

DROGAS DE ABUSO EM ÁGUAS NATURAIS E RESIDUÁRIAS URBANAS: OCORRÊNCIA, DETERMINAÇÃO E APLICAÇÕES FORENSES

Rafael Silva Feitosa e Fernando Fabríz Sodré*

Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP 4478, 70910-900 Brasília – DF, Brasil

Adriano Otávio Maldaner

Instituto Nacional de Criminalística, Polícia Federal, SAIS Quadra 07 Lote 23, 70610-200 Brasília – DF, Brasil

Recebido em 4/6/12; aceito em 29/8/12; publicado na web em 6/2/13

DRUGS OF ABUSE IN WATERS AND WASTEWATERS: OCCURRENCE, ANALYTICAL DETERMINATION AND FORENSIC APPLICATIONS. Drugs of abuse are commonly used outside medical or legal settings where their production, marketing and consumption are subject to legal summons and/or intervention. Classified as emerging contaminants, these substances have been recently detected in samples of environmental concern, such as waters and wastewaters. This review presents the state-of-the-art on the methodological approaches used in sample preparation, the main techniques applied in analytical determination at trace levels, as well as the use of information related to the drug or its metabolite concentration in sewage samples to empirically estimate the consumption of drugs of abuse in a city or region.

Keywords: emerging contaminants; drugs of abuse; sewage epidemiology.

INTRODUÇÃO

Há pelo menos duas décadas, a presença de diversas substâncias orgânicas naturais e sintéticas no ambiente, dentre as quais fármacos, produtos de higiene pessoal e hormônios sexuais, têm chamado a atenção da comunidade científica e regulatória devido aos potenciais riscos que podem trazer ao ambiente e à saúde humana e/ou animal.¹ Conhecidas como contaminantes emergentes, tais substâncias não estão contempladas, de maneira explícita, em nenhuma legislação ambiental.² Contaminantes emergentes podem ser encontrados em diferentes compartimentos ambientais e, na grande maioria das vezes, sob níveis de concentração traço, ou seja, menores que uma parte por bilhão. Contudo, mesmo nestas concentrações, inúmeras evidências mostram que substâncias classificadas como emergentes podem efetivamente impactar ecossistemas, causando efeitos que vão desde a bioconcentração até a interferência no sistema endócrino de organismos vivos.³

Nos últimos anos, pesquisas colocaram em evidência um novo grupo de contaminantes emergentes constituído por drogas de abuso e substâncias psicotrópicas, cuja produção, comercialização e consumo são proibidos ou, em alguns países, objeto de controle.⁴⁻⁸ Parte dessas substâncias, inalteradas ou sob a forma de metabólitos, é excretada através da urina e das fezes alcançando, invariavelmente, diferentes compartimentos ambientais.

Apesar das drogas de abuso apresentarem, comprovadamente, efeitos psicotrópicos e, muitas vezes, tóxicos frente aos seres humanos, ainda não existem estudos ecotoxicológicos a respeito dessas substâncias.⁶⁻⁸ Entretanto, suspeita-se que possam provocar efeitos deletérios sobre ecossistemas contaminados, tal qual tem sido observado em estudos ecotoxicológicos envolvendo drogas lícitas, como produtos farmacêuticos e/ou mistura de fármacos.⁹ Outro motivo de preocupação reside no fato destas substâncias terem se tornado contaminantes pseudopersistentes, definição esta que surge em função de sua grande produção e consumo perene.⁸

Segundo o *World Drug Report*,¹⁰ publicado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, a quantidade de usuários de

drogas de abuso tem aumentado desde a década de 1990. Foi estimado que o número de pessoas que consumiram drogas de uso controlado ou proibido pelo menos uma vez, entre 2009 e 2010, possa chegar a 272 milhões, o que corresponde a 6,1% da população mundial com idade entre 15 e 64 anos.¹⁰ Ainda, de acordo com o mesmo relatório, os usuários de *cannabis* – termo genérico referente aos vários produtos derivados da planta de maconha (*Cannabis sativa L.*) – compreendem o maior número de usuários. Os consumidores de anfetaminas, uma ampla classe de substâncias presentes em drogas de abuso como *ecstasy* ou em fármacos como os anorexígenos, respondem pelo segundo maior grupo de usuários de drogas, seguido dos usuários de cocaína e opioides, respectivamente.¹⁰

Esta revisão busca divulgar, em âmbito nacional, informações sobre a ocorrência de drogas de abuso em águas naturais e residuárias. Também será apresentado o estado da arte sobre as abordagens metodológicas empregadas para o preparo de amostras de diferentes procedências, bem como as principais técnicas utilizadas para a determinação dessas substâncias, buscando tornar evidente a importância dos estudos recentes voltados à investigação desta classe de contaminantes emergentes ainda pouco estudada.

CLASSIFICAÇÃO E PRODUTOS DE METABOLIZAÇÃO

No Brasil, definições legais sobre drogas de abuso estão publicadas na Portaria 344/98-SVS e suas atualizações,¹¹ que definem quais substâncias e medicamentos são proscritos e quais estão sujeitos a mecanismos de controle especial relacionados a notificações, licenças, autorizações e prescrições médicas. O termo drogas ilícitas refere-se, portanto, àquelas drogas ou substâncias usadas de forma abusiva, isto é, fora de contexto médico ou legal e que, segundo a Portaria em questão, são de uso proscrito ou proibido no Brasil. Além disso, por serem legalmente consideradas substâncias capazes de causar dependência,¹² sua produção, comercialização e consumo sob condições não previstas são tipificados como crimes, sendo os responsáveis sujeitos a processos penais cujas penas chegam a 20 anos de reclusão.

As drogas de abuso abrangem uma grande variedade de substâncias químicas. Entretanto, uma das abordagens empregadas para a classificação destas substâncias busca ordená-las em quatro grupos

*e-mail: ffsodre@unb.br

distintos. Segundo o Relatório Anual do Observatório Europeu das Drogas e da Toxicodpendência¹³ (*European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction*), as drogas de abuso podem ser divididas em canabinoides, estimulantes anfetamínicos e outras substâncias alucinógenas, cocaínicos e opioides.

A Figura 1 apresenta a estrutura química das substâncias químicas derivadas das drogas de abuso mais investigadas em estudos ambientais, assim como de alguns metabólitos gerados a partir do consumo de tais substâncias.

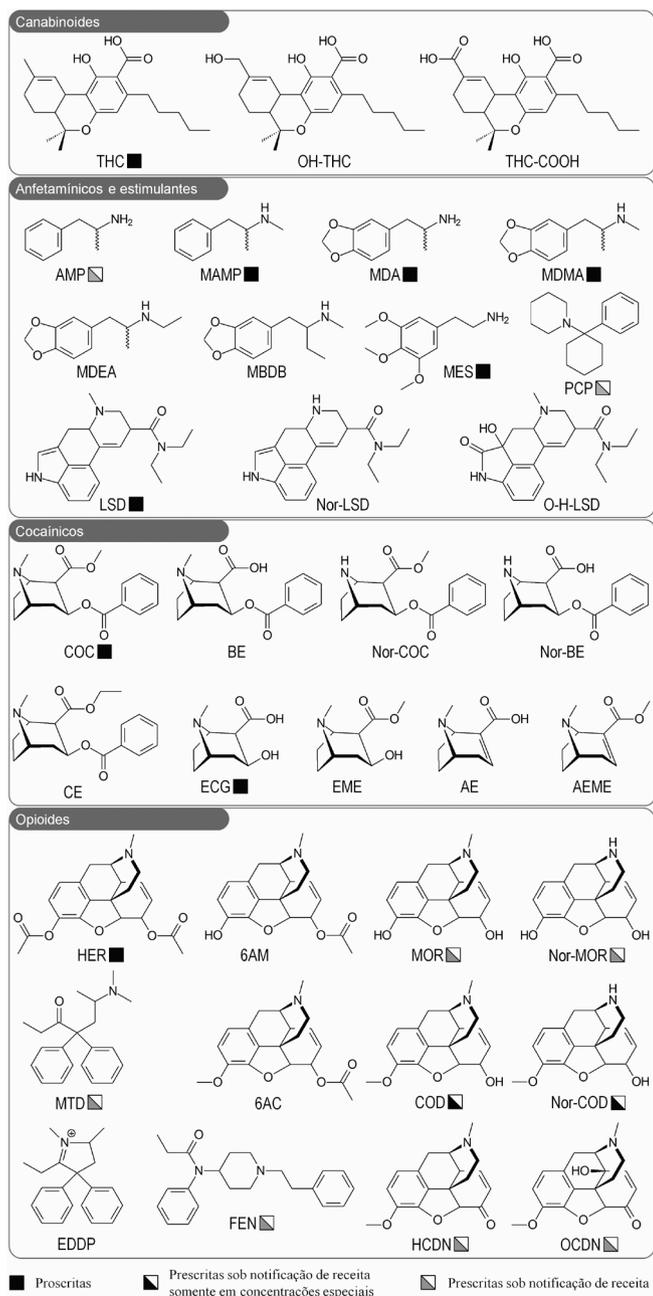


Figura 1. Estruturas químicas das principais drogas de abuso e de seus metabólitos investigados em águas naturais e residuárias urbanas e mecanismos de controle segundo Portaria 344/98-SVS

Canabinoides

Este grupo compreende os produtos obtidos a partir da planta de maconha ou *cannabis*. Segundo o Glossário de Álcool e Drogas,¹⁴ existem, pelo menos, 60 tipos de canabinoides conhecidos, sendo

a maioria biologicamente ativa. O delta-9-tetra-hidrocanabinol, mais conhecido como tetra-hidrocanabinol (THC), é o principal componente ativo desse grupo. Depois de metabolizado, o THC é principalmente excretado pela urina como 11-nor-9-carboxi-delta-9-tetra-hidrocanabinol (carbóxi-THC ou THC-COOH).¹⁵ Outro metabólito frequentemente estudado é o 11-hidroxi-delta-9-tetra-hidrocanabinol (OH-THC) em função de ser considerado mais ativo que o THC-COOH.

Cocaínicos

A cocaína é o principal representante deste grupo. Pertencente à classe dos alcaloides tropânicos, a cocaína (COC) é obtida majoritariamente a partir das folhas de coca (*Erythroxylum coca*) ou, mais raramente, sintetizada a partir da ecgonina (ECG) e derivados.¹⁴ Em seres humanos apenas uma pequena fração da COC consumida é excretada na urina e nas fezes sem ser metabolizada.^{13,16} A maior parcela é excretada sob a forma de metabólitos, sendo o principal deles a benzoilecgonina (BE).⁵ Outros metabólitos incluem o metil-éster da ecgonina (EME) e o cocaetilenol (CE), substância esta formada no fígado a partir da metabolização da COC quando consumida juntamente com bebidas alcoólicas. As formas de administração da COC são diversas, como inalação, uso intravenoso ou ingestão. Além destas, a COC também pode ser fumada, como quando consumida sob a forma de apresentação conhecida como *crack*. Neste caso, em função dos processos de vaporização da droga sob temperaturas elevadas, outros metabólitos também são excretados, tais como a anidroecgonina (AE) e o metil-éster da anidroecgonina (AEME). Outros metabólitos relevantes da COC são a norcocaína (Nor-COC) e a norbenzoilecgonina (Nor-BE).

Opioides

Os opioides incluem drogas que atuam em receptores celulares neuronais e específicos denominados receptores opioides. Dentro deste grupo, os opiáceos incluem as substâncias naturais derivadas do ópio – um extrato vegetal obtido a partir das flores da papoula (*Papaver somniferum*) e cujo principal alcaloide presente é a morfina.¹⁰

Alguns opioides possuem grande aplicabilidade em medicina dada a capacidade de aliviar dores de diversas naturezas. Porém, o consumo dessas substâncias como drogas de abuso tem sido relatado desde a década de 1970.¹³ Os opioides mais frequentemente estudados no ambiente são morfina (MOR), normorfina (Nor-MOR), codeína (COD), norcodeína (Nor-COD), hidrocodona (HCDN), oxicodeína (OCDN), metadona (MTD) e fentanila (FEN). Todas estas substâncias têm seu uso controlado no Brasil.¹¹ A heroína (HER), ou diacetilmorfina, é o único opioide proscrito no Brasil. Quando ingeridas ou administradas, algumas substâncias deste grupo geram uma série de metabólitos que também são analitos de interesse ambiental. Neste sentido, muitos estudos buscam investigar a ocorrência da 6-acetilmorfina (6AM) e da 6-acetilcodeína (6AC), metabólitos da heroína e da codeína, respectivamente, além da presença do 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP), principal metabólito da MTD, uma droga opioide muito utilizada no tratamento de dependentes de heroína.

Estimulantes anfetamínicos e outras substâncias alucinógenas

Os estimulantes anfetamínicos, *Amphetamine-Type Stimulants* (ATS), compreendem substâncias sintéticas da família alfa-metilfenil-aminas que inclui a própria anfetamina (AMP), a metanfetamina (MAMP) e derivados do grupo do *ecstasy*, representados pelas

substâncias 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), metilbenzodioxilbutanamina (MBDB), entre outras.¹⁰ Ainda, dentre as substâncias sintéticas alucinógenas frequentemente estudadas deste grupo estão a fenciclidina (PCP) e a dietilamida do ácido lisérgico ou, como é popularmente conhecida, LSD. Todas as substâncias deste amplo grupo agem no sistema nervoso central e, diferentemente da COC, do THC e dos opioides, são excretadas inalteradas, ou seja, tais como foram consumidas.¹⁵ Exceção é feita em estudos envolvendo o LSD, nos quais é também investigada a ocorrência de dois metabólitos gerados a partir do consumo da droga, ou seja, o Nor-LSD e o 2-oxo-3-hidroxi-LSD (O-H-LSD).¹⁷⁻¹⁹ A mescalina (MES), um dos poucos alucinógenos naturais deste grupo, também vem sendo recentemente estudada.¹⁹

PROPRIEDADES DE INTERESSE AMBIENTAL

Propriedades como solubilidade em água, coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), pressão de vapor, entre outras,²⁰ podem ser empregadas para prever aspectos relacionados ao transporte, persistência e destino de substâncias químicas no ambiente. Informações deste tipo sobre drogas de abuso ainda são escassas, principalmente no que tange às propriedades relevantes à compreensão dos riscos associados à exposição ambiental de humanos e outros seres vivos a estas substâncias.⁶⁻⁸ A Tabela 1 apresenta alguns destes parâmetros para drogas de abuso e seus metabólitos.

Tabela 1. Número CAS e propriedades físico-químicas de algumas drogas de abuso e seus metabólitos

| Substância | Número CAS | pK_a | Pressão de vapor (mmHg, 25 °C) | $\log K_{ow}$ |
|--|------------|---|--------------------------------|---------------|
| Canabinoides | | | | |
| THC | 1972-08-3 | 10,6 | $1,18 \times 10^{-6}$ | 7,68 |
| THC-COOH | 56354-06-4 | 3,0 | n.d. | 6,14 |
| Cocaínicos | | | | |
| COC | 50-36-2 | 8,6 | $1,91 \times 10^{-7}$ | 3,08 |
| BE | 519-09-5 | 3,2 (pK_{a1}); 10,1 (pK_{a2}) | n.d. | 2,72 |
| EME | 7143-09-1 | 9,3 (pK_{a1}); 14,2 (pK_{a2}) | n.d. | -0,23 |
| Opioides | | | | |
| HER | 561-27-3 | 7,6 | $7,58 \times 10^{-10}$ | 1,52 |
| MOR | 57-27-2 | 7,9-9,4 | n.d. | 0,76 |
| 6AM | 2784-73-8 | 8,19 (pK_{a1}); 9,55 (pK_{a2}) | n.d. | 0,42 |
| COD | 76-57-3 | 8,2 | n.d. | 1,20 |
| MTD | 76-99-3 | 9,2 | n.d. | 1,49 |
| Estimulantes anfetamínicos e outras substâncias alucinógenas | | | | |
| AMP | 300-62-9 | 10,1 | 0,307 | 1,81 |
| MAMP | 537-46-2 | 9,9 | 0,147 | 2,07 |
| MDA | 4764-17-4 | 10,0 | n.d. | 1,59 |
| MDMA | 42542-10-9 | 10,4 | 0,003 | 1,81 |
| LSD | 82-58-6 | 7,8 | $9,00 \times 10^{-10}$ | 2,71 |

Em estudos ambientais, a distribuição de uma substância química em equilíbrio entre a água e o octanol (K_{ow}) relaciona-se com o grau de hidrofobicidade da substância.²¹ Valores elevados de $\log K_{ow}$ indicam tendência do composto em acumular-se em meios hidrofóbicos, como solos, sedimentos, material particulado e biota. Por essa razão, este parâmetro é frequentemente utilizado para estimar o fator

de bioconcentração (FBC) de substâncias químicas,^{21,22} prevendo o acúmulo de uma dada substância no tecido adiposo de peixes quando o mecanismo de difusão é a única via de exposição. Em geral, substâncias que apresentam valores de $\log K_{ow}$ superiores a 7 são capazes de interagir com a matéria orgânica de sedimentos, o que torna “improvável que adquiram mobilidade suficiente para introduzir-se nos tecidos vivos”.²¹ É possível observar, na Tabela 1, que os canabinoides podem ser considerados, sob esta ótica, hidrofóbicos ao ponto de se acumularem na matéria orgânica e/ou exibirem algum grau de bioconcentração em sistemas biológicos. Entretanto, convém mencionar que mecanismos específicos de absorção e metabolização destas substâncias pela biota, ainda pouco estudados, irão definir o verdadeiro efeito de drogas de abuso no ambiente.

A constante de dissociação ácida (pK_a) indica o caráter ácido ou básico da substância em meio aquoso, ou mais especificamente, se a mesma está dissociada ou não. Nota-se, com base nos valores da Tabela 1, que BE e THC-COOH exibem caráter ácido. Assim, considerando que o pH de águas naturais e residuárias geralmente está entre 4 e 9,²³ é possível prever se tais substâncias se encontram majoritariamente sob suas formas protonadas ou desprotonadas em ambientes aquáticos.

A volatilidade de uma substância também é importante na compreensão do seu comportamento no ambiente. No entanto, a volatilização de substâncias químicas da superfície da água para a atmosfera é mais bem avaliada a partir das constantes da Lei de Henry (K_H). Em geral, valores de K_H podem ser estimados pela razão entre a pressão de vapor da substância e sua solubilidade.²⁴

Domènech e colaboradores²⁵ propuseram um modelo de fugacidade com base em diversos parâmetros, entre eles K_H e pK_a , para prever o comportamento e distribuição de COC e BE entre compartimentos ambientais como ar, água, solo, sedimentos e material suspenso. Este tipo de ferramenta já tem sido empregado como suporte no desenvolvimento de sistemas regulatórios e de controle de produtos químicos por órgãos de regulação como a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S.EPA).

Em alguns casos, uma mesma droga de abuso pode ser encontrada sob diferentes formas de apresentação a depender da maneira como é consumida. O exemplo mais representativo é o da COC que pode ser fumada na forma de pasta base ou *crack*, ou ser inalada na forma de cloridrato de cocaína. A COC, sob a primeira forma de administração, é considerada neutra e insolúvel em água, enquanto que o sal de cloridrato possui elevada solubilidade em meio aquoso.

FONTES E DISTRIBUIÇÃO NO AMBIENTE

A presença de drogas de abuso no ambiente tem sido confirmada desde o final do século XX, quando Hannigan e colaboradores²⁶ verificaram a existência de COC em níveis mensuráveis no ar de Los Angeles (EUA). Porém, somente no início deste século, estudos sobre a ocorrência destas drogas no ambiente, principalmente em águas naturais e residuárias urbanas, tornaram-se frequentes.

Inúmeras atividades contribuem para o aporte de substâncias químicas no ambiente. Entretanto, o descarte de esgoto bruto e de efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETE) são consideradas fontes majoritárias de aporte de inúmeros contaminantes emergentes para sistemas aquáticos,²⁷ incluindo as drogas de abuso. A Figura 2 mostra as principais vias de transporte de drogas de abuso, assim como de seus metabólitos, para o ambiente.

A rota 1 representa o enriquecimento do esgoto bruto com drogas de abuso a partir da excreção fecal e/ou urinária de usuários, além da contribuição do descarte intencional e/ou acidental de drogas em sistemas de captação de esgotos. Os serviços de esgotamento sanitário são representados pelas rotas 2 e 3, sendo que a primeira corresponde

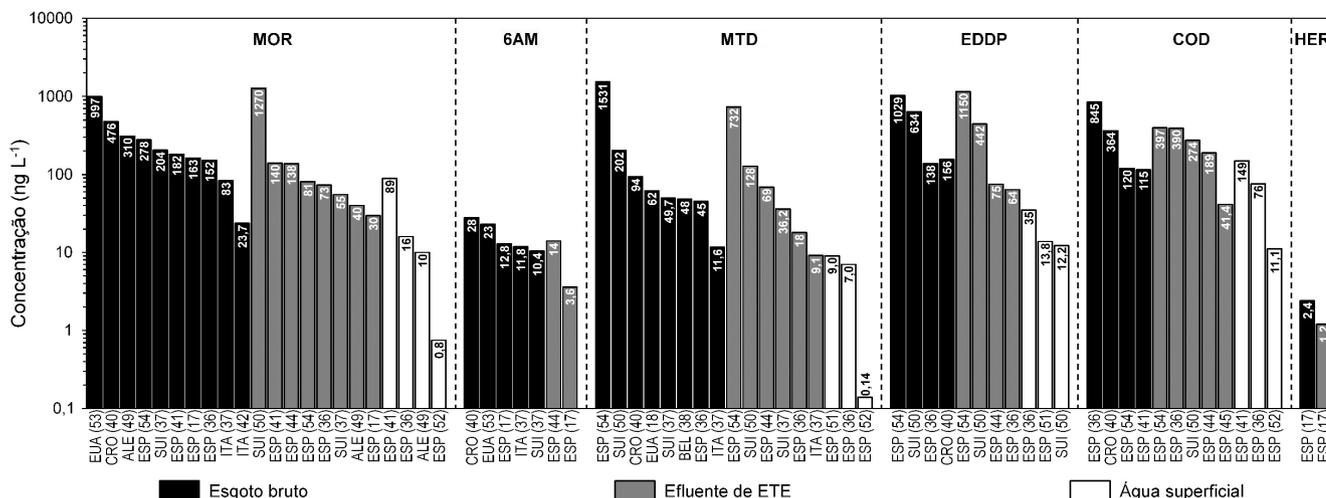


Figura 5. Concentração máxima de heroína (HER), codeína (COD), morfina (MOR), metadona (MTD) e dos metabólitos EDDP e 6-acetilmorfina em amostras de esgoto bruto (em preto), esgoto tratado (em cinza) e águas superficiais (em branco) obtidas em diferentes trabalhos. Valores individuais são mostrados no topo de cada coluna e as respectivas referências são indicadas entre parênteses ao lado do país onde o estudo foi realizado

publicações, enquanto que as drogas HCDN e OCDN, derivadas da COD e da tebaína, já foram incluídas como substâncias-alvo em 7 e 9% dos trabalhos publicados sobre o tema, respectivamente. Outras substâncias do grupo dos opioides têm sido incluídas de maneira intermitente em investigações ambientais, tais como Nor-COD, Nor-MOR, 6AC, morfina-glucuronídeo, fentanil, buprenorfina, tramadol e propoxifeno.

De maneira geral, as substâncias do grupo dos canabinoides têm sido as menos estudadas em matrizes de águas naturais e residuárias. A Figura 6 mostra os níveis de concentração máximos de THC, THC-COOH e OH-THC observados em estudos ambientais. Considerando-se que o THC é prontamente metabolizado após administração, a maior parte dos estudos voltados à ocorrência de drogas de abuso em águas, ou seja, cerca de 30%, busca investigar o THC-COOH. Em seguida, aparecem o próprio THC (16%) e o OH-THC (10%). Outras substâncias deste grupo eventualmente investigadas são o canabinol e o canabidiol.

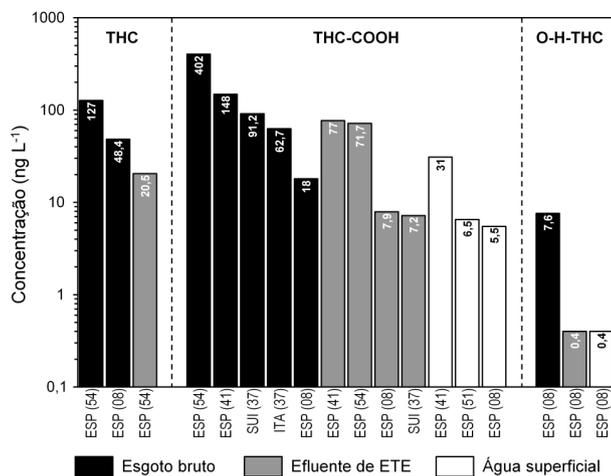


Figura 6. Concentração máxima de tetra-hidrocanabinol (THC) e de seus metabólitos THC-COOH e OH-THC em amostras de esgoto bruto (em preto), esgoto tratado (em cinza) e águas superficiais (em branco) obtidas em diferentes trabalhos. Valores individuais são mostrados no topo de cada coluna e as respectivas referências são indicadas entre parênteses ao lado do país onde o estudo foi realizado

OCCORRÊNCIA EM OUTRAS MATRIZES

A ocorrência de drogas de abuso também tem sido confirmada no material particulado atmosférico,^{26,55-57} no material particulado de águas residuárias,^{19,33} em amostras de lodo de esgoto e sedimentos de ETE,⁵⁸⁻⁶⁰ em águas subterrâneas⁶¹ e na água para consumo humano.⁶²

Cecinato e Balducci⁵⁵ encontraram concentrações de COC entre 10 e 98 pg m⁻³ em amostras atmosféricas de Roma e Taranto (Itália). Viana e colaboradores⁵⁶ determinaram a presença de COC, BE, CE, cinco anfetamínicos, três opioides e três canabinoides no material particulado atmosférico de três cidades da Espanha. A média diária dos analitos nas partículas do ar ficou entre 11 e 336 pg m⁻³ para COC, entre 23 e 34 pg m⁻³ para os canabinoides e entre 5 e 90 pg m⁻³ para HER.

O primeiro estudo sobre a ocorrência de drogas de abuso em águas subterrâneas foi realizado na cidade de Barcelona (Espanha).⁶¹ Dentre 21 substâncias alvo, 5 foram encontradas em mais de 30% das amostras analisadas. As concentrações mais elevadas foram determinadas para MTD (68,3 ng L⁻¹) e COC (60,2 ng L⁻¹).

A presença de drogas de abuso em amostras de água para consumo humano foi investigada de maneira bastante detalhada por Boleda e colaboradores.⁶² Nesse estudo, 70 amostras de 16 países europeus, do Japão e de 9 países da América Latina, incluindo o Brasil, foram investigadas. Os resultados revelaram concentrações médias abaixo de 1 ng L⁻¹ para as drogas de abuso investigadas, sendo que nas amostras provenientes na América Latina foram determinadas as maiores concentrações médias de COC e BE, ou seja, 0,6 e 4,5 ng L⁻¹, respectivamente.

ESTIMANDO O CONSUMO DE DROGAS

Christian G. Daughton, pesquisador da U.S.EPA, propôs, em 2001, que seria possível estimar o consumo de drogas de abuso por uma população a partir de algumas informações, tais como a concentração dos resíduos destas substâncias no esgoto bruto, o metabolismo da droga no organismo, o percentual de excreção de cada metabólito e/ou da droga inalterada, a vazão de entrada de esgoto nas ETE e o número de pessoas atendidas pela ETE investigada.⁶³ Caracterizada pela rapidez e objetividade na obtenção de informações sobre a quantidade de drogas de abuso consumida e tendências de consumo, esta nova abordagem, denominada pela comunidade científica como

“epidemiologia do esgoto” ou “epidemiologia forense”, tem sido apresentada como uma alternativa ao monitoramento do consumo e do tráfico de drogas e, igualmente, aos mecanismos tradicionais de identificação do perfil de usuários,^{64,65} apresentando-se como mais uma ferramenta no enfrentamento às drogas.

Uma vez no esgoto, a ocorrência da droga inalterada ou de um ou mais metabólitos pode ser determinada por meio do estabelecimento de etapas de amostragem, preservação e preparo da amostra que culminam com a extração do composto de interesse e com sua identificação e/ou quantificação por meio de técnicas avançadas de separação e detecção analítica.^{5,65-67} Estas etapas, detalhadas ao longo desta revisão, representam o maior desafio sob o ponto de vista químico na determinação de drogas de abuso em matrizes aquosas complexas como águas naturais e residuárias urbanas. A estimativa do consumo baseia-se na realização de um retrocálculo, que leva em consideração a concentração da droga ou do metabólito no esgoto, além de uma série de informações complementares. A Equação 1 mostra que a estimativa de consumo (C , em $\text{mg hab}^{-1} \text{dia}^{-1}$) pode ser obtida com base na concentração da substância alvo no esgoto (c , em mg L^{-1}), na vazão volumétrica do esgoto que aflui na ETE (Q_V , em L dia^{-1}), em um fator de correção (f) relativo à proporção da droga metabolizada e excretada após o uso e no número de habitantes (hab) atendidos pela ETE.

$$C = \frac{c \times Q_V \times f}{hab} \quad (1)$$

No primeiro trabalho a colocar em prática a epidemiologia do esgoto, em 2005, Zuccato e colaboradores⁵ determinaram a quantidade COC e BE em amostras de esgoto bruto. A quantidade de COC consumida foi estimada multiplicando a massa de BE encontrada no esgoto por um fator relativo à proporção da COC metabolizada à BE. De acordo com os autores, o consumo de COC obtido empiricamente ($0,44 \text{ mg hab}^{-1} \text{dia}^{-1}$) foi consideravelmente superior àquele relatado em dados oficiais.

Três anos depois, Huerta-Fontela e colaboradores⁶ utilizaram aproximações semelhantes às realizadas pelo grupo de Zuccato para estimar, com base em amostras de esgoto de 42 ETE da Espanha, o consumo de COC e MDMA. Os resultados apontaram um consumo médio de $3,3$ e $0,4 \text{ mg hab}^{-1} \text{dia}^{-1}$ para COC e MDMA, respectivamente, considerando-se apenas usuários na faixa etária entre 15 e 34 anos.

Em publicação recente, van Nuijs e colaboradores⁶⁸ avaliaram o consumo de COC, AMP, MDMA, MAMP, MTD e HER em Bruxelas (Bélgica) com base em resultados referentes a um ano de investigação. Diversas condições relacionadas ao cálculo da estimativa de consumo foram exploradas, dentre elas a estabilidade das substâncias no sistema de esgotamento sanitário, o número real de habitantes atendidos pelas ETE e a taxa de excreção do metabólito ou da droga inalterada. Os autores estimaram o consumo de COC, AMP, MDMA, MAMP, MTD e HER em $0,002$; $0,138$; $0,415$; $0,519$; $0,076$ e $0,013 \text{ mg hab}^{-1} \text{dia}^{-1}$, respectivamente.

Postigo e colaboradores⁶⁹ investigaram o consumo de drogas de abuso em um complexo penitenciário localizado na região da Catalunha (Espanha). O consumo médio diário de MTD, alprazolam, efedrina, maconha e COC foi estimado em $3,9$; $0,129$; $1,15$; $0,99$ e $0,3 \text{ mg dia}^{-1} \text{hab}^{-1}$, respectivamente. Também foi constatado um consumo esporádico de HER, AMP, MAMP e MDMA.

No Brasil, o consumo de COC foi estimado no Distrito Federal (DF) por meio da obtenção de amostras compostas de esgoto bruto provenientes de 6 ETE, que atendem juntas cerca de 70% da população do DF.³¹ Os resultados revelaram um consumo estimado de $1,08 \text{ mg dia}^{-1} \text{hab}^{-1}$.

Além das incertezas inerentes ao método analítico, estimativas obtidas pela epidemiologia do esgoto ainda se baseiam em condições

e parâmetros pouco investigados. Mesmo já oferecendo respostas em tempo real, ou *quasi*-real, algumas incertezas envolvidas nos retrocálculos, tais como flutuações na população servida pela ETE, tempo de residência da droga no sistema de esgoto, estabilidade dos analitos, entre outras, ainda constituem desafios ao estabelecimento de resultados mais precisos através desta abordagem.¹³

Uma das principais discussões se baseia no estabelecimento das proporções das drogas metabolizadas e excretadas após o uso e que são adotadas nos retrocálculos. No caso da COC, por exemplo, a taxa de excreção assumida para BE, em muitos trabalhos, é de 45%.^{5,6,34,35} Contudo, esse valor representa uma média baseada em estudos realizados em laboratório, com quantidades relativamente pequenas de indivíduos e sob condições específicas.¹³ Assim, a incerteza sobre a porcentagem de excreção devido à influência de fatores como a forma de administração da COC (fumada, inalada ou injetada), quantidade consumida, sexo do usuário, entre outros, ainda é desconhecida.^{13,65} A Tabela 2 mostra fatores de correção originados a partir de informações referentes à proporção de metabolização/excreção de drogas de abuso.

Tabela 2. Drogas de abuso, substâncias-alvo, taxa de excreção e fatores de correção empregados em estudos de epidemiologia do esgoto

| Droga | Substância-alvo | Taxa de excreção (%) | Razão molar droga/substância-alvo | Fator de correção |
|---------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| COC | BE | 45 ^b , 35 ^c | 1,05 | 2,33 ^b ; 3,0 ^c |
| | EME | 15 ^c | 1,52 | 10,13 ^c |
| Maconha | THC-COOH | 0,6 ^b | 0,91 | 152 ^b |
| AMP | AMP | 30 ^{b,c} | 1,0 | 3,33 ^{b,c} |
| MAMP | MAMP | 43 ^{b,c} | 1,0 | 2,33 ^{b,c} |
| <i>Ectasy</i> | MDMA | 65 ^b , 20 ^c | 1,0 | 1,54 ^b , 5,0 ^c |
| HER | MOR ^a | 42 ^b | 1,29 | 3,08 ^b |
| | 6AM | 1,3 ^c | 1,13 | 86,92 ^c |

^aMetabólito majoritário, mas não exclusivo da heroína; ^bref. 65; ^cref. 13

Além das propostas apresentadas por van Nuijs e colaboradores,⁶⁸ algumas iniciativas para o refinamento dos retrocálculos incluem o uso de perfis individuais de excreção das substâncias-alvo de acordo com a via de administração da droga,⁷⁰ a amostragem de esgoto por fluxo contínuo proporcional³¹ e métodos alternativos para identificação do número efetivo de habitantes atendidos pela ETE.⁷¹

Outro aspecto que também começa a ser explorado está relacionado ao perfil enantiomérico de algumas drogas de abuso encontradas no esgoto.⁷² Dentre as drogas que podem ser encontradas na forma opticamente ativa podem ser citadas COC, MAMP e AMP.⁷³ Apesar dos isômeros ópticos apresentarem propriedades físico-químicas idênticas, o metabolismo e a excreção são diferentes por apresentarem interações específicas nos sistemas biológicos.^{72,74} Além disso, determinados isômeros ópticos dessas substâncias são empregados para fins terapêuticos e sua presença no esgoto não está ligada ao abuso de drogas ilícitas. Assim, traçar um perfil dos isômeros ópticos nos estudos de epidemiologia do esgoto pode auxiliar na distinção entre a procedência da droga (uso lícito ou ilícito), na verificação da via de administração e na identificação do método de síntese da droga de abuso.^{72,74}

Diante das possibilidades mencionadas, a aplicação dessa abordagem à realidade brasileira apresenta perspectivas que vão além daquelas pensadas sob o ponto de vista dos estudos realizados em outros países. Devido ao grande consumo de cocaína no Brasil e

à localização geográfica do país – vizinho dos maiores produtores de COC do mundo (Bolívia, Peru e Colômbia) – existem rotas importantes de abastecimento interno e aos mercados europeus e norte-americanos. Assim, a epidemiologia do esgoto poderia ser empregada na identificação de possíveis locais de refino e distribuição de COC no Brasil, uma vez que o aporte de COC diretamente na rede coletora de esgoto poderá alterar a razão entre concentrações de BE e COC comumente atribuída exclusivamente ao consumo. Outra perspectiva possível seria utilizar essa abordagem na proposição de um perfil de incidência de COC fumada, na forma de *crack* ou pasta base, por meio do monitoramento sistemático de AE e AEME, substâncias provenientes de processos térmicos de desidratação da cocaína.

DETERMINAÇÃO DE DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS

Por muito tempo, a determinação de drogas de abuso e de seus metabólitos esteve restrita a matrizes biológicas como sangue, urina, cabelo, entre outras. Apesar de apresentarem complexidade semelhante às amostras de interesse ambiental, em geral, tais matrizes apresentam concentrações mais elevadas das substâncias-alvo em comparação às amostras de águas superficiais e residuárias, por exemplo. Porém, com o desenvolvimento de técnicas analíticas capazes de detectar diversas espécies químicas sob níveis de concentração cada vez menores (ng L⁻¹ a pg L⁻¹), tornou-se possível a determinação de drogas de abuso e de outros contaminantes emergentes como fármacos, produtos de higiene pessoal e hormônios em matrizes ambientais.⁶⁷

Contudo, devido à complexidade das matrizes investigadas e aos baixos níveis de concentração das substâncias de interesse, o desenvolvimento de métodos analíticos destinados à determinação não só de drogas de abuso, mas de diversas outras substâncias em matrizes ambientais é, atualmente, um dos mais importantes desafios da química analítica. A coeluição de interferentes durante a análise cromatográfica e a supressão do sinal analítico em métodos de ionização química são alguns dos inconvenientes em trabalhos desse tipo que utilizam, em sua vasta maioria, cromatógrafos acoplados a espectrômetros de massas. Logo, cada uma das etapas envolvidas na determinação dessas substâncias, desde a amostragem e preservação da amostra até a determinação dos analitos, precisa ser muito bem planejada e executada, de modo a levarem a informações fidedignas e representativas. Na Tabela 3 é apresentado um resumo das principais etapas envolvidas na determinação de drogas de abuso e de seus metabólitos em matrizes aquosas, assim como os procedimentos comumente adotados para amostragem, preservação e tratamento das amostras.

Amostragem e preservação das amostras

Na maior parte dos trabalhos envolvendo a determinação de drogas de abuso, a amostragem de águas superficiais, subterrâneas e para consumo humano é do tipo simples (instantânea), enquanto que, para amostras de esgoto bruto e tratado, se buscam obter amostras compostas ou acumuladas durante um período pré-estabelecido, geralmente, 24 h (Tabela 3). A utilização da amostragem acumulada, principalmente para as amostras de esgoto bruto, está relacionada às aplicações epidemiológicas já que, desta forma, a amostra obtida apresentará maior representatividade para a realização de estimativas de consumo.

Depois de coletadas, as amostras são comumente preservadas sob refrigeração, geralmente a 4 °C, e em frascos de vidro âmbar até a extração ou análise direta. Contudo, essas condições não garantem, necessariamente, a estabilidade das substâncias-alvo nas amostras

de esgoto bruto, tendo-se vista a intensa atividade biológica observada nestas matrizes. Nesse contexto, Castiglioni e colaboradores³⁷ mostraram, com base em testes realizados em amostras de esgoto bruto enriquecidas com 16 resíduos de drogas de abuso, que todos os compostos sofreram variações de concentração após 3 dias de estocagem em frasco de vidro âmbar a 4 °C. Em estudo mais recente, González-Mariño e colaboradores⁴¹ monitoraram a estabilidade de 7 drogas de abuso em esgoto bruto sob três condições diferentes durante 12 semanas. Na primeira condição, depois de filtradas e enriquecidas, as amostras foram estocadas em frascos de vidro âmbar a 4 °C. Na segunda, foi adicionado NaN₃ (0,2%), um biocida potente, às amostras e estas também foram estocadas em vidro âmbar a 4 °C. Por fim, cartuchos de extração em fase sólida (SPE, *solid phase extraction*) foram utilizados para extração dos analitos em alíquotas de amostras de esgoto e, em seguida, estocados à -20 °C sem serem submetidos à etapa de eluição. Os resultados revelaram que, após 12 semanas, apenas os analitos preservados nos cartuchos de SPE não apresentaram degradação significativa.

Atualmente, grande parte dos trabalhos busca preservar amostras de esgoto por diminuição do pH, filtração em membranas de diferentes porosidades e estocagem a -20 °C (Tabela 3). Entretanto, ainda não existe uma definição clara sobre qual ordem de execução destas etapas apresenta melhores resultados para a preservação dos analitos.

Preparo de amostras

O preparo de amostras é, sem dúvida, a etapa mais crítica de qualquer método analítico voltado à determinação de substâncias sob níveis de concentração traço em amostras ambientais. Devido às baixas concentrações das substâncias de interesse e, igualmente, à presença de interferentes na matriz, os métodos empregados envolvem, geralmente, uma etapa de pré-concentração e/ou *clean up* baseada em SPE (Tabela 3). Apesar de onerosa, a SPE é uma técnica de separação simples, de fácil automação e relativamente rápida quando comparada aos métodos clássicos de separação, tais como extração líquido-líquido, cromatografia líquida preparativa, entre outros.^{51,61,69} Os mecanismos de separação envolvidos nesta técnica podem ser baseados em processos físicos (exclusão por tamanho), químicos (adsorção, partição, troca iônica, ligação química etc.) ou ambos. A escolha de um ou mais desses mecanismos dependerá da natureza química das substâncias de interesse e da matriz analisada.

No caso da extração de drogas de abuso e de seus metabólitos, os adsorventes mais utilizados são aqueles que empregam copolímeros com propriedades hidrofílicas e lipofílicas como os cartuchos Oasis HLB® (Waters) ou Strata-X® (Phenomex) ou adsorventes mistos baseados em fase reversa e troca catiônica como a linha Oasis MCX® (Waters) e Strata-XC® (Phenomex). A influência de tipos de fases extratoras e parâmetros de extração tem sido bastante publicada.^{32,34,52,53,75,76} González-Mariño e colaboradores⁹¹ investigaram de forma pioneira o uso de polímero molecularmente impresso (MIP, *molecularly imprinted polymer*) para extração em fase sólida de AMP e obtiveram resultados satisfatórios.

A configuração on-line da SPE, apesar de pouco frequente, também tem sido aplicada para a determinação de drogas de abuso em matrizes aquáticas. Postigo e colaboradores¹⁷ descreveram o primeiro método baseado na extração SPE acoplada a um cromatógrafo líquido equipado com um espectrômetro de massas *in tandem* (LC-MS/MS). Esse tipo de configuração apresenta algumas vantagens quando comparada à SPE off-line, tais como minimização de problemas relacionados à contaminação da amostra, menor exposição do analista a materiais perigosos (solventes orgânicos, por exemplo) e menor consumo de solventes e de amostra.^{8,17}

Em detrimento à SPE, alguns poucos estudos propõem métodos

Tabela 3. Métodos de amostragem, preservação, preparo das amostras e determinação analítica utilizados em estudos sobre drogas de abuso em águas naturais e residuárias urbanas

| Analito | Matriz | Amostragem | Preservação | Quantidade de amostra e fator de concentração (FC) | Extração | Determinação | Ref. |
|--|---|--|--|--|--|-----------------------------------|------|
| MAMP e MDMA | Efluente de ETE | Passiva <i>in situ</i> (POCIS) | Não informado | Não informado | Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) | HPLC-ESI-MS (IT) | 4 |
| COC e BE | Esgoto bruto e água superficial | Acumulada (24h) | Refrigeração à 4 °C e extração em 3 dias | 500 mL de amostra filtrada (FC = 5000) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 5 |
| AMP | Lodo de ETE | Instantânea | Não informado | 500 mL de suspensão 50 g L ⁻¹ (FC = 500) | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-API-MS (IT) | 58 |
| BE, MOR, COD, MTD e outros | Esgoto bruto, efluente de ETE, água superficial, água subterrânea e água para consumo | Instantânea | Refrigeração à 4 °C e extração em 1 dia. | 100 mL de esgoto e efluente (FC = 200), 200 mL de efluente de ETE (FC = 400) e 1000 mL de água superficial, subterrânea e para consumo (FC = 2000). Amostras filtradas | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 49 |
| THC, THC-COOH, COC, BE, CE, Nor-COC, Nor-BE, MOR, 6AM; MTD, EDDPAMP, MAMP, MDA, MDMA e MDEA | Esgoto bruto e efluente de ETE | Acumulada (24h) | Refrigeração no escuro em frasco de vidro à 4 °C e extração em 3 dias | 50 mL de amostra filtrada (FC = 250) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-MS/MS (QqQ) | 37 |
| COC, BE, AMP, MAMP, MDA, MDMA, MDEA e LSD | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada (24h) Água superficial: Instantânea | Refrigeração no escuro em frasco de vidro à 4 °C e extração em 1 dia | 100 mL de amostra filtrada (FC = 200) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 39 |
| COC, BE, CE, MOR, MTD, EDDP MDMA e LSD | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada (24h) e instantânea. Água superficial: Instantânea | Extração em 1 dia | 500 mL de amostra filtrada (FC = 2500) | SPE com Strata-X, Strata-XC e Strata-XCW (Phenomenex) | HPLC-MS/MS | 35 |
| COC, BE, e AMP | Água superficial | Instantânea | Acidificação a pH 2,5, filtração, refrigeração a 4 °C e extração em 1 semana | 1000 mL de amostra filtrada (FC = 2000) | SPE com Oasis HLB, Oasis MCX, Oasis MAX, Oasis WCX, Oasis WAX (Waters), Chromabond C18ec (Anachem), Isolute ENV+, Isolute HCX (Biotage), | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 75 |
| THC-COOH, COC, BE, CE, Nor-COC, Nor-BE, MOR, 6AM, COD, 6AC, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDA e MDMA | Água superficial | Acumulada (2h) | Não informado | 250 a 1000 mL de amostra filtrada (FC entre 1250 e 5000) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 15 |
| THC, THC-COOH, OH-THC, COC, BE, CE, HER, MOR, 6AM, AMP, MAMP, MDMA, LSD, nor-LSD, O-H-LSD e outros | Esgoto bruto e efluente de ETE | Acumulada (24h) | Armazenamento à -20 °C | 5 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | SPE com Oasis HLB (Waters), fase polimérica PLRP (Spark Holland) e Isolute C18 EC (Biotage) | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 17 |
| COC, BE e AMP | Esgoto Bruto e Água superficial | Instantânea | Acidificação a pH 2 e refrigeração à 4 °C | 250 mL para esgoto (FC = 500) e 1000 mL para água superficial (FC = 2000). Amostras filtradas | SPE com Oasis HLB, Oasis MCX, Oasis MAX, Oasis WCX, Oasis WAX (Waters), Chromabond C18ec (Anachem), Isolute ENV+, Isolute HCX (Biotage), | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 76 |
| COC, BE e AMP | Água superficial | Instantânea | Não informado | 1000 mL de amostra filtrada (FC = 2000) | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 47 |
| COC e BE, AMP, MAMP, MDA, MDMA, MDEA, PCP e LSD | Esgoto bruto e efluente de ETE | Instantânea e acumulada (24h). | Refrigeração no escuro à 4 °C e extração em 1 dia | 100 mL de amostra filtrada (FC = 200) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 6 |
| COC, BE, AMP, MAMP, MDA e MDMA | Água superficial e água para consumo | Acumulada em função da vazão | Refrigeração no escuro à 4 °C e adição de ácido ascórbico na água para consumo | 100 mL de amostra filtrada (FC = 200) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 28 |

Tabela 3. continuação,

| Analito | Matriz | Amostragem | Preservação | Quantidade de amostra e fator de concentração (FC) | Extração | Determinação | Ref. |
|--|---|---|---|--|---|-----------------------------------|------|
| THC-COOH, COC, BE, MOR, 6AM AMP, MAMP e MDMA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Não informado | Não informado | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-MS/MS (QqQ) | 77 |
| BE | Esgoto bruto e água superficial | Não informado | Não informado | Não informado | Não informado | UPLC-MS/MS (QqQ) | 78 |
| COC, BE e EME | Esgoto bruto e água superficial | Esgoto: acumulada (24h) Água superficial: Instantânea. | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | 100 mL para esgoto e 500 mL para água superficial (FC não informado) | SPE com Oasis HLB e Oasis MCX (Waters), Isololute ENV+, Isololute C18 EC, Isololute PH (Biotage), Bond Elut Certify (Agilent) e Chromabond Easy (Macherey-Nagel); | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 34 |
| COC, BE, nor-COC, nor-BE, AMP, MAMP, MDA, MDMA, MDEA, MBDB, PCP, LSD e O-H-LSD | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (6 h) | Armazenamento à -20 °C e extração em 3 semanas | Injeção direta (1800 µL) | Não houve extração | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 18 |
| COC, BE e EME | Esgoto bruto e água superficial | Esgoto: Acumulada em função da vazão (24h) Água superficial: Instantânea | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | 100 mL de amostra filtrada (FC = 1000) | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS (IT) | 46 |
| COC, BE, COD e AMP | Esgoto bruto e água superficial | Acumulada (24 h) e Instantânea | Acidificação a pH 2 e filtração | 250 mL para esgoto (FC = 500) e 1000 mL para água superficial (FC = 2000). Amostras filtradas | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 79 |
| MAMP e MDMA | Esgoto bruto, efluente de ETE, etapas de tratamento em ETE e água superficial | Instantânea | Armazenamento à -20 °C | Até 250 mL de amostra filtrada (FC variável) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS (IT) | 80 |
| COC e BE | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto: Acumulada em função da vazão (24h) Água superficial: Instantânea | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | Não informado | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 81 |
| AMP e MAMP | Efluente de ETE e água superficial | Passiva <i>in situ</i> (POCIS) | Não informado | Não informado | Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 82 |
| COC, BE e EME | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24h) | Não informado | 100 mL de amostra filtrada (FC = 1000) | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS (IT) | 83 |
| COC, BE, COD e AMP | Esgoto bruto | Acumulada (24 h) e Instantânea | Acidificação a pH 2 | 1000 mL de amostra filtrada (FC = 2000) | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 84 |
| COC, BE e MOR | Esgoto bruto | Instantânea | Refrigeração à 4 °C e extração em 3 dias | Não informado | SPE com Bond Elut Certify LRC (Agilent) | GC-MS com derivatização | 42 |
| COC, BE, EME, 6AM, MTD, EDDP, AMP, MAMP e MDMA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24h) | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | 50 mL de amostra filtrada (FC = 250) | SPE com Oasis HLB e Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 38 |
| THC, THC-COOH, HER, MOR, 6AM, Nor-MOR, COD, MTD, EDDP e outros | Esgoto bruto, efluente de ETE, água superficial e água para consumo | Esgoto: acumulada (24h) Água superficial e para consumo: Instantânea | Refrigeradas no escuro a 4° C. Adição de Na ₂ S ₂ O ₃ na água para consumo. Extração em 3 dias | 200 mL de amostra filtrada (FC = 400) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 54 |
| THC-COOH, COC, BE, CE, Nor-COC, Nor-BE, AMP, MAMP, MDA, MDMA e MDEA | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada (24h) Água superficial: Instantânea | Armazenamento à -20 °C | 50 mL de de água superficial e efluente de ETE (FC = 50). 50 mL de de esgoto diluído 5 vezes (FC = 10). Amostras filtradas | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 85 |
| THC, THC-COOH, OH-THC, COC, BE, CE, HER, MOR, 6AM, AMP, MAMP, MDMA, LSD, nor-LSD, O-H-LSD e outros | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada (24h) Água superficial: Instantânea | Filtração (0,45 µm) e armazenamento à -20 °C | 5 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | SPE com Oasis HLB (Waters) e fase polimérica PLRP (Spark Holland) | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 8 |

Tabela 3. continuação,

| Analito | Matriz | Amostragem | Preservação | Quantidade de amostra e fator de concentração (FC) | Extração | Determinação | Ref. |
|---|--|--|--|--|--|-----------------------------------|------|
| THC-COOH, COC, BE, CE, HER, MOR, COD, MTD, AMP, MAMP, MDA, MDMA e MDEA | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Não informado | Extração em 1 dia Testes com adição de azida de sódio. | 100 mL de esgoto, 200 mL de efluente de ETE e 500 mL de água superficial. (FC não informado). Amostras filtradas | SPE com Oasis HLB (Waters) | GC-MS/MS com derivatização | 41 |
| COC, BE, AMP, MDMA e outros | Esgoto bruto e efluente de ETE | Acumulada em função da vazão (24h) | Refrigeração à 4 °C e extração em 24 h | 250 mL de esgoto (FC = 500) e 500 mL de efluente de ETE (FC = 100). Amostras filtradas | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 43 |
| COC, BE, MOR, 6AM, COD, 6AC e MAMP | Esgoto Bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada em função da vazão (10-12 h) Água superficial: Instantânea | Filtração, acidificação a pH 2 e refrigeração a 4 °C | 200 mL de amostra filtrada (FC = 500) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 86 |
| THC-COOH, COC, BE, MOR, 6AM, COD, 6AC, EDDP, AMP e MAMP | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada em função da vazão (24 h) Água superficial: Instantânea | Acidificação a pH 2, filtração, refrigeração no escuro a 4 °C e extração em 48 h | Injeção direta (100 µL) | Não houve extração | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 50 |
| COC, ECG, BE, EME, CE, AE, AEME, Nor-COC, Nor-BE, MOR, 6AM, AMP, MAMP, MDMA, MDEA, MBDB e outros | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Não informado | 200 mL de amostra filtrada (FC = 400) | SPE com Oasis HLB e Oasis MCX (Waters), Strata-X e Strata-XC (Phenomenex) Bond Elut Certify (Agilent) e Clean Screen (UCT) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 53 |
| COC, BE, AMP, MAMP, MDA e MDMA | Esgoto bruto, efluente de ETE e material particulado | Acumulada (24h) e instantânea | Refrigeração à 4 °C e extração em 48 h | 100 mL de esgoto (FC = 250) e 200 mL de efluente de ETE (FC = 500). Amostras filtradas | SPE com Oasis MCX (Waters) Para material suspenso, sonicação de filtros em metanol | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 33 |
| THC-COOH, COC, BE, MOR, 6AM, COD, MTD, EDDP, AMP e MDMA | Esgoto bruto e efluente de ETE | Acumulada em função da vazão (24 h) | Extração em 3 h | 200 mL de esgoto (FC = 200) e 500 mL de efluente de ETE (FC = 500). Amostras filtradas | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 40 |
| THC, THC-COOH, COC, BE, EME, HER, MOR, 6AM, COD, MTD, AMP, MAMP, MDA e MDMA | Água superficial | Instantânea | Armazenamento à -20 °C e extração em 1 semana | 50, 250 e 500 mL de amostra filtrada (50x, 250x e 500x, respectivamente) | SPE com Oasis HLB, Oasis MCX e Oasis WAX, Supel-Select HLB (Supelco), Strata-X, Strata-XC e Strata-XCW (Phenomenex) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 52 |
| THC, THC-COOH, OH-THC, COC, BE, CE, HER, MOR, 6AM, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDMA, LSD, Nor-LSD, O-H-LSD e outros | Esgoto bruto | Acumulada em 24 h | Armazenamento no escuro em frasco PET à -20 °C | 5 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | SPE com fase polimérica PLRP (Spark Holland) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 69 |
| COC, BE, EME, 6AM, MTD, EDDP, AMP, MAMP e MDMA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | 50 mL de amostra filtrada (FC = 250) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 68 |
| THC-COOH, COC, BE, MOR, 6AM, COD, MTD, EDDP | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Esgoto e efluente: acumulada em função da vazão (24 h) Água superficial: não informado | Acidificação a pH 3, refrigeração à 4 °C e extração em 24 h | 100 mL de esgoto (FC = 200), 250 mL de efluente de ETE (FC = 500) e 500 mL de água superficial (FC = 1000). Amostras filtradas | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 44 |
| COC, BE, CE, MOR, AMP, MAMP e MDMA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (6 h) | Não informado | Variável | <i>Clean-up</i> com Oasis MCX (Waters) e extração passiva (POCIS) com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 87 |
| BE, MAMP e MDMA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Armazenamento à -20 °C | 300 mL de amostra filtrada (FC = 1875) | SPE com XtrackT DAU (UCT) | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 48 |
| COC, BE, AMP e MAMP | Lodo de esgoto e sedimento (2 cm) | Instantânea | Armazenamento à -20 °C | 1 a 10 g de amostra | Extração acelerada com solvente | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 60 |

Tabela 3. continuação,

| Analito | Matriz | Amostragem | Preservação | Quantidade de amostra e fator de concentração (FC) | Extração | Determinação | Ref. |
|---|--|--|--|--|---|-----------------------------------|------|
| COC, BE, MOR, 6AM, COD, HCOD | Efluente de ETE e água superficial | Não informado | Não informado | 10 a 250 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | Pré-coluna e SPE com fase sólida sintetizada | HPLC-ESI-MS | 45 |
| THC, THC-COOH, MOR, COD, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDA, MDMA e MDEA | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Acidificação a pH 2 e armazenamento à -20 °C | 200 mL de amostra filtrada (FC não informado) e injeção direta em HPLC-ESI-MS/MS (400 µL) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 71 |
| COC, ECG, BE, EME, CE, AE, AEME, Nor-BE e Nor-COC | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (24 h) | Armazenamento à -20 °C | 20 mL de amostra filtrada (FC = 2000) | SPE com Oasis HLB, Oasis MCX, Oasis MAX, Oasis WCX (Waters), Evolute ABN (Biotage), | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 32 |
| COC, ECG, BE, CE, AEME, Nor-COC, Nor-BE, MOR, 6AM, Nor-MOR, COD, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDA, MDMA, MDEA, MBDB, LSD, O-H-LSD e outros | Esgoto bruto, efluente de ETE e água superficial | Instantânea | Filtração, acidificação a pH 2, refrigeração à 4 °C e extração em 20 h | 100 mL de esgoto e efluente de ETE (FC = 200) e 500 mL de água superficial (FC = 1000). Amostras filtradas | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 19 |
| COC e BE | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão | Não informado | 500 mL de amostra filtrada em GC-MS (FC aprox. 7500) e injeção direta em HPLC-ESI-MS/MS (1000 µL) | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) e GC-MS | 30 |
| COC, BE e MAMP | Esgoto bruto | Acumulada (6 h) | Acidificação a pH 3,5 | Não informado | SPE com Oasis MCX (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 88 |
| COC, 6AM, COD e EDDP | Água superficial e água para consumo | Não informado | Filtração, armazenamento a -18 °C e extração em 72 h | Não informado | SPE com Oasis HLB (Waters) em sistema eletroforético | CE-UV | 89 |
| THC, THC-COOH, COC, BE, CE, HER, MOR, 6AM, COD, PCP, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDA, MDMA, MDEA, LSD e O-H-LSD | Esgoto bruto e efluente de esgoto | Instantânea e acumulada (24 h) | Extração em 6 h | 200 mL de esgoto (FC = 400) e 500 mL de efluente de ETE (FC = 1000). Amostras filtradas. | SPE com Oasis MCX (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QTOF) | 90 |
| THC, THC-COOH, OH-THC, COC, BE, CE, HER, MOR, 6AM, MTD, EDDP, AMP, MAMP e MDMA | Água subterrânea | Não informado | Armazenamento no escuro | 5 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | SPE com fase polimérica PLRP (Spark Holland) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 61 |
| AMP, MAMP, MDA e MDMA | Esgoto bruto | Instantânea | Não informado | 100 mL de amostra filtrada (FC = 200) | SPE com Oasis HLB (Waters) | UPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 72 |
| THC, THC-COOH, OH-THC, COC, BE, CE, Nor-BE, HER, MOR, 6AM, MTD, EDDP, AMP, MAMP, MDMA, LSD, nor-LSD, O-H-LSD e outros | Água superficial e água para consumo | Instantânea | Filtração e armazenamento no escuro em frasco PET à -20 °C | 5 mL de amostra filtrada em sistema de extração <i>on-line</i> (FC não informado) | SPE com Oasis HLB (Waters) e fase polimérica PLRP (Spark Holland) | HPLC-ESI-MS/MS híbrido (QqQ e IT) | 51 |
| COC e BE | Esgoto bruto | Acumulada em função da vazão (12 h + 12 h) | Refrigeração à 4 °C e extração em 3 dias | 200 mL de amostra filtrada (FC = 200) | SPE com Oasis HLB (Waters) | HPLC-ESI-MS/MS (QqQ) | 31 |

HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência, UPLC: cromatografia líquida de ultraeficiência, GC: cromatografia gasosa, ESI: ionização por eletrospray, API: ionização à pressão atmosférica, MS: espectrômetro de massas, MS/MS: espectrômetro de massas *in tandem*, QqQ: triplo quadrupolo, IT: *ion-trap*, CE-UV: eletroforese capilar acoplada à espectrofotometria na região do UV.

de extração baseados em extração passiva do tipo POCIS (*Polar Organic Chemical Integrative Sampler*)^{4,82,87} ou ainda a injeção direta da amostra em cromatógrafos líquidos de alta ou ultraeficiência (HPLC ou UPLC, respectivamente), ambos operando com espectrômetros de massas *in tandem* (MS/MS) do tipo triplo quadrupolos (QqQ).^{18,50} Chiaia e colaboradores,¹⁸ por exemplo, empregaram com êxito uma técnica denominada LVI (*large-volume injection*) que se baseia na injeção direta de volumes entre 100 a 5000 µL no equipamento. Nesse estudo, o objetivo foi eliminar a etapa de extração,

por vezes inexistente, e determinar 22 substâncias-alvo, dentre as quais COC e AMP, em amostras de esgoto bruto.

Bisceglia e colaboradores⁵³ compararam a utilização da SPE como etapa de pré-tratamento de amostras com a injeção direta do esgoto bruto em equipamento HPLC-MS/MS equipado com interface de ionização por eletronebulização (ESI, *electrospray ionization*). Mesmo com o potencial aumento dos efeitos de matriz, os valores de concentração determinados pelos dois métodos apresentaram boa concordância, com exceção de 7 das 24 substâncias de interesse

que apresentaram erros relativos maiores que 20% para as amostras analisadas por injeção direta.

Determinação analítica

A identificação e/ou quantificação das drogas de abuso e de seus metabólitos em diferentes matrizes aquáticas tem sido realizada por meio de técnicas analíticas de separação, tais como cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia líquida de ultraeficiência acopladas, na vasta maioria das vezes, a espectrômetros de massas. Espectrômetros com analisadores de massas do tipo quadrupolo, captura de íons (IT, *ion-trap*), tempo de voo (TOF, *time-of-flight*), simples, híbridos ou ainda do tipo *in tandem*, como os triplo quadrupolos, podem ser empregados para a investigação sobre o conteúdo de drogas de abuso em águas superficiais e residuárias. Entretanto, a vasta maioria dos trabalhos publicados desde 2004 e mostrados na Tabela 3, lança mão de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em triplo quadrupolo [HPLC ou UPLC-MS/MS (QqQ)], que responde por cerca de 70% dos trabalhos publicados sobre o tema devido, principalmente, à grande sensibilidade, seletividade e rapidez na aquisição de dados. O diferencial desta técnica hífenada está na utilização de duas etapas de espectrometria de massas no monitoramento de íons específicos de cada substância de interesse e de seus fragmentos. Desta maneira, a interferência de substâncias presentes na matriz é drasticamente reduzida, podendo levar a limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) compatíveis com as concentrações encontradas nas amostras.¹⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além dos problemas notórios referentes ao consumo abusivo de drogas, novas evidências têm revelado uma faceta ambiental frente à presença destas substâncias no dia-a-dia de grandes cidades. Drogas de abuso de diferentes classes, assim como seus produtos de metabolização e/ou biotransformação, têm sido recentemente encontradas em amostras de diferentes compartimentos ambientais. A ocorrência destas substâncias em águas naturais implica em condições inadequadas de gerenciamento de resíduos urbanos, uma vez que o esgoto bruto surge como vetor majoritário de contaminação de águas, assim como ocorre para outros contaminantes emergentes.

Ainda se sabe pouco sobre a ecotoxicidade destes contaminantes e menos ainda sobre um possível quadro de exposição crônica de organismos em desenvolvimento, incluindo seres humanos, frente à água contendo traços de drogas de abuso e metabólitos. Por outro lado, a ocorrência destas substâncias no esgoto bruto tem servido como ferramenta para se estimar o consumo de uma população, visto que, geralmente, a obtenção de informações confiáveis sobre tráfico e consumo de drogas é subjetiva e limitada pela própria natureza ilícita da atividade. Esta nova abordagem forense, denominada epidemiologia do esgoto, avança a passos largos para se consolidar como uma poderosa ferramenta para obtenção de informações em tempo real sobre consumo e produção de drogas, somando-se aos métodos tradicionais de coleta de dados. As possibilidades de aplicação dessa nova ferramenta são inúmeras e somente a contribuição da Química, juntamente com disciplinas correlatas, permitirá que epidemiologia do esgoto tenha todo o seu potencial explorado.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Nacional de Ciências e Tecnologias Analíticas Avançadas (INCTAA) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Proc. 402783/2010-7) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento de estudos sobre drogas de abuso no ambiente.

REFERÊNCIAS

1. Ternes, T. A.; *Water Res.* **1998**, *32*, 3245; Sadik, O. A.; Witt, D. M.; *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33*, 368A; Hirsch, R.; Ternes, T.; Haberer, K.; Kratz, K. L.; *Sci. Total Environ.* **1999**, *225*, 109; Bila, D. M.; Dezotti, M.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 651; Ghiselli, G.; Jardim, W. F.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 695.
2. la Farré, M.; Pérez, S.; Kantiani, L.; Barceló, D.; *Trends Anal. Chem.* **2008**, *27*, 991; Díaz-Cruz, M. S.; García-Galán, M. J.; Guerra, P.; Jelic, A.; Postigo, C.; Eljarrat, E.; la Farré, M.; López de Alda, M. J.; Petrovic, M.; Barceló, D.; *Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 1263.
3. Toppari, J.; Larsen, P.; Christiansen, P.; Giwercman, A.; Grandjean, P.; Guillelte Jr, L. J.; Jégou, B.; Jensen, T. K.; Jouannet, P.; Keiding, N.; Leffers, H.; McLachlan, J. A.; Meyer, O.; Müller, J.; Meyts, E. R.-D.; Scheike, T.; Sharpe, R.; Sumpter, J.; Skakkebaek, N. E.; *Environ. Health Perspect.* **1996**, *104*, 741; Kidd, K. A.; Blanchfield, P. J.; Mills, K. H.; Palace, V. P.; Evans, R. E.; Lazorchak, J. M.; Flick, R. W.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 8897; Bergamasco, A. M. D.; Eldridge, M. L.; Sanseverino, J.; Sodré, F. F.; Montagner, C. C.; Pescara, I. C.; Jardim, W. F.; Umbuzeiro, G. A.; *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 3288.
4. Jones-Lepp, T. L.; Alvarez, D. A.; Petty, J. D.; Huckins, J. N.; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2004**, *47*, 427.
5. Zuccato, E.; Chiabrando C.; Castiglioni, S.; Calamari, D.; Bagnati, R.; Schiavare, S.; Fanelli, R.; *Environ. Health-Glob.* **2005**, *4*, 14.
6. Huerta-Fontela, M.; Galceran, M. T.; Martin-Alonso, J.; Ventura, F.; *Sci. Total Environ.* **2008**, *397*, 31.
7. Petrovic, M.; Radjenovic, J.; Postigo, C.; Kuster, M.; Farre, M.; López de Alda, M.; Barceló, D. Em *Emerging Contaminants from Industrial and Municipal Waste: Occurrence, Analysis and Effects*; Barceló, D.; Petrovic, M., eds.; Springer: Berlim, 2008, chap. 1.
8. Postigo, C.; López de Alda, M. J.; Barceló, D.; *Environ. Int.* **2010**, *36*, 75.
9. Pomati, F.; Castiglioni, S.; Zuccato, E.; Fanelli, R.; Vigetti, D.; Rossetti, C.; Calamari, D.; *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 2442.
10. UNODC; *The world drug report 2011*, United Nations Office of Drugs and Crime: Viena, 2011.
11. Portaria SVS/MS Nº 344, de 12/05/1998, *Diário Oficial da União*, Brasília, 01/02/1999; Resolução RDC Nº 37, de 02/07/2012, *Diário Oficial da União*, Brasília, 03/07/2012.
12. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/11343.htm, acessada em Janeiro 2013.
13. EMCDDA; *Assessing illicit drugs in wastewater - Potential and limitations of a new monitoring approach*, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Luxemburgo, 2008.
14. <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Publicacoes/327615.pdf>, acessada em Janeiro 2013.
15. Zuccato, E.; Castiglioni, S.; Bagnati, R.; Chiabrando, C.; Grassi, P.; Fanelli, R.; *Water Res.* **2008**, *42*, 961.
16. Zuccato, E.; Castiglioni, S.; Fanelli, R.; Reitano, G.; Bagnati, R.; Chiabrando, C.; Pomati, F.; Rossetti, C.; Calamari, D.; *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2006**, *13*, 15.
17. Postigo, C.; López de Alda, M. J.; Barceló, D.; *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 3123.
18. Chiaia, A. C.; Banta-Green, C.; Field, J.; *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 8841.
19. Baker, D. R.; Kasprzyk-Hordern, B.; *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 1620.
20. Moffat, A. C.; Osselson, M. D.; Widdop, B.; *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids, and postmortem material*, 3rd ed., Pharmaceutical Press: London, 2004.
21. Baird, C.; Cann, M.; *Química Ambiental*, 4th ed., Bookman: Porto Alegre, 2011.

22. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_4_mecanismos_de_transporte.pdf, acessada em Janeiro 2013.
23. Zuin, V. G.; Ioriatti, M. C. S.; Matheus, C. E.; *Química Nova na Escola* **2009**, *31*, 3.
24. Sage, M. L.; Sage, G. W.; Mackay, D.; Shiu, W. Y.; Ma, K. C. Em *Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals: Environmental and Health Sciences*; Mackay, D.; Boethling, R. S., eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, 2000, chap. 3 e 4.
25. Domènech, X.; Peral, J.; Muñoz, I.; *Water Res.* **2009**, *43*, 5236.
26. Hannigan, M. P.; Cass, G. R.; Penman, B. W.; Crespi, C. L.; Lafleur, A. L.; Busby, W. F.; Thilly, W. G.; Simoneit, B. R. T.; *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 3502.
27. Bila, D. M.; Dezotti, M.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 523; Paschoalino, M. P.; Marcone, G. P. S.; Jardim, W. F.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 421; Sodr , F. F.; Pescara, I. C.; Montagner, C. C.; Jardim, W. F.; *Microchem. J.* **2010**, *96*, 92; Sodr , F. F.; Locatelli, M. A. F.; Jardim, W. F.; *Water, Air, Soil Pollut.* **2010**, *206*, 57; Locatelli, M. A. F.; Sodr , F. F.; Jardim, W. F.; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2011**, *60*, 385; Montagner, C. C.; Jardim, W. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1452.
28. Huerta-Fontela, M.; Galceran, M. T.; Ventura, F.; *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 6809.
29. <http://www.scopus.com/search/form.url>, acessada em Agosto 2012.
30. Mathieu, C.; Rieckermann, J.; Berset, J. D.; Sch rlich, S.; Brenneisen, R.; *Water Res.* **2011**, *45*, 6650.
31. Maldaner, A. O.; Schmidt, L. L.; Locatelli, M. A. F.; Jardim, W. F.; Sodré, F. F.; Almeida, F. V.; Pereira, C. E. B.; Silva, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 861.
32. Castiglioni, S.; Bagnati, R.; Melis, M.; Panawennage, D.; Chiarelli, P.; Fanelli, R.; Zuccato, E.; *Water Res.* **2011**, *45*, 5141.
33. Metcalfe, C.; Tindale, K.; Li, H.; Rodayan, A.; Yargeau, V.; *Environ. Pollut.* **2010**, *158*, 3179.
34. Gheorghe, A.; van Nuijs, A.; Pecceu, B.; Bervoets, L.; Jorens, P. G.; Blust, R.; Neels, H.; Covaci, A.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *391*, 1309.
35. Bon s, J.; Thomas, K. V.; Paull, B.; *J. Environ. Monit.* **2007**, *9*, 701.
36. Martínez-Bueno, M. J.; Ucl s, S.; Hernando, M. D.; Fernández-Alba, A. R.; *Talanta* **2011**, *85*, 157.
37. Castiglioni, S.; Zuccato, E.; Crisci, E.; Chiabrando, C.; Fanelli, R.; Bagnati, R.; *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 8421.
38. van Nuijs, A. L. N.; Tarcomnicu, I.; Bervoets, L.; Blust, R.; Jorens, P. G.; Neels, H.; Covaci, A.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 819.
39. Huerta-Fontela, M.; Galceran, M. T.; Ventura, F.; *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 3821.
40. Terzic, S.; Senta, I.; Ahel, M.; *Environ. Pollut.* **2010**, *158*, 2686.
41. González-Mari o, I.; Quintana, J. B.; Rodríguez, I.; Cela, R.; *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 1748.
42. Mari, F.; Politi, L.; Biggeri, A.; Accetta, G.; Trignano, C.; Di P dua, M.; Berto, E. L.; *Forensic Sci. Int.* **2009**, *189*, 88.
43. Karolak, S.; Nefau, T.; Bailly, E.; Solgadi, A.; Levi, Y.; *Forensic Sci. Int.* **2010**, *200*, 153.
44. Pedrouzo, M.; Borrull, F.; Pocurull, E.; Marc , R. M.; *J. Sep. Sci.* **2011**, *34*, 1091.
45. Fontanals, N.; Marc , R. M.; Borrull, F.; *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 5975.
46. van Nuijs, A. L. N.; Pecceu, B.; Theunis, L.; Dubois, N.; Charlier, C.; Jorens, P. G.; Bervoets, L.; Blust, R.; Neels, H.; Covaci, A.; *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 123.
47. Kasprzyk-Hordern, B.; Dinsdale, R. M.; Guwy, A. J.; *Water Res.* **2008**, *42*, 3498.
48. Irvine, R. J.; Kostakis, C.; Felgate, P. D.; Jaehne, E. J.; Chen, C.; White, J. M.; *Forensic Sci. Int.* **2011**, *210*, 69.
49. Hummel, D.; Löffler, D.; Fink, G.; Ternes, T. A.; *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 7321.
50. Berset, J. D.; Brenneise, R.; Mathieu, C.; *Chemosphere* **2010**, *81*, 859.
51. Valcárcel, Y.; Martínez, F.; González-Alonso, S.; Segura, Y.; Catal , M.; Molina, R.; Montero-Rubio, J. C.; Mastroianni, N.; López de Alda, M.; Postigo, C.; Barceló, D.; *Environ. Int.* **2012**, *41*, 35.
52. Vazquez-Roig, P.; Andreu, V.; Blasco, C.; Pic , Y.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *397*, 2851.
53. Bisceglia, K. J.; Roberts, A. L.; Schantz, M. M.; Lippa, K. A.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398*, 2701.
54. Boleda, M. R.; Galceran, M. T.; Ventura, F.; *Water Res.* **2009**, *43*, 1126.
55. Cecinato, A.; Balducci, C.; *J. Sep. Sci.* **2007**, *30*, 1930.
56. Viana, M.; Postigo, C.; Querol, X.; Alastuey, A.; López de Alda, M. J.; Barceló, D.; Artinano, B.; López-Mahia, P.; Gacio, D. G.; Cots, N.; *Environ. Pollut.* **2011**, *159*, 1241.
57. Postigo, C.; López de Alda, M. J.; Viana, M.; Querol, X.; Alastuey, A.; Artinano, B.; Barceló, D.; *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 4382; Cecinato, A.; Balducci, C.; Nervegna, G.; Tagliacozzo, G.; Allegrini, I.; *J. Environ. Monit.* **2009**, *11*, 200; Balducci, C.; Nervegna, G.; Cecinato, A.; *Anal. Chim. Acta* **2009**, *641*, 89; Viana, M.; Querol, X.; Alastuey, A.; Postigo, C.; López de Alda, M. J.; Barceló, D.; Artinano, B.; *Environ. Int.* **2010**, *36*, 527; Cecinato, A.; Balducci, C.; Budetta, V.; Pasini, A.; *Atmos. Environ.* **2010**, *44*, 2358.
58. Kaleta, A.; Ferdig, M.; Buchberger, W.; *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1662.
59. Jones-Lepp, T. L.; Stevens, R.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *387*, 1173.
60. Langford, K. H.; Reid, M.; Thomas, K. V.; *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 2284.
61. Jurado, A.; Mastroianni, N.; Vázquez-Su n , E.; Carrera, J.; Tubau, I.; Pujades, E.; Postigo, C.; López de Alda, M.; Barceló, D.; *Sci. Total Environ.* **2012**, *424*, 280.
62. Boleda, M. R.; Huerta-Fontela, M.; Ventura, F.; Galceran, M. T.; *Chemosphere* **2011**, *84*, 1601.
63. Daughton, C. G. Em *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues*; Daughton, C. G.; Jones-Lepp, T. L., eds.; American Chemical Society: Washington, D.C., 2001, chap. 20.
64. Daughton, C. G.; *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **2011**, *210*, 59.
65. van Nuijs, A. L. N.; Mougel, J.-F.; Tarcomnicu, I.; Bervoets, L.; Blust, R.; Jorens, P. G.; Neels, H.; Covaci, A.; *Environ. Int.* **2011**, *37*, 612.
66. van Nuijs, A. L. N.; Castiglioni, S.; Tarcomnicu, I.; Postigo, C.; López de Alda, M.; Neels, H.; Zuccato, E.; Barceló, D.; Covaci, A.; *Sci. Total Environ.* **2011**, *409*, 3564.
67. Zuccato, E.; Castiglioni, S.; *Philos. T R Soc. A* **2009**, *367*, 3965.
68. van Nuijs, A. L. N.; Mougel, J. F.; Tarcomnicu, I.; Bervoets, L.; Blust, R.; Jorens, P. G.; Neels, H.; Covaci, A.; *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 1008.
69. Postigo, C.; López de Alda, M.; Barceló, D.; *Environ. Int.* **2011**, *37*, 49.
70. Khan, U.; Nicell, J. A.; *Environ. Int.* **2011**, *37*, 1236.
71. Lai, F. Y.; Ort, C.; Gartner, C.; Carter, S.; Prichard, J.; Kirkbride, P.; Bruno, R.; Hall, W.; Eaglesham, G.; Mueller, J. F.; *Water Res.* **2011**, *45*, 4437.
72. Kasprzyk-Hordern, B.; Baker, D. R.; *Sci. Total Environ.* **2012**, *423*, 142.
73. Kasprzyk-Hordern, B.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466; Kasprzyk-Hordern, B.; Kondakal, V. V. R.; Baker, D. R.; *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 4575.
74. Kasprzyk-Hordern, B.; Baker, D. R.; *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 1681.
75. Kasprzyk-Hordern, B.; Dinsdale, R. M.; Guwy, A. J.; *J. Chromatogr. A* **2007**, *1161*, 132.
76. Kasprzyk-Hordern, B.; Dinsdale, R. M.; Guwy, A. J.; *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *391*, 1293.
77. Zuccato, E.; Chiabrando, C.; Castiglioni, S.; Bagnati, R.; Fanelli, R.; *Environ. Health Persp.* **2008**, *116*, 1027.
78. Theunis, L.; van Nuijs, A. L. N.; Pecceu, B.; Dubois, N.; Jorens, P. G.; Bervoets, L.; Blust, R.; Neels, H.; Covaci, A.; Charlier, C.; *Rev. Med. Liège* **2008**, *63*, 39.

79. Kasprzyk-Hordern, B.; Dinsdale, R. M.; Guwy, A. J.; *Water Res.* **2009**, *43*, 363.
80. Loganathan, B.; Phillips, M.; Mowery, H.; Jones-Lepp, T. L.; *Chemosphere* **2009**, *75*, 70.
81. van Nuijs, A. L. N.; Pecceu, B.; Theunis, L.; Dubois, N.; Charlier, C.; Jorens, P. G.; Bervoets, L.; Blust, R.; Neels, H.; Covaci, A.; *Water Res.* **2009**, *43*, 1341.
82. Bartelt-Hunt, S. L.; Snow, D. D.; Damon, T.; Shockley, J.; Hoagland, K.; *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 786.
83. van Nuijs, A. L. N.; Pecceu, B.; Theunis, L.; Dubois, N.; Charlier, C.; Jorens, P. G.; Bervoets, L.; Blust, R.; Meulemans, H.; Neels, H.; Covaci, A.; *Addiction* **2009**, *104*, 734.
84. Kasprzyk-Hordern, B.; Dinsdale, R. M.; Guwy, A. J.; *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 1773.
85. Bijlsma, L.; Sancho, J. V.; Pitarch, E.; Ibáñez, M.; Hernández, F.; *J. Chromatogr., A* **2009**, *1216*, 3078.
86. Lin, A. Y. -C.; Wang, X. -H.; Lin, C. -F.; *Chemosphere* **2010**, *81*, 562.
87. Harman, C.; Reid, M.; Thomas, K. V.; *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 5676.
88. Reid, M. J.; Langford, K. H.; Mørland, J.; Thomas, K. V.; *Drug Alcohol Depen.* **2011**, *119*, 179.
89. Botello, I.; Borrull, F.; Aguilar, C.; Calull, M.; *Electrophoresis* **2012**, *33*, 528.
90. González-Mariño, I.; Quintana, J. B.; Rodríguez, I.; González-Díez, M.; Cela, R.; *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 1708.
91. González-Mariño, I.; Quintana, J. B.; Rodríguez, I.; Rodil, R.; Gonzalez-Penas, J.; Cela, R.; *J. Chromatogr., A* **2009**, *1216*, 8435.