

POLI
TÉCNICO
GUARDA



FÁRMACOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E DROGAS DE ABUSO EM ÁGUAS RESIDUAIS URBANAS

André RTS Araújo

Instituto Politécnico da Guarda

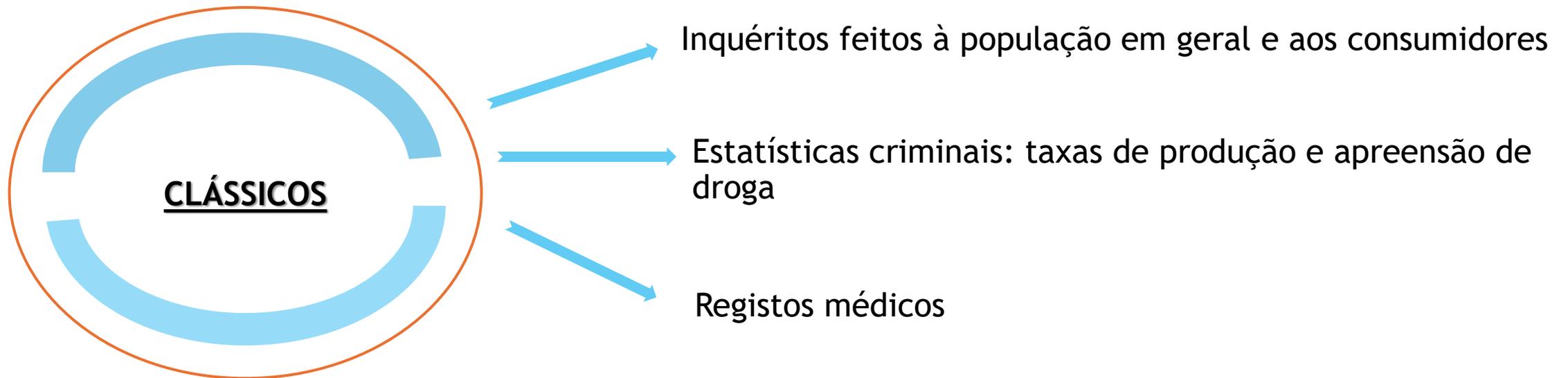
Centro Académico Clínico das Beiras (CACB) - Missão de Problemas Relacionados com Toxicofílias, Ubimedical, Covilhã



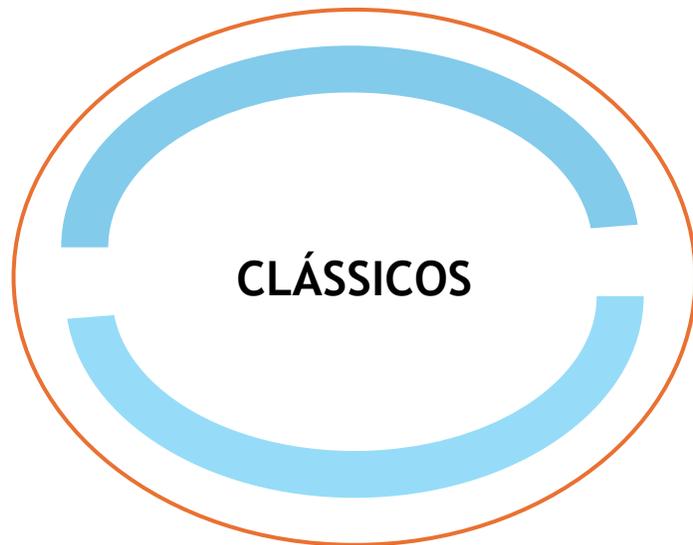
andrearaujo@ipg.pt

21 de junho de 2024

Metodologias disponíveis para avaliar padrões de consumo



Metodologias disponíveis para avaliar padrões de consumo



- **Viés de prevaricação na resposta**

- ✓ Indivíduos inquiridos

- **Viés de seleção**

- ✓ Indivíduos inquiridos

- **Viés de informação**

- ✓ Novas substâncias

Conduzem a incertezas e imprecisões quando usados isoladamente

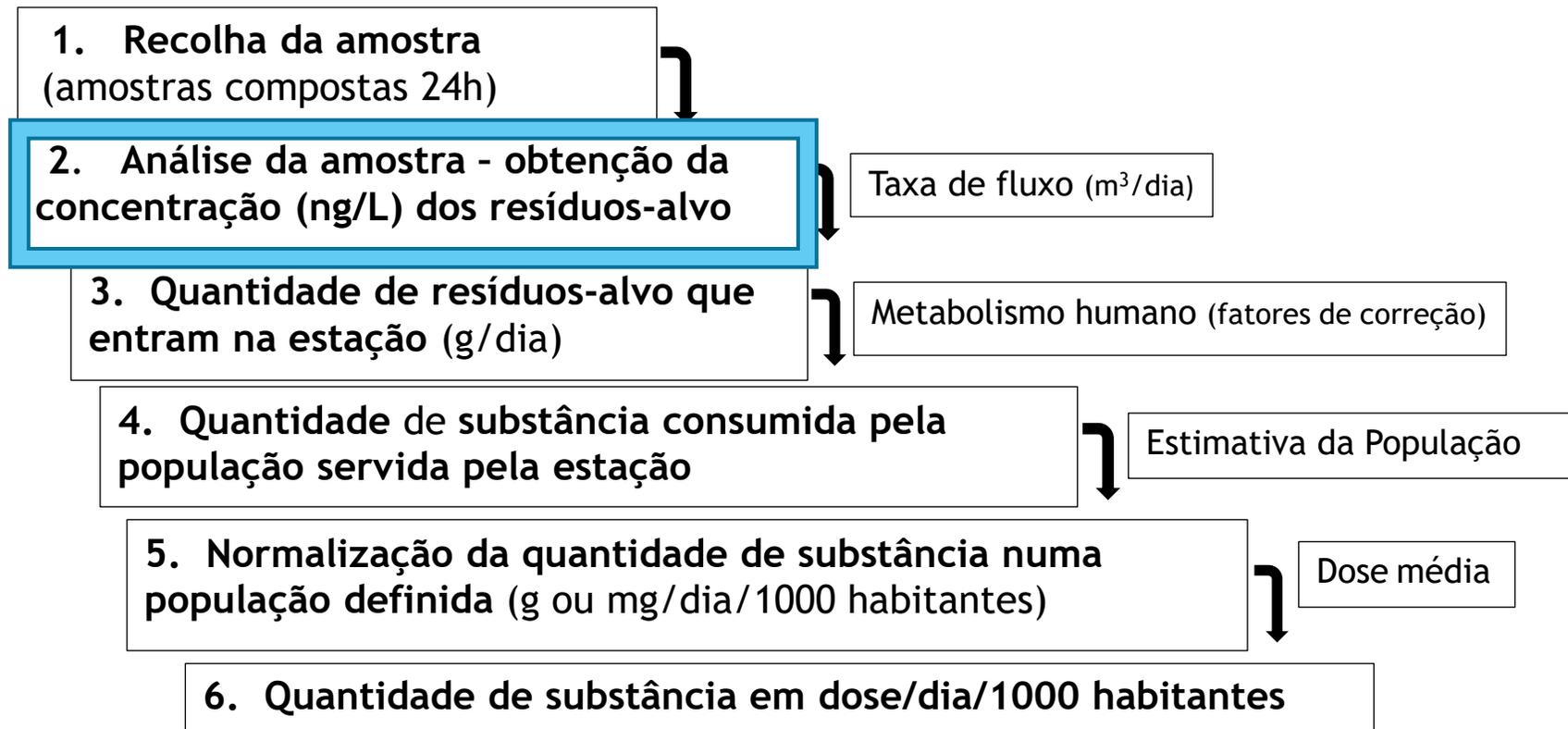
Metodologias disponíveis para avaliar padrões de consumo



- Substâncias consumidas podem ser quantificadas consoante o seu escoamento para as redes de esgotos municipais, sob a forma inalterada ou metabolizada
- Imagem real do consumo de substâncias e tendências de consumo
- Obtenção de informação do consumo de uma população (p.ex. localidade, sazonalidade)

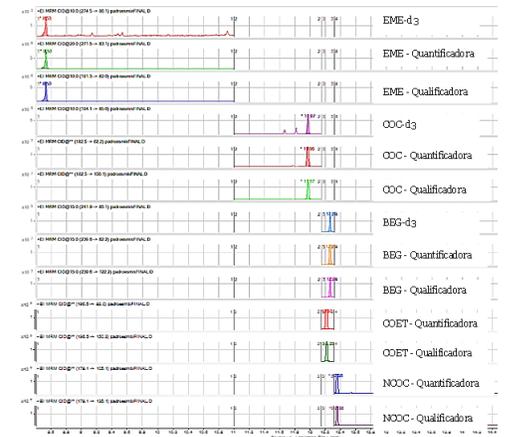
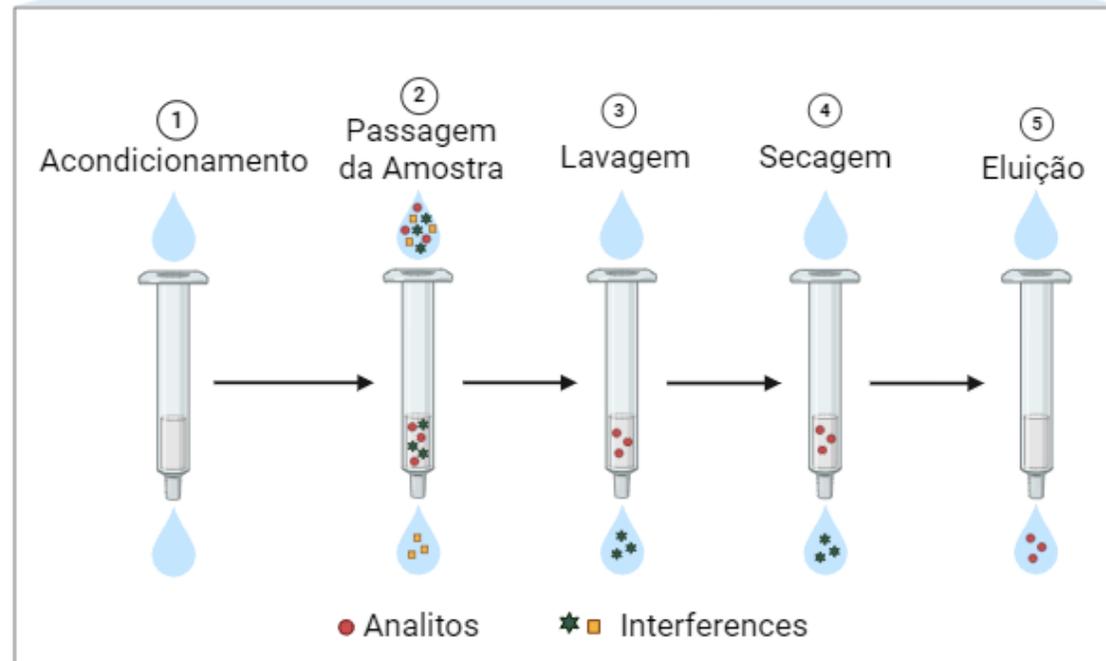
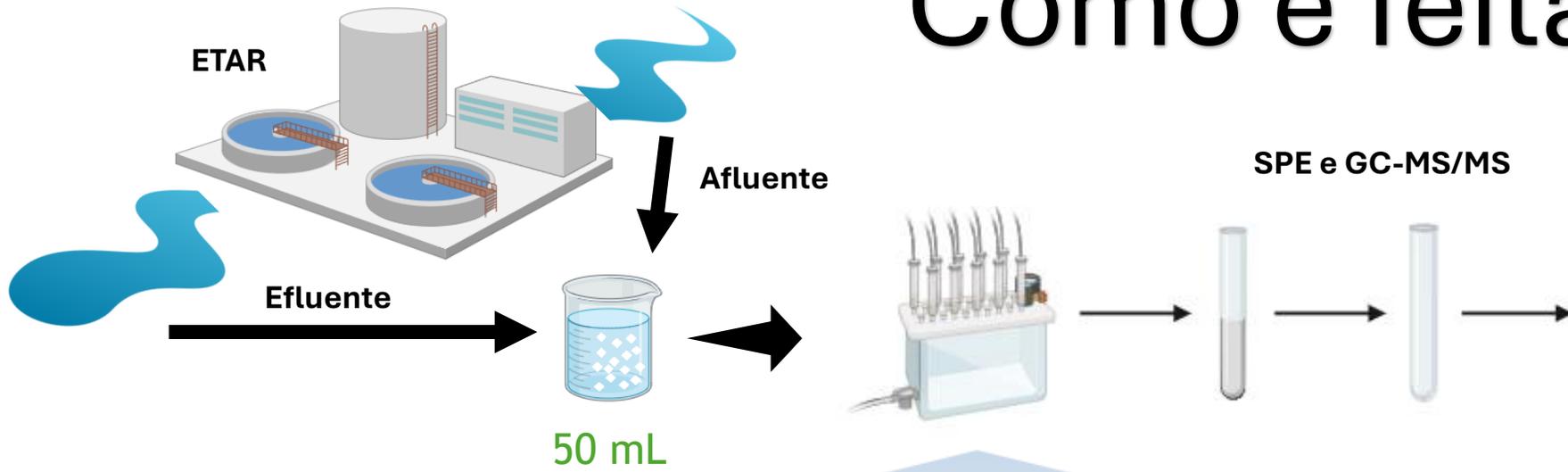
Método da análise das águas residuais urbanas

ETAPAS



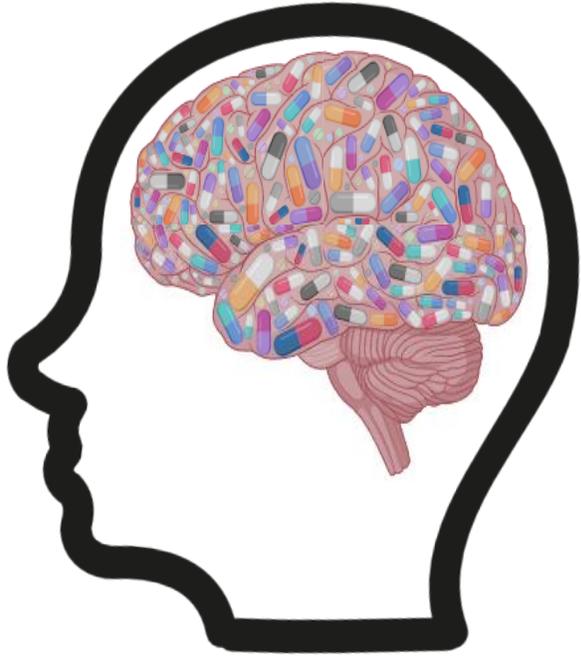
Esquema das principais etapas do método de análise de águas residuais e informações necessárias a cada etapa.

Como é feita a análise?



Análise cromatográfica

Analitos



PSICOFÁRMACOS

**ANTIPSICÓTICOS
ANTIDEPRESIVOS**



DROGAS DE ABUSO

COCAÍNA

Antipsicóticos



Não existem estudos em águas residuais

Antidepressivos



Consumo de antidepressivos em Portugal continua a aumentar

Portugal é um dos países da Europa com maior prevalência do número de doenças psiquiátricas. No primeiro semestre do ano os portugueses compraram perto de 10,9 milhões de embalagens de ansiolíticos, sedativos e antidepressivos.

<https://ordemdosmedicos.pt/consumo-de-antidepressivos-em-portugal-continua-a-aumentar/>)

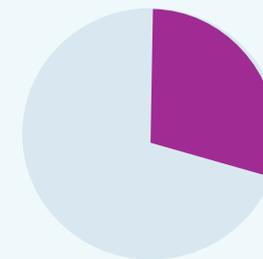
Cocaína



Segunda droga mais consumida na UE

Adultos (15-64)

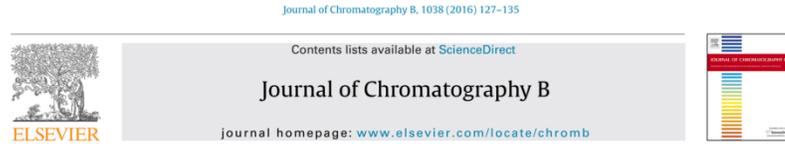
Consumo ao longo da vida



83,4 M

29% UE

Trabalhos desenvolvidos



Determination of antipsychotic drugs in hospital and wastewater treatment plant samples by gas chromatography/tandem mass spectrometry[☆]

F. Logarinho^{a,1}, T. Rosado^{a,b,1}, C. Lourenço^c, M. Barroso^d, A.R.T.S. Araujo^{c,e}, E. Gallardo^{a,b,*}

^a Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã, Portugal

^b Laboratório de Farmaco-Toxicologia—UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

^c Instituto Politécnico da Guarda (IPG), Escola Superior de Saúde, Guarda, Portugal

^d Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto de Medicina Legal e Ciências Forenses-Delegação do Sul, Rua Manuel Bento de Sousa, Lisboa, Portugal

^e Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior do IPG (UDI/IPG), Guarda, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:
Received 29 May 2016
Received in revised form 12 October 2016
Accepted 23 October 2016
Available online 24 October 2016

Keywords:
Antipsychotics
Solid phase extraction
Gas chromatography–tandem mass spectrometry
Wastewaters samples

ABSTRACT

The development and performance evaluation of a method for the simultaneous determination of six antipsychotic drugs in hospital effluents and wastewater treatment plants (WWTP) samples are herein presented. The method involves an off-line mixed mode (reversed-phase and strong cation exchange) solid phase extraction (SPE) with gas chromatography (GC) coupled to tandem mass spectrometry (MS/MS). The present methodology was validated following internationally accepted criteria, and the studied parameters included selectivity, linearity, limits of detection (LOD) and quantitation (LLOQ), instrumental limits, precision and accuracy, stability and recovery. The procedure was linear for concentrations ranging from 0.1 to 10 µg/L (0.02 to 2 µg/L for haloperidol), with determination coefficients higher than 0.99 for all analytes. Intra- and inter-day precision was lower than 15% for all analytes at the studied concentrations, while accuracy remained between a ±15% interval. Recoveries ranged from 31% to 83%. Low LODs were achieved, between 2 and 10 ng/L, allowing a reliable identification of all analytes at trace levels, using only 50 mL as sample volume. All studied parameters complied with the defined criteria and the method was successfully applied to gather preliminary results of the determination of antipsychotics on hospital effluents and on influent and effluent of WWTPs, opening perspectives for the study of their fate in the aquatic environment.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Pharmaceuticals are considered a class of new, so called “emerging” contaminants that have raised great concern in the last years [1]. They are continuously being released in the environment mainly due to insufficient removal in wastewater treatment plants (WWTPs) (70–80%), whereas the remaining 20–30% is due to other sources of pollution, such as livestock and industrial wastes, hospital effluents and disposal of unused or expired pharmaceuticals [2].

As a result, the amount of pharmaceuticals and their bioactive metabolites being introduced into the environment is increasingly high, which leads to harmful consequences due to their recognized (eco)toxicity, as well as unpredictable environmental impact. Nowadays, a large diversity of pharmaceuticals has been found in the environment, including classes such as anti-inflammatory drugs, analgesics, antibiotics, antiepileptics, β-blockers, lipid regulators, antidepressants, anxiolytics, sedatives, contraceptives, etc. [3].

Regarding the psychiatric drugs, anxiolytics, sedatives, hypnotics and antidepressant groups have been determined in wastewaters and aqueous environmental matrices [4]. Surprisingly, the antipsychotics (APs) group has not received practically any research attention. Furthermore, in a recent study of psychiatric drugs use in Portugal, it was verified an increase of the consumption of these drugs in the period 2000–2012, and particularly expres-

[☆] Selected paper from the XVI Latin-American Congress on Chromatography (XVICALCRO) and the 9th National Meeting on Chromatography (9ENC), 5th–9th January 2016, Lisbon, Portugal.

* Corresponding author at: Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Av. Infante D. Henrique, 6201-556, Covilhã, Portugal.
E-mail address: egallardo@fcsaude.ubi.pt (E. Gallardo).

¹ These authors contributed equally to this paper.

Method Validation PYS18 | FPYS18



VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF ANTIDEPRESSANTS IN WASTEWATER USING SPE AND GC-MS/MS

Gonçalo Catarro^{1,2}; Sofia Soares^{1,2}; Tiago Rosado^{1,2,3}; André RTS Araujo^{3,4,5}; Mário Barroso⁶; Eugenia Gallardo^{1,2,3}

¹ Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã, Portugal; ² Laboratório de Farmaco-Toxicologia-UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; ³ Centro Académico Clínico das Beiras (CACB) – Grupo de Problemas Relacionados com Toxicofílias, Covilhã, Portugal; ⁴ CPIRN-IPG, Center for Potential and Innovation of Natural Resources, Instituto Politécnico da Guarda, Guarda, Portugal; ⁵ LAQV, REQUIMTE, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal; ⁶ Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses - Delegação do Sul, Lisboa, Portugal
goncalo.catarro@hotmail.com

In recent years, due to the COVID-19 pandemic, there has been a notable increase in psychiatric disorder cases. This surge is evident in the elevated consumption of antidepressants, posing potential threats to public health and ecosystems. Concurrently, a rise in population negligence exacerbates the presence of these medications in wastewater. Detected in both metabolite and parent drug forms, the latter is of greater concern, indicating improper disposal and inefficiencies in wastewater treatment plants. Our study aimed to develop an effective method for detecting these drugs from the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors' (SNRIs) classes (fluoxetine, citalopram, sertraline, paroxetine, and venlafaxine), using solid-phase extraction (SPE) and gas chromatography coupled with tandem mass spectrometry (GC-MS/MS). Following international validation guidelines, the method achieved a linearity of 0.049 (0.19) -25 ng/mL, with determination coefficients of 0.99, and a lower limit of quantification (LLOQ) between 0.049-0.19 ng/mL. Intra-day, inter-day, and intermediate precisions, along with accuracies, demonstrated coefficients of variation below 15% (20% for LLOQ) and accuracy ranging between 80-85%. Additionally, the procedure yielded recoveries between 9 – 75%. Notably, this method, employing SPE with Oasis PRIME MCX cartridges and GC-MS/MS, is the first of its kind for determining antidepressants in wastewaters. It serves as a viable alternative for monitoring antidepressants, particularly those from SSRIs and SNRIs classes in wastewater samples, emphasizing its environmental significance.

Determinação da cocaína e seus metabolitos usando águas residuais como matriz

Estefânia Raquel Silva Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Biotecnologia
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Professor Doutor André Ricardo Tomás dos Santos Araújo Pereira
Co-orientador: Professora Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba
Co-orientador: Doutor Mário Jorge Dinis Barroso

março de 2023

Quantificação em Amostras Reais

- Analitos estudados: haloperidol (HAL), cloropromazina (CPZ), ciamemazina (CYA), levomepromazina (LVP), clozapina (CLZ) e quetiapina (QTP)

Table 6
Concentration values of the target compounds.

Sample	Origin	Compound ^a	Concentration ($\mu\text{g/L}$) ^a
#1	Hospital effluent of internment services	CPZ	<LLOQ
		CYA	0.10 ± 0.02
		CLZ	0.50 ± 0.06
		LVP	0.10 ± 0.01
#2	Hospital effluent	LVP	<LLOQ
#3	Hospital effluent	CYA	0.10 ± 0.02
#4	Hospital effluent	CYA	0.85 ± 0.03
		CLZ	<LLOQ
		QTP	2.32 ± 0.09
#5	Hospital effluent	LVP	<LLOQ
		CLZ	<LLOQ
		QTP	<LLOQ
#6	WWTP influent	CLZ	0.15 ± 0.02
		QTP	<LLOQ
#7	WWTP effluent	CLZ	0.10 ± 0.01
#8	WWTP effluent	CLZ	<LLOQ

^a The other studied compounds are not detected in these samples.

Quantificação em Amostras Reais

- Analitos estudados: fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina e venlafaxina

Antidepressivos	Fluoxetina	Venlafaxina	Citalopram	Sertralina	Paroxetina
Concentração (ng/mL)	0,08-3,40	0,21-7,46	0,07-3,25	0,07-3,68	0,33-0,97

Quantificação em Amostras Reais

- Cocaína (COC), ecgonina metilester (EME), benzoilecgonina (BEG), cocaetileno (COET) e norcocaína (NCOC)

Droga de Abuso	COC	EME	BEG	COET	NCOC
Concentração (ng/mL)	<LLOQ	<LLOQ	3,23	<LLOQ	<LLOQ

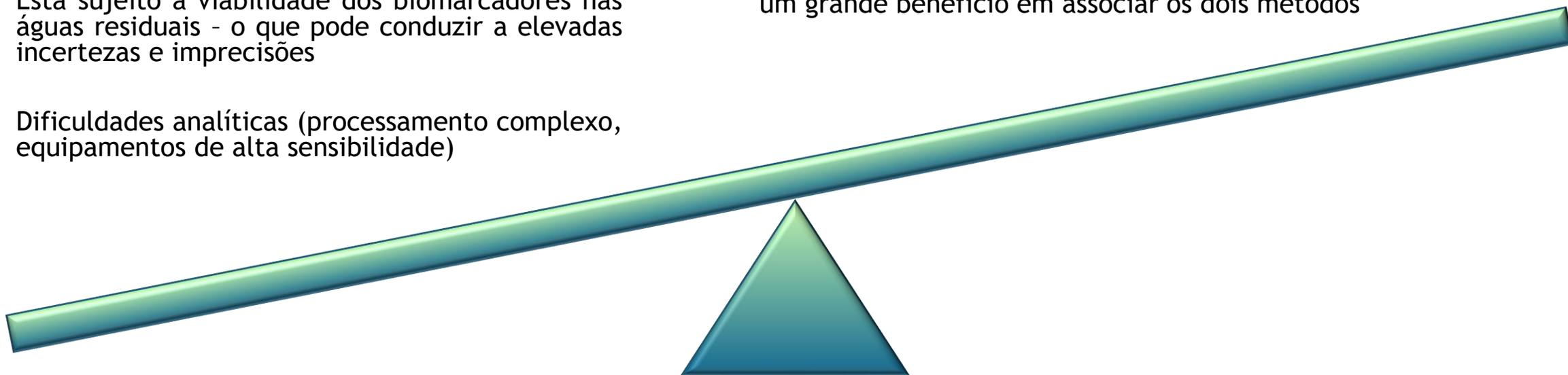
Limitações e vantagens do método

Limitações

- Não consegue fornecer informações sobre prevalência de uma determinada substância
- Não consegue determinar características do consumidor (sexo, idade ou etnia do consumidor)
- Não fornece informações quanto às vias de administração usadas
- Está sujeito à viabilidade dos biomarcadores nas águas residuais - o que pode conduzir a elevadas incertezas e imprecisões
- Dificuldades analíticas (processamento complexo, equipamentos de alta sensibilidade)

Vantagens

- Não está sujeito ao enviesamento de respostas
- Consegue identificar o verdadeiro espectro de substâncias consumidas
- Fornece informações oportunas, num curto espaço de tempo sobre as tendências, com informações independentes, de baixo custo e confiáveis
- Como os métodos clássicos providenciam informações que a análise de águas residuais não consegue disponibilizar existe um grande benefício em associar os dois métodos



Conclusões e Perspetivas Futuras



Contribuição para a deteção de fármacos e drogas de abuso em diferentes tipos de águas em Portugal (monitorização de mudanças de hábitos de consumo e o uso de novas substâncias psicoativas, Consumos em populações muito específicas tais como prisões)



Avaliação de possíveis consequências nos ecossistemas aquáticos



Avaliação do impacto na saúde pública

Agradecimentos



POLI
TÉCNICO
GUARDA



Centro de Investigação em Ciências da Saúde

CICS-UBI



CLINICAL ACADEMIC CENTER OF BEIRAS
CENTRO ACADÉMICO CLÍNICO DAS BEIRAS

FÁRMACOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E DROGAS DE ABUSO EM ÁGUAS RESIDUAIS

Gonçalo Catarro, Estefânia Alves, Frederico Logarinho, Tiago Rosado, Mário Barroso, André RTS Araújo, Eugenia Gallardo



andrearaujo@ipg.pt



egallardo@fcsaude.ubi.pt

Muito obrigado pela vossa atenção!