativo
3	Tadalafila	Disfunção erétil	x	x
	Ciclobenzaprina	Relaxante muscular		
	Secnidazol	Vermífogo	x	x
	Fexofenadina (a) + Pseudoefedrina (b)	Antialérgico	a; b	a
4	Acetaminofeno	Analgésico	x	x
	Clonazepam	Anticonvulsivante	x	x
	Duloxetina	Antidepressivo		
	Anlodipino	Anti-hipertensivo		
	Diclofenaco	Anti-inflamatório	x	x
	Betametasona (a) + Dexclorfeniramina (b)	Antialérgico		a
	Nitazoxanida	Antiparasitário	x	x
	Tioridazina	Esquizofrenia		
	Desogestrel	Hormônio		
Carisoprodol (a) + Diclofenaco (b) + Acetaminofeno (c) + Cafeína (d)	Analgésico	a; d		
5	Hidroxizina	Ansiedade		
	Diazepam	Ansiedade	x	
	Divalproato	Anticonvulsivante		
	Bupropiona	Antidepressivo		
	Metformina	Antidiabético	x	
	Metoclopramida	Antiemético		
	Celecoxibe	Anti-inflamatório	x	x
	Zuclopentixol	Antipsicótico		
	Sinvastatina	Colesterol		
	Omeprazol	Estômago	x	x
Levotiroxina	Hormônio			
Dipirona (a) + Orfenadrina (b) + Cafeína (c)	Analgésico			
6	Sumatriptana	Analgésico		
	Metronidazol	Antibacteriano	x	x
	Norfloxacino	Antibiótico		
	Loperamida	Antidiarreico		
	Itraconazol	Antifúngico		
	Rosuvastatina	Colesterol	x	x
	Hidroclorotiazida	Diurético		x
	Meclizina	Náuseas		
	Bronfeniramina (a) + Fenilefrina (b)	Antialérgico		
	Glucosamina (a) + Condroitina (b)	Anti-inflamatório		
Estradiol (a) + Didrogestrona (b)	Anticoncepcional			
Naratriptano	Analgésico			
7	Amitriptilina	Antidepressivo		

Soluções	Pincípios ativos	Utilização	Deteção modo positivo	Deteção modo negativo
7	Desvenlafaxina	Antidepressivo	X	
	Aceclofenaco	Anti-inflamatório	x	
	Risperidona	Antipsicótico		
	Pantoprazol	Estômago/ Gastrite	x	
	Acetaminofeno (a) + Cafeína (b) + Ergotamina (c)	Analgésico		
	Amoxicilina (a) + Clavulanato (b)	Antibiótico	a	a
	Clormadinona (a) + Etinilestradiol (b)	Hormônio/acne		
8	Amiodarona	Antiarrítmico		
	Ácido Acetil Salicílico	Analgésico		
	Ondansetrona	Antiemético		
	Lamotrigina	Antiepilético	x	x
	Losartana	Anti-hipertensivo		
	Prednisona	Corticoide	x	
	Noretisterona	Anticoncepcional	x	
	Dipirona (a) + Cafeína (b) + Isometepteno (c)	Analgésico	c	
	Naproxeno (a) + Esomeprazol (b)	Anti-inflamatório		
	Nortriptilina	Antidepressivo	x	
Cefadroxila	Antibiótico		x	
Apresolina	Anti-hipertensivo	x		
9	Ciprofloxacino	Antibiótico		
	Citalopram	Antidepressivo		
	Etodolaco	Anti-inflamatório	x	x
	Meloxicam	Anti-inflamatório	x	x
	Sotalol	Arritmia cardíaca	x	
	Espironolactona	Diurético	x	x
	Tibolona	Hormônio		x
	Dimenidrinato (a) + Piridoxina (b)	Antiemético	b	
Escopolamina (a) + Dipirona (b)	Analgésico			
Lisina (a) + Ciclobenzaprina (b)	Anti-inflamatório			
10	Loratadina	Antialérgico		
	Doxiciclina	Antibacteriano		
	Bromoprida	Antiemético		
	Captopril	Anti-hipertensivo		
	Cetorolaco	Anti-inflamatório	x	x
	Lansoprazol	Estômago/ Antiácido		
	Prednisolona	Anti-inflamatório	x	
11	Prometazina	Antialérgico		
	Desloratadina	Antialérgico		
	Rifamicina	Antibiótico		
	Tobramicina	Antibiótico		
	Escitalopram	Antidepressivo	x	

Soluções	Princípios ativos	Utilização	Deteção modo positivo	Deteção modo negativo
11	Ciclopirox	Antifúngico		
	Albendazol	Antiparasitário		
	Levodropropizina	Antitússico	x	
	Oximetazolina	Descongestionante nasal	x	
	Ranitidina	Estômago/ Úlcera	x	x
	Trimebutina	Antiespasmódico	x	
	Dipirona (a) + Adifenina (b) + Prometazina (c)	Analgésico		
	Oxomemazina	Anti-histamínico		
12	Progesterona (padrão analítico)	Hormônio	x	x
	Furosemida (padrão analítico)	Diurético	x	x
	Propranolol (padrão analítico)	Anti-hipertensivo	x	
	Fluoxetina (padrão analítico)	Antidepressivo	x	
Total	137		60	35

Fonte: A autora.

APÊNDICE E. Tabela com os resultados detalhados para os fármacos detectados no modo de ionização positivo, nas seis amostras avaliadas.

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M + H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Ago./17	Acetaminofeno	Confirmada	152.0708	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	-1.1	3.3	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1709	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	-2.3	0.7	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0884	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	-3.7	14.4	5.5
	Celecoxibe	Confirmada	382.0826	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₃ O ₂ S	382.0832	1.4	23.7	10.5
	Codeína	Confirmada	300.1598	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	-1.3	9.2	8.5
	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1963	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	-1.7	6.9	4.5
	Diazepam	Confirmada	285.0787	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	0.7	19.7	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0238	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	0.7	15.7	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1290	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	-0.8	9.1	6.5
	Fexofenadina	Confirmada	502.2932	C ₃₂ H ₄₀ NO ₄	502.2952	3.9	38.3	13.5
	Furosemida	Confirmada	331.0149	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	331.0150	0.3	76.4	7.5
	Ibuprofeno	Confirmada	207.1378	C ₁₃ H ₁₉ O ₂	207.1380	0.8	364.5	4.5
	Isometepteno	Suspeita	142.1593	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-2.1	20.9	0.5
	Lamotrigina	Confirmada	256.0156	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-1.7	6.8	7.5
	Metformina	Confirmada	130.1088	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	-0.8	9.5	1.5
	Metronidazol	Confirmada	172.0720	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-2.1	5.2	3.5
	Naproxeno	Confirmada	231.1017	C ₁₄ H ₁₅ O ₃	231.1016	-0.7	4.7	7.5
	Nitazoxanida	Confirmada	308.0330	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	308.0336	1.9	175.2	9.5
	Omeprazol	Confirmada	346.1221	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	346.1220	-0.4	36.8	9.5
	Pantoprazol	Suspeita	384.0828	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₃ O ₄ S	384.0824	-1.1	117.1	9.5
Piridoxina	Confirmada	170.0814	C ₈ H ₁₂ NO ₃	170.0812	-1.4	5.9	3.5	
Pseudoefedrina	Confirmada	166.1230	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	-2.1	8.8	3.5	
Quetiapina	Confirmada	384.1743	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₂ S	384.1740	-0.6	9.1	10.5	
Rosuvastatina	Confirmada	482.1749	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₆ S	482.1756	1.4	16.6	9.5	
Venlafaxina	Suspeita	278.2119	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	-1.7	87.7	4.5	
Set./17	Acetaminofeno	Confirmada	152.0706	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	-0.2	4.4	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1705	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	-0.8	7.1	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0882	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	-3	23.6	5.5
	Carisoprodol	Confirmada	261.1804	C ₁₂ H ₂₅ N ₂ O ₄	261.1809	1.7	12.6	1.5
	Cetoprofeno	Confirmada	255.1010	C ₁₆ H ₁₅ O ₃	255.1016	2.2	2.3	9.5
	Codeína	Suspeita	300.1597	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	-0.8	14	8.5
	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1958	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	0.1	2.9	4.5
	Diazepam	Confirmada	285.0790	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	-0.3	20.9	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0239	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	0.3	12	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1287	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	0.6	5.9	6.5
	Isometepteno	Suspeita	142.1590	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-0.1	8	0.5
	Lamotrigina	Confirmada	256.0155	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-1.5	35.6	7.5

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M + H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Set./17	Metformina	Confirmada	130.1088	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	-0.9	9.1	1.5
	Metronidazol	Suspeita	172.0718	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-0.9	165.4	3.5
	Naproxeno	Confirmada	231.1014	C ₁₄ H ₁₅ O ₃	231.1016	0.8	15	7.5
	Nitazoxanida	Confirmada	308.0321	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	308.0336	4.7	616.3	9.5
	Nitrofurantoína	Confirmada	239.0415	C ₈ H ₇ N ₄ O ₅	239.0411	-1.6	22.6	7.5
	Piridoxina	Confirmada	170.0814	C ₈ H ₁₂ NO ₃	170.0812	-1.6	240.1	3.5
	Pseudoefedrina	Suspeita	166.1226	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	0.1	3.6	3.5
	Rosuvastatina	Confirmada	482.1752	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₆ S	482.1756	0.8	16.8	9.5
	Venlafaxina	Suspeita	278.2104	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	4	153.2	4.5
Out./17	Acetaminofeno	Confirmada	152.0705	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	0.4	1.8	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1700	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	1.1	6.3	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0878	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	-0.5	8	5.5
	Codeína	Suspeita	300.1595	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	-0.4	3.3	8.5
	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1958	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	-0.1	21.7	4.5
	Diazepam	Confirmada	285.0789	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	0	23.1	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0241	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	-0.6	34.5	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1292	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	-1.9	32.1	6.5
	Enalapril	Confirmada	377.2075	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₅	377.2071	-1	33.4	7.5
	Escitalopram	Confirmada	325.1712	C ₂₀ H ₂₂ FN ₂ O	325.1711	-0.5	21.9	10.5
	Etodolaco	Suspeita	288.1606	C ₁₇ H ₂₂ NO ₃	288.1594	-4	111.4	7.5
	Fexofenadina	Confirmada	502.2938	C ₃₂ H ₄₀ NO ₄	502.2952	2.8	24.2	13.5
	Furosemida	Confirmada	331.0156	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	331.0150	-1.9	49.4	7.5
	Ibuprofeno	Confirmada	207.1379	C ₁₃ H ₁₉ O ₂	207.1380	0	10.3	4.5
	Isometepteno	Suspeita	142.1591	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-0.4	12.9	0.5
	Lamotrigina	Confirmada	256.0152	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-0.3	49.7	7.5
	Metformina	Confirmada	130.1087	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	0.4	4.9	1.5
	Metronidazol	Suspeita	172.0719	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-1.2	45.7	3.5
	Naproxeno	Confirmada	231.1017	C ₁₄ H ₁₅ O ₃	231.1016	-0.8	1.8	7.5
	Nimesulida	Confirmada	309.0545	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₅ S	309.0540	-1.8	50.4	8.5
	Nitazoxanida	Confirmada	308.0327	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	308.0336	2.7	48.9	9.5
	Omeprazol	Confirmada	346.1218	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	346.1220	0.6	11	9.5
	Pantoprazol	Confirmada	384.0827	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₃ O ₄ S	384.0824	-0.7	20.9	9.5
	Propranolol	Suspeita	260.1647	C ₁₆ H ₂₂ NO ₂	260.1645	-0.8	18.1	6.5
	Pseudoefedrina	Suspeita	166.1227	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	-0.4	1.8	3.5
	Rosuvastatina	Suspeita	482.1768	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₆ S	482.1756	-2.6	52.4	9.5
	Venlafaxina	Suspeita	278.2117	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	-0.8	3.2	4.5
Nov./17	Acetaminofeno	Confirmada	152.0706	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	0.1	3.3	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1700	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	1.1	5.4	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0880	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	-1.8	14.2	5.5
	Cefadroxila	Confirmada	364.0963	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₅ S	364.0962	-0.5	20.6	9.5
	Cetoprofeno	Confirmada	255.1017	C ₁₆ H ₁₅ O ₃	255.1016	-0.4	18.8	9.5
	Codeína	Confirmada	300.1598	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	-1.2	6.8	8.5

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M + H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Nov./17	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1961	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	-1.2	13.2	4.5
	Diazepam	Confirmada	285.0793	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	-1.2	17.2	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0241	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	-0.5	17.6	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1289	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	-0.5	7.1	6.5
	Enalapril	Confirmada	377.2071	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₅	377.2071	0.1	22.6	7.5
	Fexofenadina	Confirmada	502.2952	C ₃₂ H ₄₀ NO ₄	502.2952	0	5.2	13.5
	Furosemida	Suspeita	331.0148	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	331.0150	0.7	67.9	7.5
	Ibuprofeno	Confirmada	207.1384	C ₁₃ H ₁₉ O ₂	207.1380	-2.1	8	4.5
	Isometepto	Suspeita	142.1591	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-0.6	30.4	0.5
	Lamotrigina	Suspeita	256.0160	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-3.3	65.7	7.5
	Metformina	Confirmada	130.1087	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	0	10.9	1.5
	Metronidazol	Confirmada	172.0717	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-0.1	10.9	3.5
	Naproxeno	Confirmada	231.1017	C ₁₄ H ₁₅ O ₃	231.1016	-0.4	3.4	7.5
	Nitazoxanida	Confirmada	308.0331	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	308.0336	1.6	37.9	9.5
	Omeprazol	Confirmada	346.1217	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	346.1220	0.8	37.1	9.5
	Pantoprazol	Confirmada	384.0829	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₃ O ₄ S	384.0824	-1.4	16.4	9.5
	Piridoxina	Confirmada	170.0812	C ₈ H ₁₂ NO ₃	170.0812	0.1	150.3	3.5
	Progesterona	Confirmada	315.2324	C ₂₁ H ₃₁ O ₂	315.2319	-1.6	16.2	6.5
	Propranolol	Suspeita	260.1642	C ₁₆ H ₂₂ NO ₂	260.1645	1.2	n.a.	6.5
	Pseudoefedrina	Confirmada	166.1228	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	-1.2	5.5	3.5
Venlafaxina	Confirmada	278.2113	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	0.6	23.2	4.5	
Dez./17	Acetaminofeno	Confirmada	152.0708	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	-1.2	4	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1702	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	0.3	9.7	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0878	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	-0.9	6.9	5.5
	Clonazepam	Suspeita	316.0486	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₃ O ₃	316.0483	-0.9	96.7	11.5
	Codeína	Confirmada	300.1596	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	-0.8	5.2	8.5
	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1963	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	-1.9	9	4.5
	Diazepam	Confirmada	285.0791	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	-0.5	17.2	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0242	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	-1	95.1	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1291	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	-1.3	5.7	6.5
	Enalapril	Confirmada	377.2079	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₅	377.2071	-2	3.4	7.5
	Fexofenadina	Confirmada	502.2956	C ₃₂ H ₄₀ NO ₄	502.2952	-0.8	15	13.5
	Furosemida	Confirmada	331.0153	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	331.0150	-1	29.2	7.5
	Isometepto	Confirmada	142.1593	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-1.7	5.1	0.5
	Lamotrigina	Suspeita	256.0164	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-5.1	72.3	7.5
	Metformina	Confirmada	130.1088	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	-0.8	17.2	1.5
	Metronidazol	Confirmada	172.0717	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-0.2	9.2	3.5
	Nimesulida	Suspeita	309.0545	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₅ S	309.0540	-1.6	44.8	8.5
	Nitazoxanida	Confirmada	308.0346	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	308.0336	-3.5	26.7	9.5
	Omeprazol	Confirmada	346.1222	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	346.1220	-0.7	11.9	9.5
	Piridoxina	Confirmada	170.0813	C ₈ H ₁₂ NO ₃	170.0812	-0.6	4.1	3.5
Progesterona	Confirmada	315.2324	C ₂₁ H ₃₁ O ₂	315.2319	-1.7	83.6	6.5	

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M + H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Dez./17	Propranolol	Confirmada	260.1649	C ₁₆ H ₂₂ NO ₂	260.1645	-1.4	6.6	6.5
	Pseudoefedrina	Confirmada	166.1227	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	-0.6	7.8	3.5
	Rosuvastatina	Confirmada	482.1765	C ₂₂ H ₂₉ FN ₃ O ₆ S	482.1756	-1.9	14.3	9.5
	Sotalol	Confirmada	273.1269	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ S	273.1267	-0.6	95.7	3.5
	Venlafaxina	Confirmada	278.2116	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	-0.4	150.5	4.5
Jan./18	Acetaminofeno	Confirmada	152.0704	C ₈ H ₁₀ NO ₂	152.0706	1.1	2.4	4.5
	Atenolol	Confirmada	267.1701	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₃	267.1703	0.6	1.8	4.5
	Cafeína	Confirmada	195.0875	C ₈ H ₁₁ N ₄ O ₂	195.0877	0.9	7.6	5.5
	Codeína	Confirmada	300.1593	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	300.1594	0.6	6.9	8.5
	Desvenlafaxina	Confirmada	264.1959	C ₁₆ H ₂₆ NO ₂	264.1958	-0.2	6.3	4.5
	Diazepam	Suspeita	285.0799	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O	285.0789	-3.4	16.8	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	296.0239	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ NO ₂	296.0240	0.3	19.2	8.5
	Dipirona	Confirmada	218.1293	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O	218.1288	-2.5	100.2	6.5
	Enalapril	Confirmada	377.2067	C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₅	377.2071	1	34.9	7.5
	Escitalopram	Confirmada	325.1711	C ₂₀ H ₂₂ FN ₂ O	325.1711	-0.1	14.2	10.5
	Fexofenadina	Confirmada	502.2944	C ₃₂ H ₄₀ NO ₄	502.2952	1.6	7.2	13.5
	Furosemida	Confirmada	331.0151	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	331.0150	-0.3	81	7.5
	Isometepto	Suspeita	142.1591	C ₉ H ₂₀ N	142.1590	-0.4	5.1	0.5
	Lamotrigina	Confirmada	256.0161	C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₅	256.0151	-3.6	176.7	7.5
	Metformina	Confirmada	130.1088	C ₄ H ₁₂ N ₅	130.1087	-0.6	43.6	1.5
	Metronidazol	Suspeita	172.0718	C ₆ H ₁₀ N ₃ O ₃	172.0717	-0.6	32.2	3.5
	Nimesulida	Confirmada	309.0548	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₅ S	309.0540	-2.6	25.4	8.5
	Omeprazol	Confirmada	346.1225	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ O ₃ S	346.1220	-1.5	26	9.5
	Piridoxina	Confirmada	170.0812	C ₈ H ₁₂ NO ₃	170.0812	-0.1	7.8	3.5
	Propranolol	Confirmada	260.1646	C ₁₆ H ₂₂ NO ₂	260.1645	-0.2	22.5	6.5
	Pseudoefedrina	Confirmada	166.1226	C ₁₀ H ₁₆ NO	166.1226	0.1	5.3	3.5
	Venlafaxina	Confirmada	278.2112	C ₁₇ H ₂₈ NO ₂	278.2115	0.9	31.3	4.5

Fonte: A autora.

APÊNDICE F. Tabela com os resultados detalhados para os fármacos detectados no modo de ionização negativo, nas seis amostras avaliadas.

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M - H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Ago./17	Acetaminofeno	Confirmada	150.0558	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	1.6	5.8	5.5
	Celecoxibe	Suspeita	380.0679	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	1.9	33.9	11.5
	Cetoprofeno	Confirmada	253.0865	C ₁₆ H ₁₃ O ₃	253.0870	2	40.8	10.5
	Diclofenaco	Confirmada	294.0089	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	1.7	5.7	9.5
	Furosemida	Confirmada	328.9970	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ S	329.0004	10.6	90.6	8.5
	Hidroclorotiazida	Suspeita	295.9567	C ₇ H ₇ ClN ₃ O ₄ S ₂	295.9572	1.8	34.5	5.5
	Ibuprofeno	Confirmada	205.1234	C ₁₃ H ₁₇ O ₂	205.1234	0	60.8	5.5
	Lamotrigina	Confirmada	254.0002	C ₉ H ₆ Cl ₂ N ₅	254.0006	1.5	45	8.5
	Mesalazina	Confirmada	152.0357	C ₇ H ₆ NO ₃	152.0353	-2.7	15.7	5.5
	Naproxeno	Confirmada	229.0871	C ₁₄ H ₁₃ O ₃	229.0870	-0.3	2.5	8.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0391	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	1.1	15.1	9.5
	Rosuvastatina	Confirmada	480.1600	C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₆ S	480.1610	2.2	14	10.5
	Tibolona	Confirmada	311.2001	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	5	15	8.5
Topiramato	Confirmada	338.0910	C ₁₂ H ₂₀ NO ₈ S	338.0915	1.4	21.4	3.5	
Set./17	Acetaminofeno	Confirmada	150.0560	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	0.5	10.7	5.5
	Celecoxibe	Suspeita	380.0678	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	2	26.4	12
	Diclofenaco	Confirmada	294.0093	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	0.5	4.3	9.5
	Ibuprofeno	Confirmada	205.1231	C ₁₃ H ₁₇ O ₂	205.1234	1.3	26.3	5.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0394	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	0.1	34.9	9.5
	Nitrofurantoina	Confirmada	237.0262	C ₈ H ₅ N ₄ O ₅	237.0265	1.6	57.8	8.5
	Omeprazol	Suspeita	344.1077	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O ₃ S	344.1074	-0.8	36	11
	Rosuvastatina	Confirmada	480.1601	C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₆ S	480.1610	1.9	14.5	10.5
	Tibolona	Suspeita	311.2013	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	1	9.1	8.5
Topiramato	Confirmada	338.0915	C ₁₂ H ₂₀ NO ₈ S	338.0915	-0.1	8.4	3.5	
Out./17	Acetaminofeno	Confirmada	150.0563	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	-1.4	4.6	5.5
	Celecoxibe	Suspeita	380.0688	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	-0.4	43.2	12
	Diclofenaco	Confirmada	294.0087	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	2.3	32.5	9.5
	Furosemida	Confirmada	329.0002	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ S	329.0004	0.9	48.7	8.5
	Etodolaco	Confirmada	286.1446	C ₁₇ H ₂₀ NO ₃	286.1449	1.1	36.8	8.5
	Galantamina	Suspeita	286.1446	C ₁₇ H ₂₀ NO ₃	286.1449	1.1	36.8	8.5
	Hidroclorotiazida	Suspeita	295.9574	C ₇ H ₇ ClN ₃ O ₄ S ₂	295.9572	-0.8	39	5.5
	Ibuprofeno	Confirmada	205.1232	C ₁₃ H ₁₇ O ₂	205.1234	0.8	4.6	5.5
	Naproxeno	Confirmada	229.0869	C ₁₄ H ₁₃ O ₃	229.0870	0.6	7.9	8.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0394	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	0.1	9.2	9.5
	Tibolona	Confirmada	311.2016	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	0.3	7.5	8.5
	Topiramato	Confirmada	338.0921	C ₁₂ H ₂₀ NO ₈ S	338.0915	-1.8	37.5	3.5
Nov./17	Acetaminofeno	Confirmada	150.0562	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	-0.8	2.3	5.5
	Cefadroxila	Suspeita	362.0812	C ₁₆ H ₁₆ N ₃ O ₅ S	362.0816	1.1	13.2	11
	Celecoxibe	Suspeita	380.0689	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	-0.8	45.1	12
	Cetoprofeno	Suspeita	253.0865	C ₁₆ H ₁₃ O ₃	253.0870	2.1	35.8	11

Amostra	Fármaco	Identificação	<i>m/z</i> experimental	Fórmula do íon [M - H ⁺]	<i>m/z</i> teórica	Erro (ppm)	mSigma	RDB
Nov./17	Diclofenaco	Confirmada	294.0088	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	2.1	39.8	9.5
	Fexofenadrina	Suspeita	500.2807	C ₃₂ H ₃₈ NO ₄	500.2806	-0.1	16.8	15
	Furosemida	Confirmada	329.0001	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ S	329.0004	1	50.9	8.5
	Ibuprofeno	Confirmada	205.1234	C ₁₃ H ₁₇ O ₂	205.1234	0.2	6.5	5.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0392	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	0.7	5.3	9.5
	Tibolona	Suspeita	311.2012	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	1.4	12.6	8.5
	Topiramato	Confirmada	338.0907	C ₁₂ H ₂₀ NO ₈ S	338.0915	2.5	63.8	3.5
Dez./17	Acetaminofeno	Confirmada	150.0561	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	-0.1	1.1	5.5
	Celecoxibe	Suspeita	380.0688	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	-0.6	39.2	12
	Cetoprofeno	Confirmada	253.0867	C ₁₆ H ₁₃ O ₃	253.0870	1.1	n.a.	11
	Diclofenaco	Confirmada	294.0090	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	1.4	79.9	9.5
	Furosemida	Confirmada	329.0000	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ S	329.0004	1.3	10	8.5
	Hidroclorotiazida	Suspeita	295.9572	C ₇ H ₇ ClN ₃ O ₄ S ₂	295.9572	0.1	9.1	5.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0392	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	0.7	11.3	9.5
	Rosuvastatina	Confirmada	480.1607	C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₆ S	480.1610	0.7	13.2	11
	Tibolona	Suspeita	311.2015	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	0.5	47	8.5
	Topiramato	Confirmada	338.0913	C ₁₂ H ₂₀ NO ₈ S	338.0915	0.5	52	3.5
Jan./18	Acetaminofeno	Confirmada	150.0563	C ₈ H ₈ NO ₂	150.0561	-1.5	5.1	5.5
	Celecoxibe	Suspeita	380.0682	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S	380.0686	1.1	61.5	12
	Diclofenaco	Confirmada	294.0083	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NO ₂	294.0094	3.8	92.8	9.5
	Fexofenadrina	Suspeita	500.2804	C ₃₂ H ₃₈ NO ₄	500.2806	0.5	8.3	15
	Furosemida	Confirmada	329.0004	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ S	329.0004	0.1	26.3	8.5
	Hidroclorotiazida	Suspeita	295.9571	C ₇ H ₇ ClN ₃ O ₄ S ₂	295.9572	0.4	35.8	5.5
	Nimesulida	Confirmada	307.0390	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S	307.0394	1.5	9.7	9.5
	Rosuvastatina	Confirmada	480.1625	C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₆ S	480.1610	-3.1	33.7	11
	Tibolona	Suspeita	311.2019	C ₂₁ H ₂₇ O ₂	311.2017	-0.9	35.4	8.5

Fonte: A autora.

APÊNDICE G. Tabela comparativa dos valores de medicamentos comerciais e padrões dos fármacos detectados.

Compostos detectados	Medicamento comercial/ Laboratório	Quantidade do princípio ativo por comprimido (mg)	Quantidade de comprimidos por embalagem	Quantidade total do princípio ativo (mg)	Valor da embalagem (R\$)	Padrão analítico	Quantidade (mg)	Disposição	Valor (R\$)
Acetaminofeno	Paracetamol - Genérico/ SEM	750	20	15000	9.33	Padrão analítico Sigma-Aldrich	1000	Sólido	612.00
Atenolol	Atenolol - Genérico/ Nick Pharma	25	30	750	1.90	Padrão analítico Sigma-Aldrich	100	Sólido	240.00
Cafeína	Paracetamol + Cafeína - Genérico/ Medley	65	20	1300	10.75	Padrão analítico Sigma-Aldrich	5000	Sólido	116.00
Carisoprodol	Carisoprodol + Diclofenaco Sódico + Paracetamol + Cafeína - Genérico/ Braimfarma	125	12	1500	11.07	Padrão de referência certificada	1	Solução	269.00
Cefadroxila	Cefadroxila - Genérico/ Eurofarma	500	8	4000	22.50	Padrão analítico Sigma-Aldrich	1000	Sólido	372.00
Celecoxibe	Celecoxibe - Genérico/ Eurofarma	200	10	2000	23.43	Padrão analítico	1000	Sólido	767.00
Cetoprofeno	Cetoprofeno - Genérico/ Medley	100	20	2000	21.50	Padrão analítico Sigma-Aldrich	100	Sólido	440.00
Clonazepam	Clonazepam - Genérico/ Germed Pharma	0.5	30	15	7.96	Padrão analítico	10	Sólido	2720.00
Codeína	Paracetamol + Fosfato de codeína - Genérico/ EMS	30	12	360	10.42	Padrão analítico	5	Sólido	2986.00
Desvenlafaxina	Succinato de Desvenlafaxina Monoidratado - Genérico/ Biosinética	50	30	1500	51.03	Padrão analítico	50	Sólido	190.00

Compostos detectados	Medicamento comercial/ Laboratório	Quantidade do princípio ativo por comprimido (mg)	Quantidade de comprimidos por embalagem	Quantidade total do princípio ativo (mg)	Valor da embalagem (R\$)	Padrão analítico	Quantidade (mg)	Disposição	Valor (R\$)
Diazepam	Diazepam - Genérico/ Neo Química	10	30	300	7.39	Padrão analítico	10	Sólido	2740.00
Diclofenaco	Diclofenaco sódico - Genérico/ EMS	100	10	1000	12.84	Padrão analítico Sigma-Aldrich	100	Sólido	235.00
Dipirona	Dipirona sódica - Genérico/ EMS	500	10	5000	2.95	Padrão analítico	1000	Sólido	2720.00
Enalapril	Maleato de enalapril - Genérico/ Teuto	10	30	300	1.71	Padrão analítico Sigma-Aldrich	50	Sólido	218.00
Escitalopram	Oxalato de escitalopram - Genérico/ Neo Química	10	30	300	31.99	Padrão analítico	10	Sólido	228.00
Etodolaco	Etodolaco - Genérico/ EMS	400	10	4000	10.99	Padrão analítico	10	Sólido	578.00
Fexofenadina	Cloridrato de fexofenadina - Genérico/ Cimed	120	10	1200	12.35	Padrão analítico	100	Sólido	2633.00
Furosemida	Furosemida -Genérico/ Teuto	40	20	800	2.56	Padrão analítico	1000	Sólido	392.00
Galantamina	Bromidrato de galantamina - Genérico/ Prati Donaduzzi	8	30	240	162.62	Padrão analítico	50	Sólido	228.00
Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida - Genérico/ Medley	25	30	750	1.05	Padrão analítico	5000	Sólido	228.00
Ibuprofeno	Ibuprofeno -Genérico/ Neo Química	400	10	4000	7.99	Padrão analítico Sigma-Aldrich	1000	Sólido	417.00
Isometepteno	Neosaldina	30	30	750	19.99				
Lamotrigina	Lamotrigina - Genérico/ Eurofarma	25	30	750	22.79	≥ 98% (HPLC) Sigma-Aldrich	10	Sólido	602.00
Mesalazina	Mesalazina - Genérico/ Legrand	800	30	24000	27.89	Padrão analítico	100	Sólido	228.00
Metformina	Cloridrato de metformina - Genérico/ Merck	500	30	15000	2.50	Padrão farmaceutico secundário	500	Sólido	482.00

Compostos detectados	Medicamento comercial/ Laboratório	Quantidade do princípio ativo por comprimido (mg)	Quantidade de comprimidos por embalagem	Quantidade total do princípio ativo (mg)	Valor da embalagem (R\$)	Padrão analítico	Quantidade (mg)	Disposição	Valor (R\$)
Metronidazol	Metronidazol - Genérico/ Teuto	400	24	9600	15.21	Padrão analítico Sigma-Aldrich	250	Sólido	383.00
Naproxeno	Naproxeno sódico - Genérico/ Neo Química	550	10	5500	4.95	Padrão analítico Sigma-Aldrich	250	Sólido	657.00
Nimesulida	Nimesulida - Genérico/ Eurofarma	100	12	1200	5.99	Padrão analítico Sigma-Aldrich	1000	Sólido	216.00
Nitazoxanida	Nitazoxanida - Genérico/ Althaia	500	6	3000	22.45				
Nitrofurantoina	Nitrofurantoina - Genérico/ Teuto	100	28	2800	7.13	Padrão analítico Sigma-Aldrich	250	Sólido	367.00
Noretisterona	Estradiol + Acetato de Noretisterona - Genérico/ Germed Pharma	1	28	28	18.75	Padrão farmaceutico secundário	1000	Sólido	1166.00
Omeprazol	Omeprazol - Genérico/ Germed Pharma	40	7	280	28.90	Padrão analítico Sigma-Aldrich	50	Sólido	246.00
Pantoprazol	Pantoprazol - Genérico/ Medley	40	28	1120	20.00	≥98% (HPLC) Sigma-Aldrich	10	Sólido	612.00
Piridoxina	Cianocobalamina + Cloridrato de Piridoxina + Cloridrato de Tiamina + Diclofenaco Sódico - Alginac	50	15	750	17.95	Padrão analítico	1000	Sólido	136.00
Propranolol	Cloridrato de propranolol - Genérico/ Teuto	80	30	2400	2.36	Padrã analítico	100	Sólido	1033.00
Pseudoefedrina	Loratadina + Sulfato de pseudoefedrina - Genérico/ Biosintética	12	60	720	16.35	Padrão analítico	5000	Sólido	3182.00
Quetiapina	Hemifumarato de Quetiapina - Genérico/ Biosintética	25	15	375	19.99	Padrão analítico	10	Sólido	228.00

Compostos detectados	Medicamento comercial/ Laboratório	Quantidade do princípio ativo por comprimido (mg)	Quantidade de comprimidos por embalagem	Quantidade total do princípio ativo (mg)	Valor da embalagem (R\$)	Padrão analítico	Quantidade (mg)	Disposição	Valor (R\$)
Rosuvastatina	Rosuvastatina cálcica - Genérico/ Biosintética	5	30	150	15.31	Padrão analítico	10	Sólido	319.20
Sotalol	Cloridrato de sotalol - Genérico/ Biosintética	120	30	3600	21.15	Padrão analítico	50	Sólido	228.00
Tibolona	Tibolona - Genérico/ Germed Pharma	2.5	30	75	18.61	Padrão de referência	100	Sólido	1240.00
Topiramato	Topiramato - Genérico/ Eurofarma	50	60	3000	48.88	Padrão analítico	100	Sólido	380.00
Venlafaxina	Cloridrato de venlafaxina - Genérico/ Eurofarma	75	30	2250	39.86	Padrão analítico	60	Sólido	228.00
Valor total (R\$)					821.34				31262.20

Fonte. A autora.