



**UnB**

Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS EM ÁGUAS RESIDUÁRIAS  
COLETADAS DURANTE O REVEILLON DO DISTRITO FEDERAL**

Alex de Sene Corado Guedes

Dr. Fernando Fabríz Sodré

Brasília, DF  
2024

ALEX DE SENE CORADO GUEDES

**DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS EM ÁGUAS RESIDUÁRIAS  
COLETADAS DURANTE O REVEILLON DO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade de Brasília como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Dr. Fernando Fabríz Sodré

Brasília

2024

**DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS EM ÁGUAS RESIDUÁRIAS  
COLETADAS DURANTE O REVEILLON DO DISTRITO FEDERAL**

Alex de Sene Corado Guedes

Comissão julgadora da Dissertação para obtenção do grau de Mestre

---

Prof. Dr. Fernando Fabríz Sodré (Presidente)

---

Prof. Dr. Alexandre Fonseca (Membro titular interno)

---

PCF Dr. César Silvino Gomes (Membro titular externo)

---

Profa. Dra. Ana Cristi Basile Dias (Suplente)

Brasília (DF), 28/06/2024

“If we wait for the moment when everything, absolutely everything is ready, we shall never  
begin.”

Ivan Turgenev

iii

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a meus pais e minha esposa, pela imensa ajuda e compreensão que foram fundamentais para que eu pudesse superar esse desafio. Muitíssimo obrigado pelo apoio incondicional, sem vocês eu não conseguiria chegar aqui. Sou muito feliz e grato por ter vocês ao meu lado, essa conquista se deve a vocês.

Agradeço ao meu orientador, Fernando Sodré, por depositar em mim sua confiança e me conceder esta oportunidade de aprendizado e crescimento.

Agradeço também aos colegas do laboratório Rafael Feitosa, Luiz Eduardo, Antônio Pedro e um agradecimento especial a Hadassa Ramos. Sem à ajuda de vocês não teria realizado este trabalho.

Agradeço à CAESB pela coleta e fornecimento das amostras.

Agradeço à CAPES pela bolsa concedida. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	4
1.1	Contexto das drogas de abuso no mundo .....	4
1.2	Contexto das drogas de abuso no Brasil.....	7
1.3	Estimando o uso de drogas via análise de esgoto.....	11
1.4	Extração dos biomarcadores por SPE .....	12
1.5	Quantificação dos analitos.....	14
1.6	Drogas de abuso: metabolismo, excreção e biomarcadores .....	18
1.6.1	<i>Anfetamínicos</i> .....	<b>19</b>
1.6.1.1	<i>Anfetamina: metabolismo e excreção humana</i> .....	19
1.6.1.2	<i>Metanfetamina: metabolismo e excreção humana</i> .....	21
1.6.1.3	<i>MDMA: metabolismo e excreção humana</i> .....	22
1.6.2	<i>Canabinoides</i> .....	<b>24</b>
1.6.3	<i>Cetamina</i> .....	<b>25</b>
1.6.4	<i>Cocáinicos e adulterantes</i> .....	<b>26</b>
1.6.5	<i>Etanol</i> .....	<b>28</b>
1.6.6	<i>Opioides</i> .....	<b>29</b>
1.6.6.1	<i>Heroína: metabolismo e excreção humana</i> .....	30
1.7	Objetivos .....	31
2	PARTE EXPERIMENTAL.....	32
2.1	Reagentes, padrões e materiais.....	32
2.2	Equipamentos .....	32
2.3	Amostragem e preservação da amostra .....	33
2.4	Preparo de amostra .....	34
2.5	Curvas analíticas e análise de amostras.....	35
2.6	Cálculos das concentrações .....	36
2.7	Parâmetros de mérito analítico .....	38
2.8	Estimativas de carga e consumo.....	39
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	42
3.1	Desenvolvimento do método.....	42
3.2	Parâmetros de mérito do método.....	49
3.3	Concentração dos analitos nas amostras .....	59
3.4	Estimativas de carga e consumo.....	61
3.4.1	<i>Anfetamínicos</i> .....	<b>61</b>
3.4.1.1	<i>Anfetamina</i> .....	61
3.4.1.2	<i>Metanfetamina</i> .....	63
3.4.1.3	<i>MDA e MDMA</i> .....	65
3.4.2	<i>Canabinoides</i> .....	<b>69</b>
3.4.3	<i>Cocáinicos e adulterantes</i> .....	<b>75</b>
3.4.3.1	<i>Consumo de cocaína estimado pela benzoilecgonina</i> .....	75
3.4.3.2	<i>Carga de cocaína inalterada</i> .....	85
3.4.3.3	<i>Carga de cocaetilenó</i> .....	87
3.4.3.4	<i>Carga de éster de metilanidroecgonina</i> .....	89

3.4.3.5	<i>Cargas de fenacetina e levamisol</i> .....	91
3.4.4	<i>Cetamina</i> .....	95
3.4.5	<i>Heroína</i> .....	97
4	CONCLUSÕES.....	98
5	PERSPECTIVAS E DIFICULDADES .....	99
6	BIBLIOGRAFIA.....	102

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. O ciclo vicioso do abuso de drogas é alimentado pela falta de oportunidades de emprego e educação, por conflitos e pela pobreza. Adaptado (UNODC, 2021a).....	5
Figura 2. A distribuição geográfica das NPSs tem aumentado, apesar de sua variedade ter diminuído. A intensidade da cor remete a quantidade de NPSs apreendidas. Adaptado (UNODC, 2021a). .....	6
Figura 3. Municípios sorteados para fazer parte do terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, onde os pontos vermelhos marcam as capitais estaduais e os azuis os demais municípios (FIOCRUZ, 2017). .....	8
Figura 4. Estimativa do consumo de álcool para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa) e "binge" (episódios de consumo excessivo). Adaptado (FIOCRUZ, 2017). .....	8
Figura 5. Estimativa do consumo de derivados de tabaco, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017). .....	9
Figura 6. Estimativa de uso de medicamentos não prescritos, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017).. .....	10
Figura 7. Estimativa do consumo de drogas ilícitas, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017). .....	11
Figura 8. Etapas do preparo de amostra após a adição de <i>surrogate</i> , passando da SPE para evaporação e reconstituição até a injeção no cromatógrafo. ....	13
Figura 9. Monômero do sorvente usado no cartucho SPE, com sítios ativos destacados. ....	14
Figura 10. Esquema de um LC/MS-MS acoplado a um espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo, adaptado (ÖSTMAN, 2018). .....	15



Figura 11. Ionização pelos modelos IEM e CRM, adaptado (AWAD; KHAMIS; EL-ANEED, 2015).....	16
Figura 12. Fonte de íons <i>Agilent Jet Stream</i> , adaptado (MORDEHAI; FJELDSTED, 2009). 17	17
Figura 13. Esquema do modo MRM, adaptado (SANTA et al., 2015). .....	18
Figura 14. Fórmula estrutural da anfetamina.....	19
Figura 15. Principais metabólitos da anfetamina, adaptado (CARVALHO et al., 2012). .....	21
Figura 16. Principais metabólitos da metanfetamina, sendo os que os provenientes da subsequente metabolização da anfetamina estão implícitos. Adaptado (CARVALHO et al., 2012).....	22
Figura 17. Principais metabólitos do MDMA, adaptado (DE LA TORRE et al., 2000). .....	23
Figura 18. Principais metabólitos do THC, adaptado (GRACIA-LOR <i>et al.</i> , 2016). .....	24
Figura 19. Principais metabólitos da cetamina, adaptado (ZANOS et al., 2018; HIGHLAND et al., 2021).....	26
Figura 20. Principais metabólitos da cocaína, adaptado (EMCDDA, 2008).....	27
Figura 21. Principais metabólitos do etanol, adaptado (LE DARÉ <i>et al.</i> , 2019). .....	29
Figura 22. Principais metabólitos da heroína, adaptado (WAY; YOUNG; KEMP, 1965; GLARE; WALSH, 1991). .....	30
Figura 23. Localização das estações de tratamento de esgoto ETE Brasília Norte e ETE Brasília Sul e suas respectivas áreas de atendimento, adaptado (DA SILVA et al., 2018). .....	33
Figura 24. Passos envolvidos durante a otimização do método analítico. ....	42
Figura 25. Cromatogramas TIC e XIC para etil sulfato, AEME, levamisol e 6-acetilmorfina. ....	45
Figura 26. Cromatogramas TIC e XIC para anfetamina, MDA, metanfetamina e MDMA.....	46
Figura 27. Cromatogramas TIC e XIC para benzoilecgonina, cetamina, cocaína e cocaetileno. ....	47
Figura 28. Cromatogramas TIC e XIC para fenacetina, anidroecgonina, THC-COOH e THC. ....	48
Figura 29. Curva analítica e gráfico de resíduos para anfetamina.....	51
Figura 30. Curva analítica e gráfico de resíduos para metanfetamina.....	51
Figura 31. Curva analítica e gráfico de resíduos para MDA. ....	52
Figura 32. Curva analítica e gráfico de resíduos para MDMA. ....	52
Figura 33. Curva analítica e gráfico de resíduos para etil sulfato. ....	53
Figura 34. Curva analítica e gráfico de resíduos para tetrahydrocannabinol (THC).....	53
Figura 35. Curva analítica e gráfico de resíduos carboxi-tetrahydrocannabinol (THC-COOH).54	54

Figura 36. Curva analítica e gráfico de resíduos para benzoilecgonina. ....	54
Figura 37. Curva analítica e gráfico de resíduos para cocaína. ....	55
Figura 38. Curva analítica e gráfico de resíduos para cocaetileno. ....	55
Figura 39. Curva analítica e gráfico de resíduos para éster de metilanidroecgonina (AEME).56	
Figura 40. Curva analítica e gráfico de resíduos para fenacetina. ....	56
Figura 41. Curva analítica e gráfico de resíduos para levamisol. ....	57
Figura 42. Curva analítica e gráfico de resíduos para cetamina. ....	57
Figura 43. Curva analítica e gráfico de resíduos para 6-acetilmorfina.....	58
Figura 44. Box-plot do consumo de anfetamina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. ....	61
Figura 45. Carga de anfetamina obtidas em 2021 via análise de esgoto para diversas cidades da Europa, em azul e para as regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte, adaptado (EMCDDA, 2023). ....	63
Figura 46. Box-plot do consumo de metanfetamina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. .	64
Figura 47. Carga de metanfetamina em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023). ....	65
Figura 48. Box-plot da carga de MDA ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. ....	66
Figura 49. Box-plot do consumo de ecstasy (via MDMA) ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. ....	67
Figura 50. Carga de MDMA em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023). ....	68
Figura 51. Box-plot da carga de THC ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. ....	70
Figura 52. Box-plot do consumo de cannabis, via THC-COOH, ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente. ....	71
Figura 53. Comparação do consumo de cannabis calculado neste trabalho com o obtido para amostras do carnaval de 2019 no Distrito Federal. ETE Brasília Norte em vermelho (este trabalho) e em magenta (2019) e ETE Brasília Sul em azul (este trabalho) e em ciano (2019). As datas marcadas com um asterisco (eixo X) são os dias do carnaval. A amostra da ETE Brasília Sul do dia 08/03/19 não foi analisada. Adaptado (SODRÉ et al., 2022). ....	72

Figura 54. Carga de THC-COOH em 2019 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (SODRÉ et al., 2022; EMCDDA, 2023).....	73
Figura 55. Carga de THC-COOH em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	74
Figura 56. Carga de THC-COOH em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	75
Figura 57. Box-plot do consumo de cocaína, via benzoilecgonina, ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	76
Figura 58. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras de 2017 no Distrito Federal. ETE Brasília Norte em vermelho (este trabalho) e em magenta (2017) e ETE Brasília Sul em azul (este trabalho) e em ciano (2017). Nas datas marcadas com um asterisco (eixo X inferior) não houve coleta na ETE Norte. Adaptado (DA SILVA et al., 2018). .....	77
Figura 59. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras de 2018 no Distrito Federal. ETE Brasília Norte em vermelho (este trabalho) e em magenta (2018) e ETE Brasília Sul em azul (este trabalho) e em ciano (2018). Adaptado (GONZÁLEZ-MARIÑO et al., 2019).....	78
Figura 60. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras do Carnaval de 2019 no Distrito Federal. ETE Brasília Norte em vermelho (este trabalho) e em magenta (2019) e ETE Brasília Sul em azul (este trabalho) e em ciano (2019). Os dias marcados com um asterisco são os dias do carnaval. A amostra da ETE Brasília Sul do dia 08/03 não pôde ser analisada. Adaptado (SODRÉ et al., 2022).....	79
Figura 61. Carga de benzoilecgonina em 2017 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (DA SILVA et al., 2018; EMCDDA, 2023). .....	80
Figura 62. Carga de benzoilecgonina em 2018 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	81
Figura 63. Carga de benzoilecgonina em 2019 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	82
Figura 64. Carga de benzoilecgonina em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	83
Figura 65. Carga de benzoilecgonina em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	84

Figura 66. Box-plot da carga de cocaína ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	85
Figura 67. Razão COC/BE na ETE Brasília Sul e ETE Brasília Norte, representados por círculos e triângulos, respectivamente. Amostras de 2017 em roxo, 2018 em verde, 2019 em azul e as do presente trabalho em vermelho. Os dias marcados com um asterisco são referentes ao carnaval de 2019. Linha pontilhada em 0,75. Adaptado (DA SILVA <i>et al.</i> , 2018; GONZÁLEZ-MARIÑO <i>et al.</i> , 2019; SODRÉ <i>et al.</i> , 2022).....	86
Figura 68. Box-plot da carga de cocaetileno ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	87
Figura 69. Razão COE/BE para amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte, representados por círculos e triângulos, respectivamente. Amostras de 2017 em roxo, de 2018 em verde, de 2019 em azul e do presente trabalho em vermelho. As datas marcadas com um asterisco (eixo X) são referentes ao carnaval de 2019. Linha pontilhada em 0,039. Adaptado (DA SILVA <i>et al.</i> , 2018; GONZÁLEZ-MARIÑO <i>et al.</i> , 2019; SODRÉ, Fernando Fabriz <i>et al.</i> , 2022).....	88
Figura 70. Box-plot da carga de AEME ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	89
Figura 71. Comparação entre as cargas de AEME e BE determinadas neste trabalho e adaptadas de (STEENBEEK <i>et al.</i> , 2022) para amostras de 12 cidades europeias. Os dados para da ETE Brasília Sul são representados por pontos azuis, os da ETE Brasília Sul Norte por pontos vermelhos e os europeus por pontos pretos. A linha pontilhada é a de tendência dos dados obtidos neste trabalho. ....	90
Figura 72. Box-plot da carga de fenacetina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	92
Figura 73. Box-plot da carga de levamisol ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	93
Figura 74. Cargas de AEME (linhas cheias) e razão FEN/LEV (linhas tracejadas) ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	94
Figura 75. Box-plot da carga de cetamina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	95
Figura 76. Carga de cetamina em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).....	96

Figura 77. Carga de cetamina observada em Brasília no reveillon de 2022, em verde, comparada as cargas de diversas cidades, em azul, adaptado (EMCDDA, 2024).....	97
Figura 78. Box-plot do consumo de heroína, via 6-aceilmorfina, ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETES Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.....	98

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da fonte de íons.....	17
Tabela 2. Vazão, áreas e população atendida pelas ETEs Brasília Sul e Norte (CAESB, 2019) .....	34
Tabela 3. Desvio padrão relativo máximo para aceitação do método (MAPA, 2011).....	39
Tabela 4. Vazão volumétrica do esgoto afluente em cada ETE nos dias amostrados.....	40
Tabela 5. Fatores de correção usados no cálculo do consumo populacional de algumas drogas de abuso e seus respectivos biomarcadores.....	41
Tabela 6. Parâmetros de aquisição de dados e transições MRM para cada composto.....	43
Tabela 7. Composição da fase móvel em função do tempo de corrida.....	44
Tabela 8. Tempos de retenção (TR) para cada analito e seus respectivos padrões internos. ...	44
Tabela 9. Parâmetros otimizados para a fonte de íons. ....	49
Tabela 10. Parâmetros das curvas de calibração para os compostos estudados.....	50
Tabela 11. Desvio padrão relativo no sinal analítico (n = 3) para cada concentração (em parêntesis, em µg/L) dos analitos de interesse. ....	58
Tabela 12. Limites de detecção e quantificação instrumentais e do método.....	59
Tabela 13. Concentrações, em µg/L, dos analitos nas amostras de esgoto coletadas na ETE Brasília Sul. ....	59
Tabela 14. Concentrações, em µg/L, dos analitos nas amostras de esgoto coletadas na ETE Brasília Norte.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

6AM – 6-acetilmorfina	INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial
AE – Anidroecgonina	JCGM – Comitê Conjunto de Guias de Metrologia, do inglês <i>Joint Committee for Guides in Metrology</i>
AEME – Éster de metilandroecgonina	LENAD – Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira
AMP – Anfetamina	LEV – Levamisol
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária	M3G – Morfina-3-glucoronideo
BE – Benzoilecgonina	MAP – Metanfetamina
COC – Cocaína	MAPA – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
COE – Cocaetileno	MDA – 3,4-metilenodioxianfetamina
EBE – Epidemiologia baseada em esgoto	MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina
ECG – Ecgonina	MOR – Morfina
EME – Éster de metilecgonina	MRM – monitoramento de reações múltiplas, do inglês <i>multiple reaction monitoring</i>
EPA – Agência de proteção ambiental estadunidense, do inglês <i>Environmental Protection Agency</i>	nMOR – Normorfina
ESI – Ionização por electrospray, do inglês <i>Electrospray Ionization</i>	NPS – Novas substâncias psicoativas, do inglês <i>New Psychoactive Substances</i>
EtG – Etil glucoronídeo	SENAD – Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas
EtS – Etil sulfato	SPE – Extração em fase sólida, do inglês <i>Solid Phase Extraction</i>
FEN – Fenacetina	THC – $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz	UNODC – Escritório das Nações Unidas para crime e droga, do inglês <i>United Nations Office of Drug and Crime</i>
HA – 4-hidroxianfetamina	
HER – Heroína	
HHA – 3,4-dihidroxianfetamina	
HHMAP – 3,4-dihidroximetanfetamina	
HMA – 4-hidroxi-3-metoxianfetamina	
HMAP – 4-hidroximetanfetamina	
HMMAP – 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina	
IBGE – Instituto brasileiro de geografia e estatística	

## RESUMO

Neste trabalho, um método foi implementado e aplicado para a detecção de diferentes biomarcadores do uso de drogas durante a semana do Réveillon de 2022 em Brasília/DF. Amostras compostas (24 h) de águas residuais, coletadas na afluência das estações de tratamento de esgoto (ETE) Brasília Norte e Brasília Sul, entre os 28/12/2021 e 04/01/2022. Foram preservadas (pH 2) e armazenadas (-86 °C) até o momento da análise, onde alíquotas (100 mL) previamente filtradas (0,45 µm) tiveram o pH ajustado a 6, foram fortificadas com padrões internos deuterados (*surrogate*) e carregadas em cartuchos SPE (Phenomenex Strata-X®, 200 mg) previamente condicionados. Os biomarcadores foram eluídos com metanol e os extratos resultantes foram evaporados sob fluxo de N<sub>2</sub>, reconstituídos para 1,00 mL, filtrados (0,22 µm) e analisados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas com limites de quantificação entre 5 a 250 ng/L. Foram detectados 14 biomarcadores, entre estimulantes cocaínicos, anfetamínicos, além de canabinoides, opioides e da cetamina. Estimativas de carga e consumo foram produzidas, sendo mais elevadas para amostras da ETE Brasília Norte. Cargas médias diárias (mg/dia a cada 1000 habitantes) na ETE Brasília Sul: AMP 11,1; MAMP 4,7; MDA 13,6; MDMA 6,4; THC 1,5; THC-COOH 62; BE 579; COC 240; COE 10,5; AEME 6; FEN 15,1; LEV 10,9; CET 29,2 e 6AM 61. Já para ETE Brasília Norte: AMP 22,7; MAMP 13,5; MDA 27,6; MDMA 11,5; THC 1,8; THC-COOH 83; BE 1661; COC 947; COE 21; AEME 16; FEN 26; LEV 37; CET 38 e 6AM 86. Para a cocaína, o consumo médio na região coberta pela ETE Brasília Norte (4866±96 mg/dia/1000hab) foi praticamente o dobro da observada em amostras da ETE Brasília Sul, sendo também maior que o observado em períodos não festivos. Maiores cargas para cocaínicos, anfetamínicos e cetamina foram observados durante o fim de semana da virada do ano, corroborando com uso recreativo de drogas estimulantes. Padrões similares de MDMA e MDA sugerem possível combinação de substâncias usadas como *ecstasy*, onde cargas elevadas de MDA corroboram tendências recentes observadas em apreensões. Metanfetamina apresentou padrões similares ao MDMA/MDA, enquanto o padrão de anfetamina, levemente diferente, sugere outras formas de uso, provavelmente via medicamentos. Dados semiquantitativos para opioides revelaram pouca influência no uso de heroína, mas padrões esperados para canabinoides, com consumos similares entre as regiões investigadas, e tendência de maior consumo durante o Réveillon.

**Palavras-chave:** Brasília, epidemiologia do esgoto, estimativas de consumo, cannabis, cocaína, *ecstasy*, anfetamina, metanfetamina, MDA, MDMA, cetamina, heroína.



## ABSTRACT

In this study, a method was implemented and applied for the detection of different biomarkers of drug abuse during the week of the 2022 New Year's Eve in Brasília/DF. Composite (24 h) samples of wastewater were collected at the influents of the Brasília North and Brasília South wastewater treatment plants (WWTP) between 12/28/2021 and 01/04/2022. They were preserved (pH 2) and stored (-86 °C) until the time of analysis, where aliquots (100 mL) previously filtered (0.45 µm) were pH-adjusted (pH 6), fortified with deuterated internal standards (surrogate), and loaded onto SPE cartridges (Phenomenex Strata-X®, 200 mg) previously conditioned. The biomarkers were eluted with methanol and the resulting extracts were evaporated under N<sub>2</sub> flow, reconstituted to 1.00 mL, filtered (0.22 µm), and analyzed by liquid chromatography coupled with mass spectrometry with quantification limits ranging from 5 to 250 ng/L. Fourteen biomarkers of cocaine, amphetamines, cannabinoids, opioids, and ketamine were detected. Load and consumption estimates were produced, revealing higher values for Brasília North WWTP samples. Daily average loads (mg/day/1000 inhabitants) at Brasília Sul WWTP: AMP 11,1; MAMP 4,7; MDA 13,6; MDMA 6,4; THC 1,5; THC-COOH 62; BE 579; COC 240; COE 10,5; AEME 6; FEN 15,1; LEV 10,9; CET 29,2 e 6AM 61. While for Brasília Norte WWTP it was: AMP 22,7; MAMP 13,5; MDA 27,6; MDMA 11,5; THC 1,8; THC-COOH 83; BE 1661; COC 947; COE 21; AEME 16; FEN 26; LEV 37; CET 38 e 6AM 86. For cocaine, the average consumption in the region covered by the Brasília North WWTP (4866±96 mg/day/1000 inhabitants) was almost double that observed in samples from the Brasília South WWTP, and higher than that observed in non-festive periods. Higher values for cocaine, amphetamines, and ketamine were observed during the New Year's weekend, corroborating recreational use of stimulant drugs. Similar patterns of MDMA and MDA suggest a possible combination of substances used as ecstasy, where high loads of MDA corroborate recent trends observed in seizures. Methamphetamine showed patterns similar to MDMA/MDA, while the amphetamine pattern, slightly different, suggests other forms of use, probably via medicine intake. Semiquantitative data for opioids revealed little influence on heroin use, expected use patterns for cannabinoids, with similar consumption between the investigated regions and a trend of higher consumption during New Year's Eve.

**Keywords:** Brasília, sewage epidemiology, consumption estimates, cannabis, cocaine, ecstasy, amphetamine, methamphetamine, MDA, MDMA, ketamine, heroin.

## 1 Introdução

Substâncias psicoativas interferem na percepção de realidade, nos processamentos emocional e comportamental ao agir diretamente no sistema nervoso central (MALBERGIER; AMARAL, 2013). Apesar de estarem em evidência nos últimos anos, não são um problema exclusivo da atualidade.

Existem relatos de que, no século I a.c., chineses e indianos já conheciam os efeitos alucinógenos provocados pela cannabis (DAVENPORT-HINES, 2012). Evidências arqueológicas sugerem que mascar folhas de coca é um hábito com mais de dois mil anos. A *papaver somniferum*, planta da qual se extrai o ópio, foi domesticada a mais de oito mil anos atrás no oeste mediterrâneo, tendo sido sistematicamente cultivada em diversos lugares através das eras. A língua escrita mais antiga que se tem conhecimento, o sumério, conta com ideogramas para papoula, chamada de “a planta do prazer” (DAVENPORT-HINES, 2012).

Uma equipe de pesquisa multidisciplinar determinou a presença de efedrina, atropina e escopolamina em cabelos humanos encontrados em um recipiente de madeira usado em rituais funerários da Idade do Bronze. Os alcaloides foram determinados usando uma metodologia baseada em cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UPLC-HRMS). A datação de carbono do recipiente revelou que este é proveniente de 816 a.c. (GUERRA-DOCE et al., 2023).

Isso mostra que o contato do homem com substâncias alteradoras da consciência é praticamente tão antigo quanto a humanidade em si. Em função dos problemas gerados pelo abuso de drogas, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade como um todo, se faz necessário saber qual a extensão do uso de drogas por uma determinada população.

### 1.1 Contexto das drogas de abuso no mundo

De acordo com o Relatório Mundial sobre Drogas de 2021, organizado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), o consumo de drogas de abuso aumentou significativamente. No ano de 2020, aproximadamente 275 milhões de pessoas consumiram algum tipo de droga, o que representa um aumento de 22% em relação a 2010. As projeções indicam que esse número pode aumentar em cerca de 11% até 2030 (UNODC, 2021a). Sendo que a droga mais usada no mundo é o álcool, seguido pela cannabis (UNODC, 2021a; WINSTOCK et al., 2021)

O relatório aponta que um dos fatores que contribuíram para esse aumento foi uma diminuição na percepção do risco no consumo de cannabis, mesmo os produtos derivados desta tendo aumentado em potência nos últimos anos. Na América do Norte a potência da cannabis, dada pelo teor de THC e outros compostos ativos no material vegetal, chegou a ser quatro vezes maior, enquanto na Europa foi duas vezes maior, se comparados com os produtos do ano de 1995 (CHANDRA *et al.*, 2019; UNODC, 2021a).

Curiosamente, apesar desse aumento na potência, a proporção de adolescentes que considera o uso de cannabis perigoso tem diminuído. Isso sugere uma preocupante mudança na percepção de risco relacionada ao uso de drogas, o que pode ter contribuído para o aumento do consumo (UNODC, 2021a).

A crise econômica decorrente da pandemia da COVID-19 resultou em um aumento nas estatísticas de desemprego, desigualdade, pobreza e problemas mentais, fatores que estão associados ao início do uso de drogas de abuso (UNODC, 2021a). Como resultado, a pandemia exacerbou os elementos que alimentam o ciclo vicioso do abuso de drogas, como ilustrado na Figura 1.



Figura 1. O ciclo vicioso do abuso de drogas é alimentado pela falta de oportunidades de emprego e educação, por conflitos e pela pobreza. Adaptado (UNODC, 2021a).

O tráfico de drogas parece não ter sido afetado pela pandemia, operando em níveis iguais ou até mesmo superiores aos anteriores ao lockdown, impulsionado pelo uso de novas tecnologias para vendas e entregas sem contato. Entre meados de 2017 e 2020, o faturamento do setor foi cerca de quatro vezes maior do que nos seis anos anteriores (2011 a meados de 2017), indicando um aumento no consumo de drogas nos últimos anos (UNODC, 2021a).

Durante a pandemia, por exemplo, houve aumento no consumo de cannabis e de calmantes benzodiazepínicos, além de um aumento de 37% na área de terras destinadas ao cultivo de papoula entre 2019 e 2020 (UNODC, 2021a).

As novas substâncias psicoativas – NPS, do inglês *new psychoactive substances*, continuam sendo um grande desafio. Atualmente, a preocupação não está mais relacionada à variedade de NPS, mas sim à sua distribuição global, como ilustrado na Figura 2. Nos países desenvolvidos, a detecção de NPS tem diminuído, passando de 163 novas substâncias em 2013 para apenas 71 em 2019 (UNODC, 2021a).

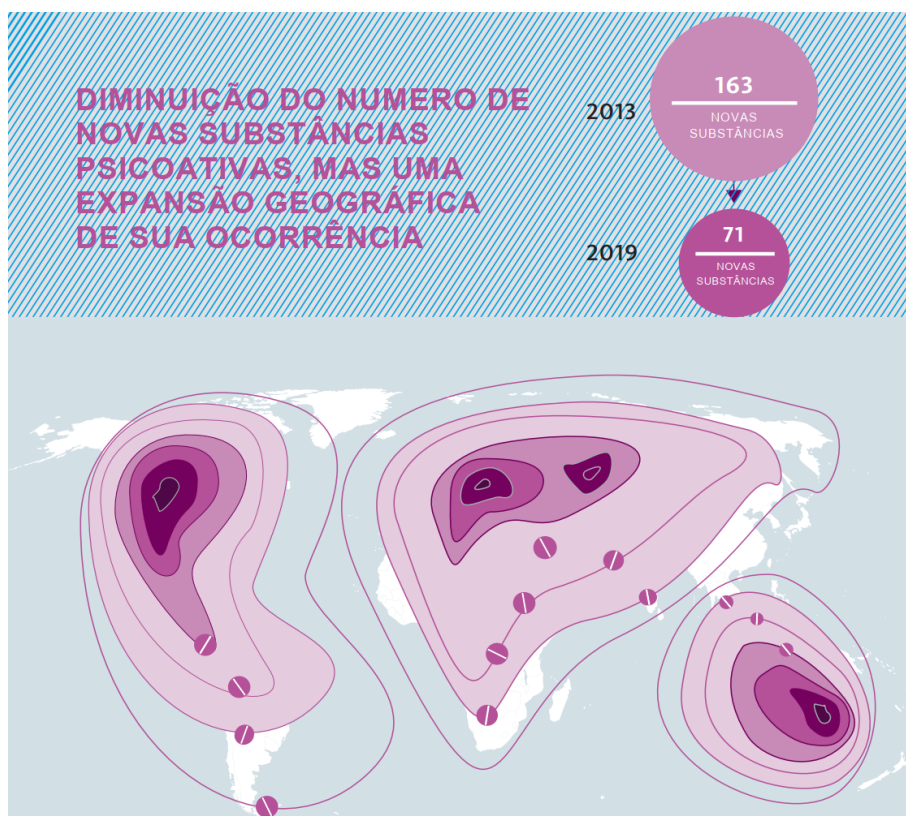


Figura 2. A distribuição geográfica das NPSs tem aumentado, apesar de sua variedade ter diminuído. A intensidade da cor remete a quantidade de NPSs apreendidas. Adaptado (UNODC, 2021a).

Já nos países em desenvolvimento as apreensões de drogas têm aumentado. Na África elas aumentaram de menos de 1 kg em 2015 para 820 kg em 2019, enquanto na América Central e do Sul, houve um aumento de 60 kg para 644 kg no mesmo período. Durante a pandemia, ocorreu um aumento nas mortes relacionadas ao uso de opioides na América do Norte, mas uma diminuição no uso de cocaína e MDMA. Além disso, as apreensões mundiais de metanfetamina triplicaram, enquanto as apreensões de seus precursores internacionalmente controlados caíram 99%, sugerindo o uso de rotas sintéticas diferentes (UNODC, 2021a).

## 1.2 Contexto das drogas de abuso no Brasil

A Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD), vinculada ao Ministério da Justiça e Segurança Pública, é responsável pela aquisição e divulgação de dados epidemiológicos sobre o uso de drogas no Brasil. A SENAD financia o Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (LENAD), sendo que o levantamento mais recente foi realizado em 2015 pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e divulgado em 2017 (FIOCRUZ, 2017).

Os dados do LENAD foram obtidos através de questionários respondidos por 16.273 pessoas entre 12 e 65 anos, de ambos os sexos, em 351 municípios, incluindo capitais, regiões metropolitanas, zonas rurais e áreas de fronteira. A amostragem seguiu uma metodologia similar ao censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A Figura 3 mostra a localização dos municípios sorteados, com as capitais em vermelho e as demais localidades em azul (FIOCRUZ, 2017).



Figura 3. Municípios sorteados para fazer parte do terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, onde os pontos vermelhos marcam as capitais estaduais e os azuis os demais municípios (FIOCRUZ, 2017).

Foram coletados dados sobre o uso de diversas drogas, incluindo tabaco, álcool, cocaína, maconha, crack, solventes, heroína, ecstasy, tranquilizantes benzodiazepínicos, esteroides anabolizantes, sedativos barbitúricos, estimulantes anfetamínicos, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, LSD, cetamina e chá de ayahuasca, abrangendo informações sobre padrões de uso, prevalência, uso problemático, percepções sobre disponibilidade e risco (FIOCRUZ, 2017).

No Brasil, o álcool é a droga mais consumida, com uma prevalência de 66,4% da população, ou seja, mais de 101 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos já consumiram pelo menos uma vez na vida. Nos últimos 12 meses anteriores à pesquisa, cerca de 66 milhões de pessoas consumiram bebidas alcoólicas, representando uma prevalência de 43,1%. Já nos últimos 30 dias anteriores à pesquisa, pelo menos 46 milhões de pessoas consumiram álcool, representando uma prevalência de 30,1% na população (FIOCRUZ, 2017).

Outro parâmetro usado no III LENAD foi o consumo excessivo eventual (*binge drinking*), que é definido como o consumo, em uma única ocasião nos trinta dias anteriores à pesquisa, de cinco ou mais doses, para homens, ou quatro ou mais doses, para mulheres. A Figura 4 sumariza os achados para consumo de álcool (FIOCRUZ, 2017).

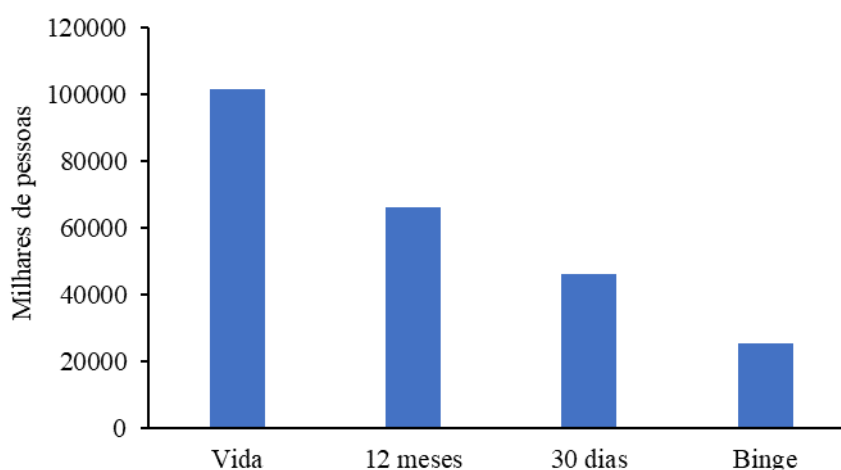


Figura 4. Estimativa do consumo de álcool para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias"

(consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa) e "binge" (episódios de consumo excessivo). Adaptado (FIOCRUZ, 2017).

Em segundo lugar em número de usuários no Brasil estão os produtos derivados de tabaco, incluindo cigarro industrializado, cigarro de cravo ou Bali, de palha ou enrolado à mão, charuto, cigarrilha, cachimbo e narguilé, tabaco de mascar, aspirar ou rapé (FIOCRUZ, 2017). A Figura 5 sumariza os achados para o consumo de tabaco.

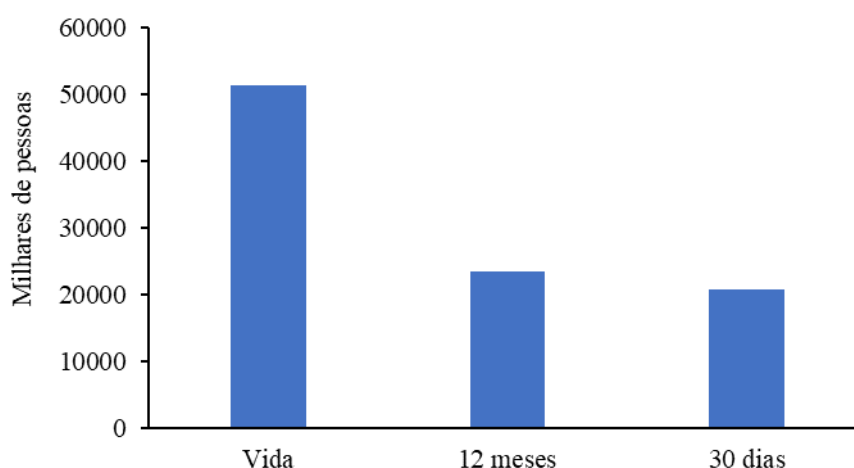


Figura 5. Estimativa do consumo de derivados de tabaco, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017).

Segundo o III LENAD, cerca de 51,2 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos consumiram produtos de tabaco ao menos uma vez na vida, representando uma prevalência de 33,5%. Nos doze meses anteriores a pesquisa o número de usuários era cerca de 23 milhões de pessoas entre 12 e 65, representando uma prevalência de 15,4% e os usuários nos trinta dias antecedentes a pesquisa somavam 20 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos, representando uma prevalência de 13,6% (FIOCRUZ, 2017).

Medicamentos, quando usados de maneira imprópria, podem acarretar em prejuízos a saúde. Algumas classes de fármacos, se usados por um tempo e/ou de forma indevida, podem ocasionar dependência. Assim sendo, o nível de uso não prescrito destas substâncias é uma informação relevante (FIOCRUZ, 2017). Os achados para o consumo de alguns medicamentos estão sumarizados na Figura 6.

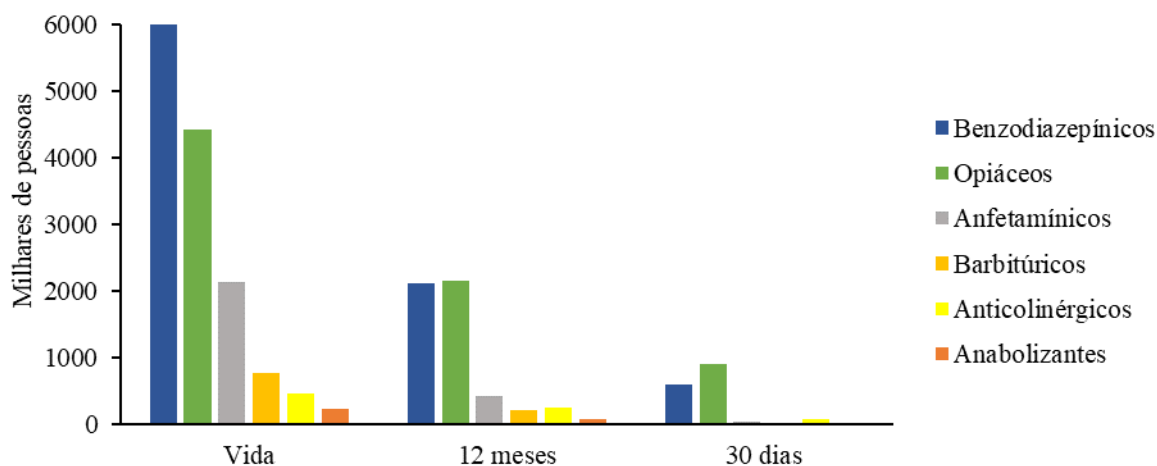


Figura 6. Estimativa de uso de medicamentos não prescritos, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017)..

Conforme dados do III LENAD, no que tange às substâncias ilícitas, os derivados de cannabis são os mais consumidos, com quase 12 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos consumindo seus produtos ao menos uma vez na vida (prevalência de 7,7%). A cocaína fica em segundo lugar em número de pessoas que usaram ao menos uma vez na vida, somando 4,7 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos, o que se traduz numa prevalência de 3,1% (FIOCRUZ, 2017). Em seguida, por ordem decrescente de quantidade de pessoas entre 12 e 65 anos que fizeram uso ao menos uma vez na vida, tem-se: solventes (4,2 milhões, 2,8% de prevalência), crack (1,4 milhão, 0,9% de prevalência), LSD (1,2 milhão, 0,8% de prevalência), MDMA (cerca de um milhão, 0,7% de prevalência), chá de Ayahuasca (quase 600 mil, 0,4% de prevalência), qualquer droga injetável (quase 600 mil, 0,4% de prevalência), heroína (460 mil, 0,3 % de prevalência) e cetamina (quase 300 mil, 0,2% de prevalência) (FIOCRUZ, 2017).

A Figura 7 sumariza os dados para uso uma vez na vida, nos 12 meses anteriores e nos 30 dias anteriores a pesquisa.



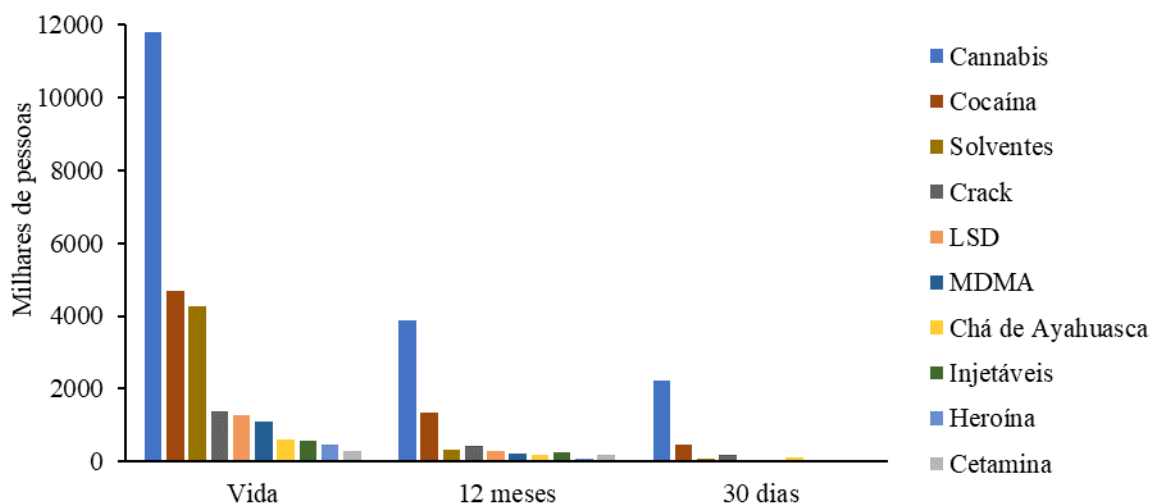


Figura 7. Estimativa do consumo de drogas ilícitas, para pessoas entre 12 e 65 anos, segundo o terceiro Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População. "Vida" (consumo pelo menos uma vez na vida); "12 meses" (consumo nos 12 meses anteriores à pesquisa); "30 dias" (consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa). Adaptado (FIOCRUZ, 2017).

### 1.3 Estimando o uso de drogas via análise de esgoto

A abordagem clássica para estimar o uso de drogas em uma população envolve auto declaração em formulários/questionários e dados de apreensões pela polícia (EMCDDA, 2021; FIOCRUZ, 2017). Esses métodos são demorados para compilar (o III LENAD levou meses para concluir entrevistas e mais de um ano para analisar e publicar os dados), custosos e sujeitos a imprecisões e omissões de informações devido à natureza ilícita da atividade investigada. Além disso, há aspectos relacionados à subjetividade, uma vez que as declarações podem não condizer com a verdade.

Também existem os problemas inerentes da pesquisa domiciliar: recusa em responder as perguntas, dificuldade em encontrar as residências selecionadas e desinteresse por parte dos entrevistados foram algumas das dificuldades relatadas pelos aplicadores dos questionários (FIOCRUZ, 2017).

No entanto existe outra abordagem, postulada em 2001 por Christian G. Daughton, na época diretor da divisão de química ambiental da agência de proteção ambiental estadunidense (Environmental Protection Agency – EPA). A epidemiologia baseada em esgoto (EBE) trata da análise qualitativa e quantitativa das águas residuárias e busca elucidar questões acerca dos padrões de uso de diversas substâncias, incluindo produtos de cuidado pessoal, fármacos e drogas de abuso (DAUGHTON, 2001).

A EBE se fundamenta no fato de que quase tudo que usamos é excretado ou descartado como produto inalterado ou como uma mistura de metabólitos, de modo que uma análise quantitativa de marcadores e biomarcadores adequados pode ser usada para estimar o uso de determinadas substâncias por uma população (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

A ideia central deste tipo de abordagem é a não invasão da privacidade dos indivíduos e a possibilidade de se obter dados praticamente em tempo real que permitam estimar a extensão do uso de determinadas substâncias por uma comunidade assim como a exposição da biota aquática a xenobióticos (DAUGHTON, 2001).

Não demorou muito para que esta nova abordagem fosse colocada em prática: em 2005 fora quantificada cocaína em águas superficiais na Itália (ZUCCATO *et al.*, 2005) e, três anos mais tarde, em águas residuárias (ZUCCATO *et al.*, 2008). Foi este grupo de pesquisa que delineou a estratégia para estimativa do uso de uma determinada substância por uma população a partir das concentrações de um biomarcador desta encontrado no esgoto.

#### **1.4 Extração dos biomarcadores por SPE**

Extração em fase sólida, do inglês *solid phase extraction (SPE)*, é a técnica mais usada no preparo de amostra no contexto da EBE. (HEUETT *et al.*, 2015; FONTANALS *et al.*, 2019).

A SPE é baseada na adsorção dos biomarcadores em um sorvente sólido, onde, idealmente, apenas os compostos de interesse ficariam adsorvidos enquanto que demais componentes da matriz não. Porém, uma pequena parte dos componentes da matriz também pode se impregnar no sorvente. Uma vez adsorvidos, os biomarcadores são eluídos usando solventes adequados, de modo que se obtém o conteúdo de interesse da amostra sem a maior parte da interferência da matriz (PAWLISZYN; LORD, 2011). Além disso, se obtém uma pré-concentração dos analitos e menores limites de detecção e quantificação, visto que o conteúdo da amostra é eluído em um volume menor do que fora carregado no cartucho SPE.

O preparo da amostra é uma etapa crucial em qualquer análise em nível traço, sendo ainda mais importante em matrizes complexas. O preparo de amostra geralmente toma grande parte do tempo da análise e sua execução é complexa (BUSZEWSKI; SZULTKA, 2012).

E este é o caso no tratamento da amostra na EBE, que pode passar por uma filtração prévia, seguida de adição de padrões internos deuterados como *surrogate* e, finalmente, culminando com a extração em fase sólida dos analitos (ZUCCATO et al., 2005).

O padrão *surrogate* é usado como um fator de correção no cálculo dos analitos, sendo idealmente usados análogos deuterados dos compostos alvo. Dessa maneira pode se levar em conta as variações entre as extrações de cada analito da amostra.

A SPE pode ser dividida em quatro etapas: condicionamento com solventes adequados, para liberação dos sítios ativos do sorbente; carregamento da amostra; lavagem, que é opcional, e secagem do cartucho; eluição da amostra. Uma vez eluída a amostra é evaporada e reconstituída em volume e solvente adequados para injeção no cromatógrafo. A Figura 8 ilustra as etapas de SPE, evaporação, reconstituição e injeção.

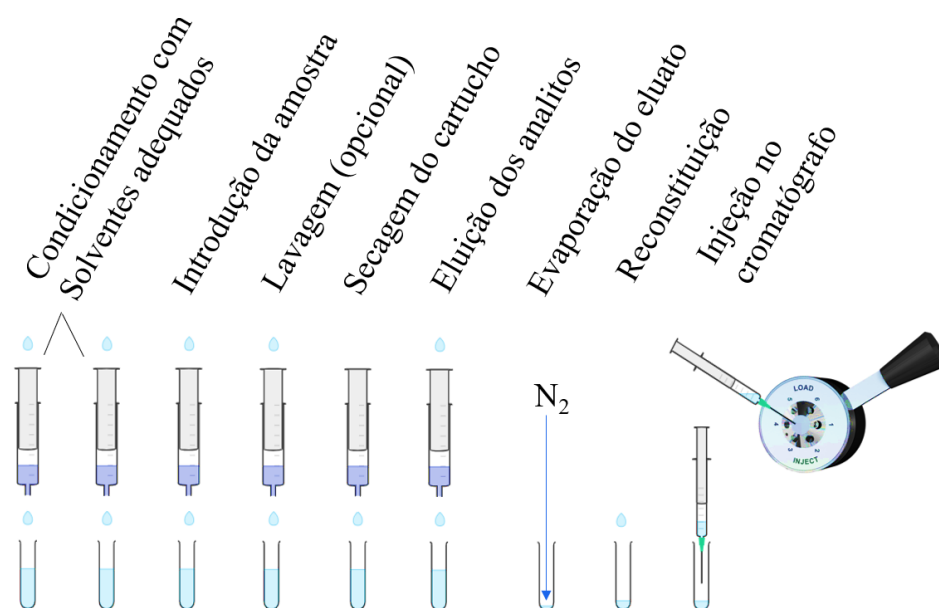


Figura 8. Etapas do preparo de amostra após a adição de *surrogate*, passando da SPE para evaporação e reconstituição até a injeção no cromatógrafo.

A escolha apropriada do sorbente é crucial para o sucesso da SPE. Em função dos analitos estudados, o ideal é que o sorbente apresente sítios hidrofílicos e lipofílicos, possibilitando a retenção de todos compostos de interesse usando um único cartucho. Com base em estudos anteriores, realizados em Brasília, o cartucho Strata-X foi selecionado devido à sua alta recuperação (FEITOSA, 2012; DA SILVA et al., 2018; SODRÉ et al., 2018).

O cartucho Strata-X utiliza um sorvente polimérico de fase reversa, retendo compostos neutros, ácidos ou básicos. Isto é devido à sua estrutura, que permite interações  $\pi$ - $\pi$ , apolares e dipolo-dipolo. A Figura 9 apresenta o monômero utilizado na fase estacionária, mostrando seus sítios ativos. A porção em vermelho indica o sítio das interações dipolo-dipolo, a porção em azul o sítio das interações apolares, e o anel benzênico é responsável pelas interações  $\pi$ - $\pi$ .

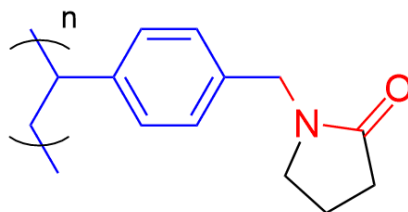


Figura 9. Monômero do sorvente usado no cartucho SPE, com sítios ativos destacados.

## 1.5 Quantificação dos analitos

Um método analítico para quantificação de concentrações traço e ultra traço de compostos similares e em uma matriz complexa precisa de ser extremamente sensível e seletivo. A cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com fonte de ionização por electrospray, do inglês *Electron Spray Ionization* (ESI), se consagrou como a técnica mais utilizada no contexto da EBE (O'ROURKE; SUBEDI, 2020; HOW; GAMAL EL-DIN, 2021; STYSZKO et al., 2021).

Isso se deve ao fato de que uma etapa de separação em conjunto com uma análise altamente seletiva, como a espectrometria de massas em tandem, garante a correta identificação e quantificação dos compostos alvo. A Figura 10 mostra um esquema de um instrumento LC/MS-MS do tipo triplo quadrupolo (TQ). O equipamento usado neste trabalho tem uma configuração similar.

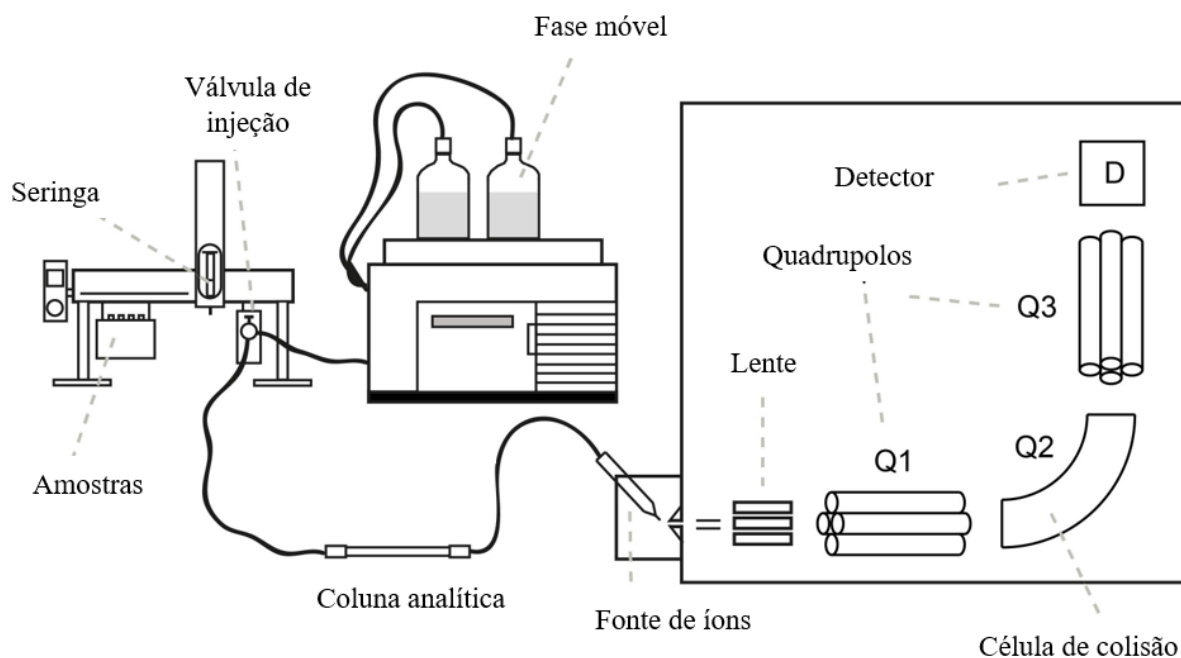


Figura 10. Esquema de um LC/MS-MS acoplado a um espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo, adaptado (ÖSTMAN, 2018).

A fonte de íons é a peça chave para o acoplamento da cromatografia líquida a espectrometria de massas, servindo de interface entre os fluxos líquido e gasoso e promovendo a ionização. Em uma fonte ESI os íons são transferidos da solução para fase gasosa, através da aplicação de um alto potencial elétrico entre o nebulizador e a entrada do capilar do analisador de massas, gerando um aerossol de partículas carregadas (SMITH, 2004; GROSS, 2017).

Este campo elétrico deforma o menisco, que toma a forma de um cone, denominado cone de Taylor. Nele, as cargas são separadas em função da carga, até que a tensão superficial é rompida e partículas são ejetadas em direção ao capilar (SMITH, 2004; GROSS, 2017).

Assim, ESI não gera íons, apenas os transfere para fase gasosa. Por isso são necessários modificadores de fase em aplicações LC/MS, de modo a garantir que existam íons em solução. Existem dois mecanismos pelos quais os íons são transferidos para fase gasosa, o modelo de carga residual (RCM), do inglês *charge residue model* e o modelo de evaporação do íon (IEM), do inglês *ion evaporation model*. Ambos acontecem ao mesmo tempo, porém para moléculas pequenas (<3000 Da) o IEM é mais significativo (LIUNI; WILSON, 2011).

No RCM, a dessolvatação ocorre por perdas sucessivas do solvente, até que a gotícula restante não seja mais suficiente para solvatar uma única molécula. Isso leva à

transferência de prótons para a molécula, de modo que a dessolvatação completa antecede a ionização. No IEM, por sua vez, ocorre a ionização do analito antes da dessolvatação completa, o íon é formado a partir sua ejeção da gotícula em função da alta densidade de carga (AWAD; KHAMIS; EL-ANEED, 2015; GROSS, 2017). A Figura 11 esquematiza ambos mecanismos de ionização em modo positivo.

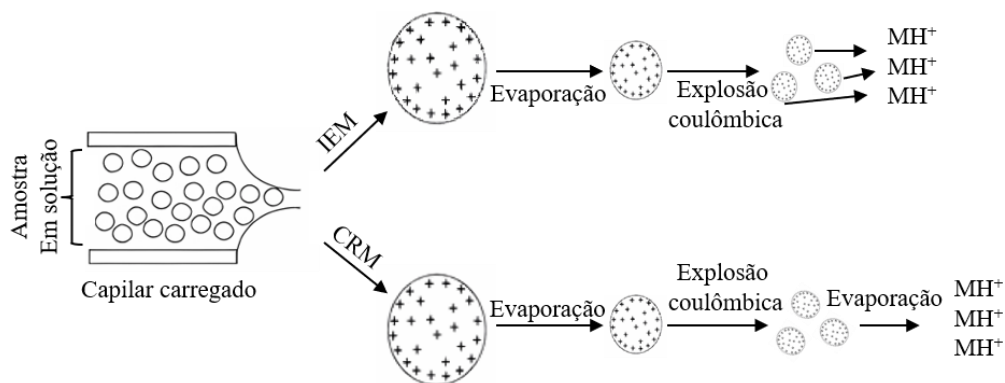


Figura 11. Ionização pelos modelos IEM e CRM, adaptado (AWAD; KHAMIS; EL-ANEED, 2015).

A Figura 12 tras um esquema da fonte de íons *Agilent Jet Stream*, que é do tipo ESI assistida pneumaticamente. Nela um gás super aquecido envolve o spray, de modo a aumentar a densidade de íons na frente do capilar e facilitar a evaporação do solvente.

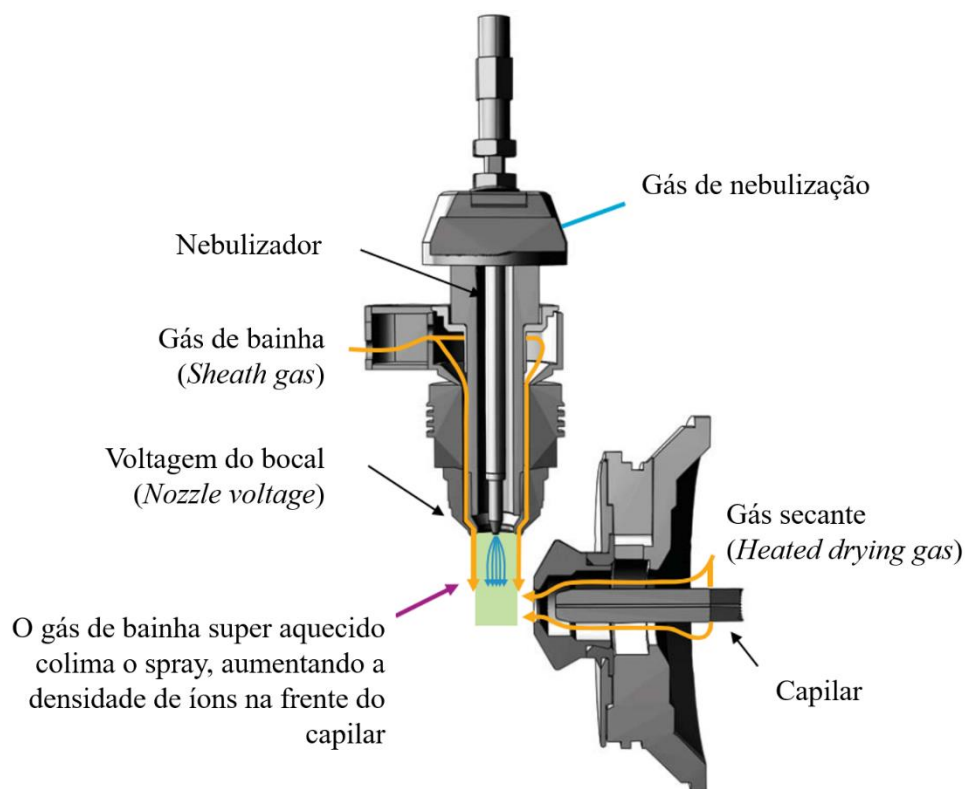


Figura 12. Fonte de íons *Agilent Jet Stream*, adaptado (MORDEHAI; FJELDSTED, 2009).

Para uma análise adequada os parâmetros da fonte e do triplo quadrupolo devem ser otimizados. A Tabela 1 mostra os parâmetros da fonte, indicando quais são dependentes da etapa cromatográfica e quais são dependentes do analito.

Tabela 1. Parâmetros da fonte de íons.

Parâmetros da fonte	
Dependentes do composto	Dependentes da etapa cromatográfica
<i>Capillary voltage</i>	Pressão do gás de nebulização
<i>Fragmentor voltage</i>	Temperatura do gás secante
<i>Nozzle voltage</i>	Fluxo do gás secante
Energia de colisão	Fluxo do gás de bainha
Temperatura do gás de bainha	

O *fragmentor voltage* (em alguns sistemas é chamado de *declustering potential*) é o potencial aplicado entre a saída do capilar e o *skimmer* na entrada do triplo quadrupolo. Tem a função de acelerar os íons em direção ao analisador, mas também pode causar fragmentação na própria fonte de íons. Sua intensidade está diretamente relacionada a abundância de íons e seu valor ideal é dependente da estrutura do composto e do quanto a fragmentação na fonte é desejada (SUN et al., 2022).

Em vista das condições de ionização e do fato de que esta depende diretamente da fase móvel da etapa cromatográfica, a ionização ESI não é reprodutível. De modo que para se obter dados relevantes, espectrometria de massa em tandem (MS/MS) ou em alta resolução é necessária (FAMIGLINI et al., 2021).

O analisador do tipo triplo quadrupolo é adequado para obtenção de espectros MS/MS quantitativos, para tanto é operado no modo de monitoramento de múltiplas reações, do inglês *multiple reaction monitoring* (MRM). Neste modo de operação o primeiro quadrupolo funciona como um filtro de massas, que direciona apenas os íons com a massa do analito para serem fragmentados no segundo quadrupolo. Os fragmentos gerados são então analisados no terceiro quadrupolo, gerando um espectro do tipo MS-MS.

A análise dos fragmentos garante a correta identificação dos compostos e a relação de intensidade dos sinais possibilita a geração de uma curva de calibração para quantificação dos biomarcadores.

A Figura 13 ilustra uma análise do tipo MRM.

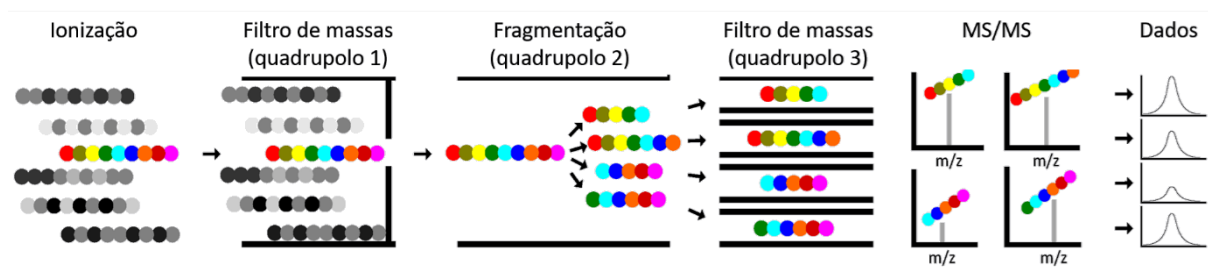


Figura 13. Esquema do modo MRM, adaptado (SANTA et al., 2015).

## 1.6 Drogas de abuso: metabolismo, excreção e biomarcadores

A estimativa do consumo de drogas via EBE está intimamente ligada a seleção do biomarcador adequado: seja ele a droga inalterada ou um metabólito desta, sendo que os metabólitos são preferíveis. Isto porque a droga inalterada pode ter sido despejada no sistema de esgoto por outras vias que não o consumo humano: o descarte, uso e manipulação das substâncias podem acabar por introduzi-las no esgoto (GRACIA-LOR et al., 2016).

Assim sendo, um biomarcador para consumo de drogas de abuso deve ser: mensurável em águas servidas; só estar presente no esgoto por ter sido excretado pelo



corpo humano; ter um perfil de excreção bem definido, evitando assim uma interferência por outras possíveis fontes; ter baixa adsorção à matéria suspensa no esgoto e ser estável no esgoto, amostragem e transporte. (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

Desse modo conhecer o perfil farmacológico das drogas estudadas é essencial, visto que a taxa de excreção influencia diretamente o retro cálculo para massa consumida, conforme mostrado na Equação 15 (página 40).

### 1.6.1 Anfetamínicos

Na classe dos anfetamínicos estão as drogas que compartilham o núcleo estrutural da anfetamina, mostrada na Figura 14. Consequentemente possuem também metabólitos em comum.

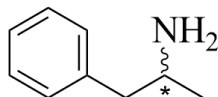


Figura 14. Fórmula estrutural da anfetamina, carbono quiral marcado com um asterisco.

#### 1.6.1.1 Anfetamina: metabolismo e excreção humana

A anfetamina (AMP) é um composto quiral, visto que o carbono 2 tem quatro substituintes diferentes. A síntese ilegal geralmente produz uma mistura racêmica, sendo que a (S)-anfetamina é um estimulante mais potente e é metabolizada mais rapidamente, enquanto que a (R)-anfetamina é menos potente, sendo metabolizada com menor velocidade, por isso esta é predominante na urina, mesmo quando o usuário consome anfetamina mistura racêmica (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

AMP é degradada por 3 processos: via hidroxilação aromática, gerando a 4-hidroxianfetamina (HA); por hidroxilação alifática, gerando a norefedrina; e pela desaminação oxidativa, gerando fenilacetona (CARVALHO *et al.*, 2012).

4-hidroxinorefedrina é gerada por dois processos diferentes: via hidroxilação alifática a partir da HA e da norefedrina. HA também gera a 3,4-dihidroxianfetamina (HHA) via hidroxilação aromática. HHA forma 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) via O-metilação (CARVALHO *et al.*, 2012).

A fenilacetona é oxidada a ácido benzoico, que por sua vez se conjuga com glicina formando ácido hipúrico. Fenilacetona também sofre uma hidroxilação aromática, dessa forma gerando 4-hidroxifenilacetona, que por sua vez é hidroxilada novamente, formando assim a 3,4-dihidroxifenilacetona (CARVALHO *et al.*, 2012).

A Figura 15 mostra os principais metabólitos da anfetamina, onde os majoritários em termos de excreção são os ácidos benzoico e hipúrico com taxas de  $23,7 \pm 2,6\%$  e  $16,3 \pm 3,1\%$  respectivamente, enquanto que a taxa de excreção da anfetamina inalterada é de  $36,1 \pm 8,4\%$  (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

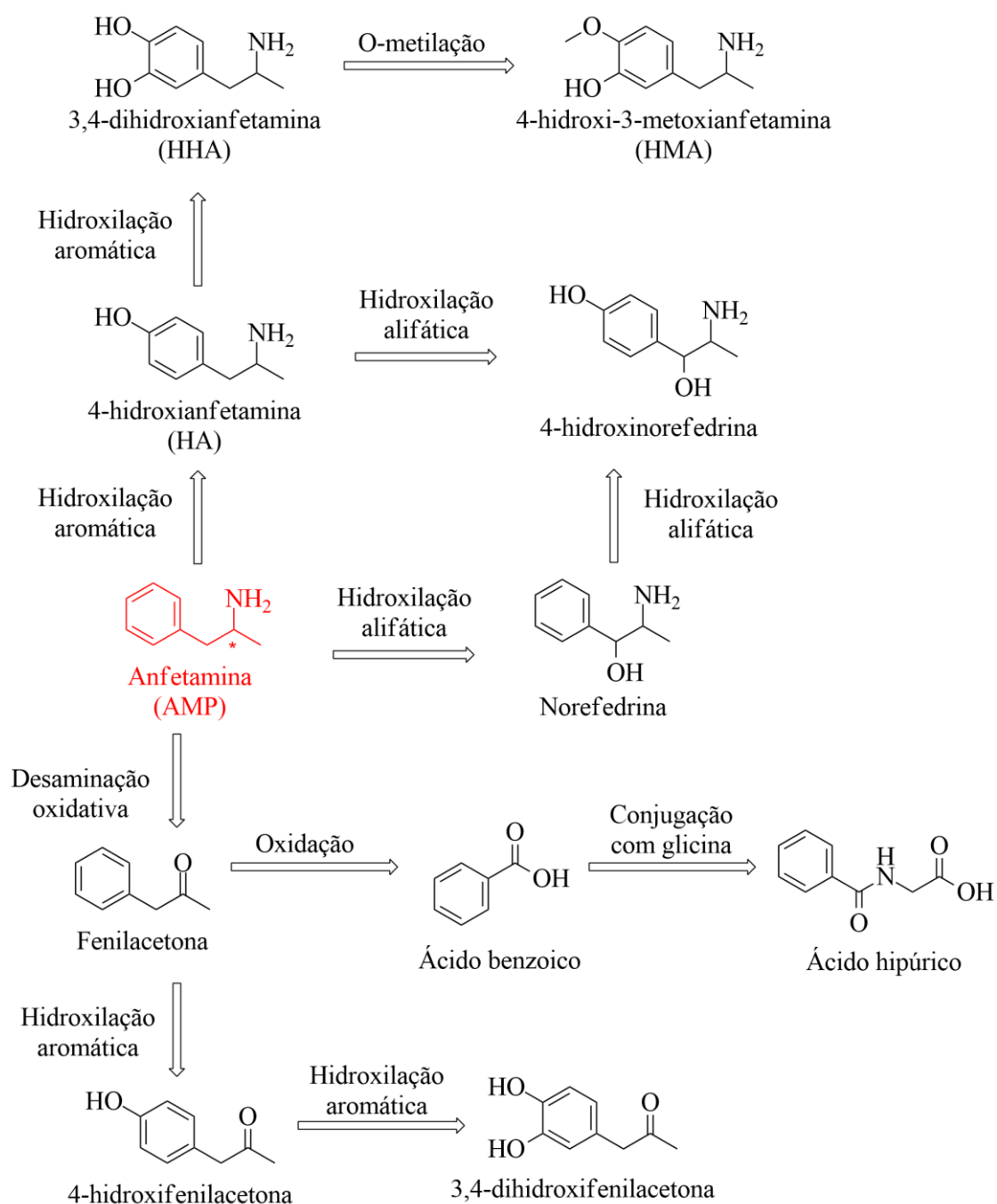


Figura 15. Principais metabólitos da anfetamina, adaptado (CARVALHO et al., 2012).

Como os metabólitos com maior taxa de excreção não são exclusivos do consumo de anfetamina a droga inalterada é usada como biomarcador do consumo, porém a estimativa do uso de anfetamina a partir da concentração desta encontrados nos esgotos deve ser feita levando em consideração os níveis de metanfetamina encontrados, visto que cerca de 7% da metanfetamina consumida é metabolizada e excretada como anfetamina (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

Como a própria droga inalterada é usada como biomarcador o fator de correção se reduz ao inverso de sua taxa de excreção, isto é, o fator de correção para AMP é de 2,77 (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

### 1.6.1.2 Metanfetamina: metabolismo e excreção humana

A metanfetamina (MAP) é um composto quiral, visto que o carbono 2 tem quatro substituintes diferentes. e sua síntese ilegal pode produzir apenas o isômero S que é o mais potente, ou uma mistura racêmica. De modo que a forma de apresentação (pura ou racêmica) e a forma de consumo (oral, intranasal, fumada ou intravenosa) influenciam as taxas de excreção (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

A Figura 16 mostra os principais metabólitos da metanfetamina, que via N-desmetilação produz anfetamina, desse modo a metanfetamina gera também todos os metabólitos inerentes do consumo de anfetamina.

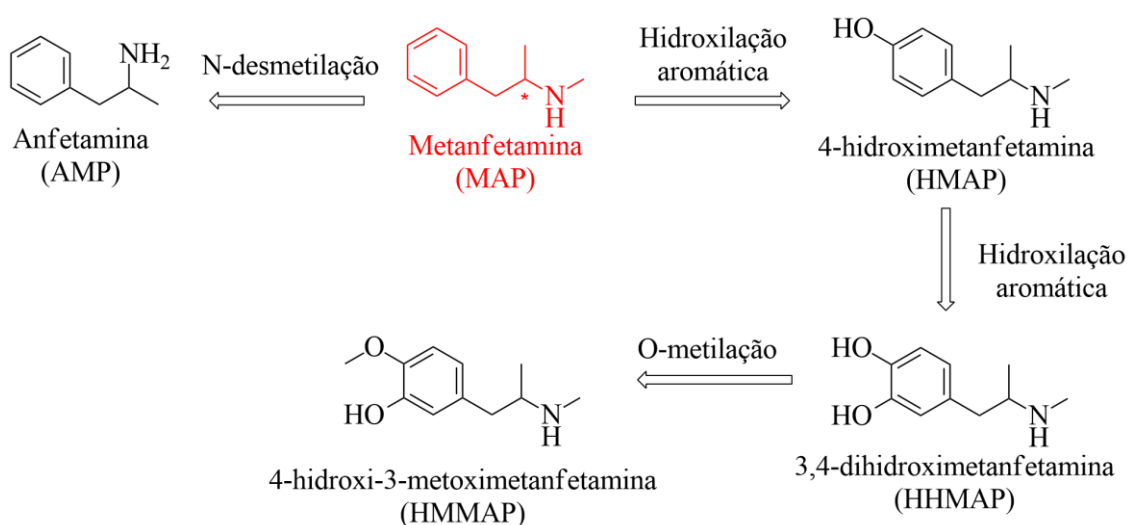


Figura 16. Principais metabólitos da metanfetamina, sendo os que os provenientes da subsequente metabolização da anfetamina estão implícitos. Adaptado (CARVALHO et al., 2012).

Por uma hidroxilação aromática é produzida a 4-hidroxi metanfetamina (HMAP); que por sua vez passa mais uma vez pelo mesmo processo gerando a 3,4-dihidroxi metanfetamina (HHMAP); esta sofre uma O-metilação, formando a 4-hidroxi-3-metoxi metanfetamina (HMMAP) (CARVALHO et al., 2012).

A HMAP é um metabólito exclusivo do consumo da metanfetamina, sendo excretada pela urina numa taxa de 8% a 15%. Porém não se sabe muito a respeito de sua estabilidade no esgoto, então a própria droga inalterada (MAP) é usada como o biomarcador do consumo, já que quando consumida oralmente na forma racêmica  $22,7 \pm 6,4\%$  é excretado e quando apenas o isômero (S) é usado a excreção inalterada é de  $40,9 \pm 14,8\%$  (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

Como a própria droga inalterada é usada como biomarcador o fator de correção se reduz ao inverso de sua taxa de excreção, isto é, o fator de correção para MAP é de 4,4 (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

### 1.6.1.3 MDMA: metabolismo e excreção humana

O 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), comumente conhecido como ecstasy, também é um composto quiral, de modo que a síntese clandestina geralmente resulta numa mistura racêmica. A Figura 17 mostra os principais metabólitos para o MDMA, onde uma seta preenchida denota uma via metabólica preferencial e uma seta sem preenchimento uma via secundária (DE LA TORRE *et al.*, 2000; GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

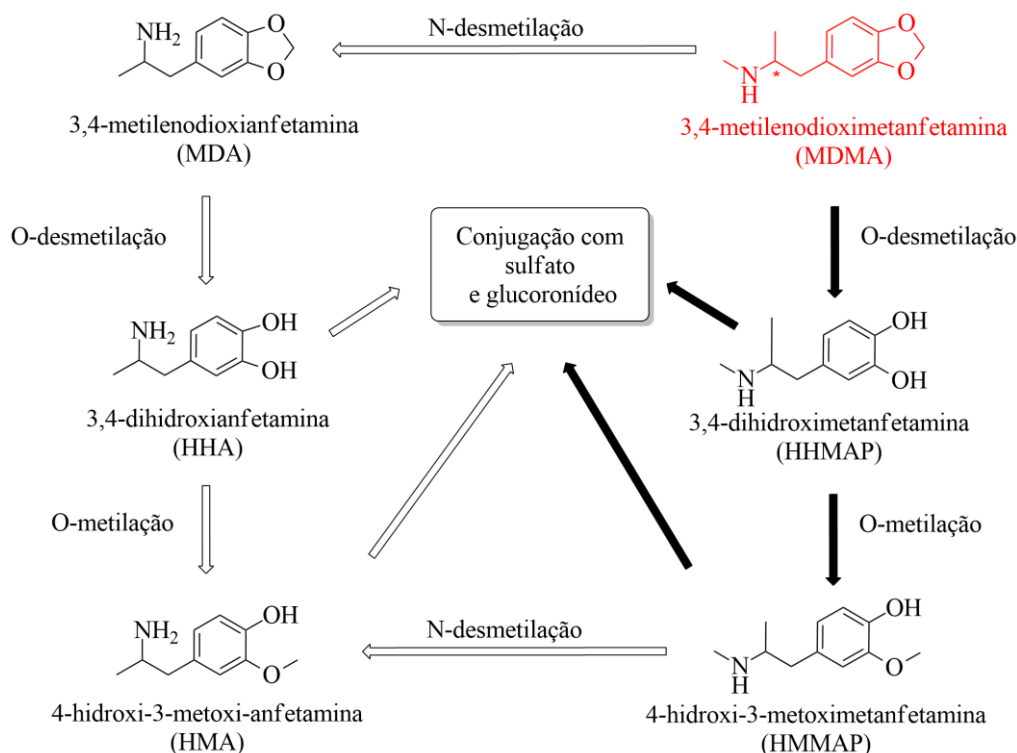


Figura 17. Principais metabólitos do MDMA, adaptado (DE LA TORRE et al., 2000).

O metabolismo do MDMA é estereosseletivo com preferência para o isômero S, o que implica numa maior excreção de (R)-MDMA inalterado e uma maior produção dos metabólitos com configuração S (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

O MDMA é N-desmetilado formando o 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA); ambos, MDA e MDMA, são O-desmetilados, formando respectivamente o 3,4-dihidroxi-anfetamina (HHA) e o 3,4-dihidroxi-metanfetamina (HHMAP); por sua vez HHMAP e HHA são O-metilados gerando, respectivamente, 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMAP) e 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA); o HMMAP é N-desmetilado formando HMA; HHA, HMA, HHMAP e HMMAP formam conjugados com sulfato e com ácido glicurônico (SHIMA et al., 2008; XAVIER et al., 2008; SCHWANINGER et al., 2012).

Em relação ao biomarcador usado na estimativa do consumo de MDMA usa-se o próprio composto, visto que boa parte da droga consumida é excretada inalterada pela via renal. Há de se notar que a excreção de MDMA aumenta não-linearmente com o aumento da dose ingerida, porém para doses entre 40 a 125 mg, que são usualmente a quantidade encontrada nas formulações clandestinas, a taxa de excreção é de 22,5% (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

Como a própria droga inalterada é usada como biomarcador o fator de correção se reduz ao inverso de sua taxa de excreção, isto é, o fator de correção para MDMA é de 4,4 (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

## 1.6.2 Canabinoides

Na classe dos canabinoides estão os compostos produzidos pela *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, existindo dois modos de consumo da planta: fumo e oral, na forma de alimentos com alto teor de gordura, devido à lipossolubilidade destas substâncias.

A Figura 18 mostra os principais metabólitos da cannabis, sendo que o mais estudado via EBE é justamente a substância com maior ação psicoativa, o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC).

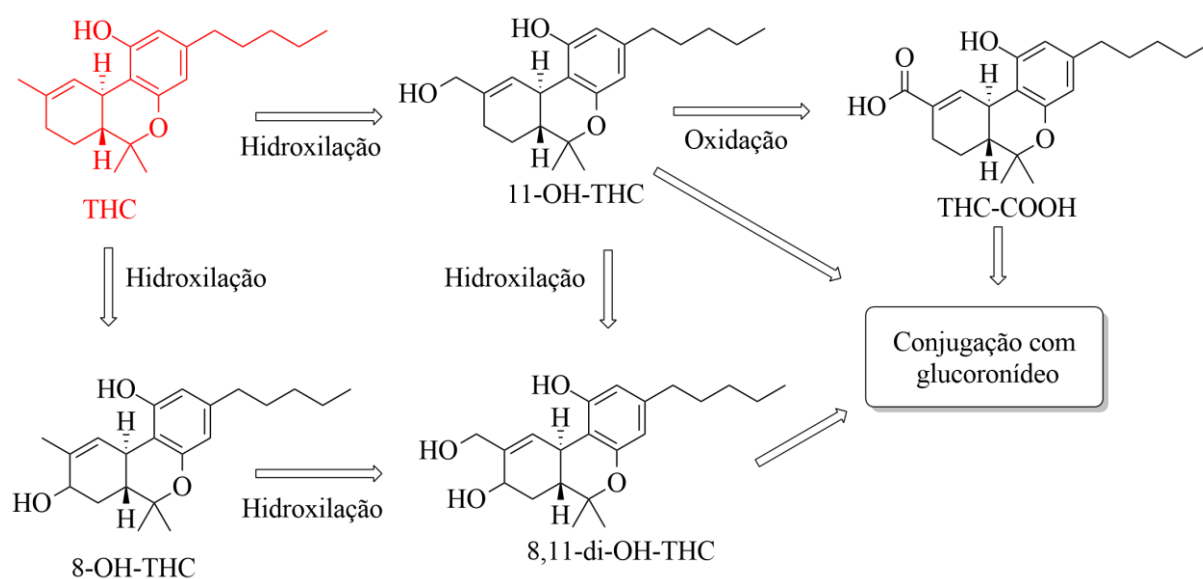


Figura 18. Principais metabólitos do THC, adaptado (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

THC é metabolizado via hidroxilação, a 11-OH-THC ou 8-OH-THC, que são subsequentemente hidroxilados formando 8,11-di-OH-THC. O 11-OH-THC além de hidroxilado é também oxidado, gerando o THC-COOH. Os metabólitos THC-COOH, 11-OH-THC e 8,11-di-OH-THC são excretados na forma livre e conjugados com glucoronídeo (GRACIA-LOR *et al.*, 2016)

O biomarcador usado é o THC-COOH, em vista da sua bioestabilidade. Apesar de ser excretado majoritariamente conjugado com glucoronídeo a biota do esgoto o

transforma no THC-COOH livre. Assim sendo a taxa de excreção computada é de  $0,5\pm 0,1\%$  no fumo e  $2,2\pm 1,2\%$  no consumo oral (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

Como um metabólito é usado como biomarcador o fator de correção leva em conta a razão entre as massas molares da droga e do metabólito além de sua taxa de excreção. De modo que o fator de correção para THC, quando calculado em função dos níveis de THC-COOH encontrados, é de 182 (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

### 1.6.3 Cetamina

A cetamina (CET) é um fármaco usado como tranquilizante, anestésico e antidepressivo, que por ter propriedades psicoativas como efeito colateral, é usada como droga de abuso (ZANOS *et al.*, 2018). Existem diferentes formas de consumo, incluindo via intravenosa, sublingual, oral ou inalada, sendo esta última a mais comum (LANKENAU; CLATTS, 2005; SWAINSON *et al.*, 2022).

CET é classificada como uma "droga de festa" (*club drug*), um termo que surgiu nos anos 90 para se referir a drogas frequentemente associadas a boates e raves, onde festas se estendem até o amanhecer (WILLIAMS; LUNDAHL, 2019; TRUJILLO; IÑIGUEZ, 2020).

CET é metabolizada a norcetamina (nCET), por uma n-desmetilação enzimática, nCET é metabolizada a hidroxinorcetamina (HNC), por uma hidroxilação enzimática, e a dehidro norcetamina (DHC), por uma desidrogenação enzimática (ZANOS *et al.*, 2018; HIGHLAND *et al.*, 2021).

A hidroxilação de nCET gera 12 estereoisômeros de HNC, visto que o grupo hidroxila pode ser adicionado em três posições distintas, nos carbonos 6, 5 ou 4. Os diastereoisômeros de HCN onde a hidroxila está no carbono 5 podem gerar DHC via desidratação não enzimática (ZANOS *et al.*, 2018; HIGHLAND *et al.*, 2021).

A Figura 19 mostra a principal via metabólica da cetamina.

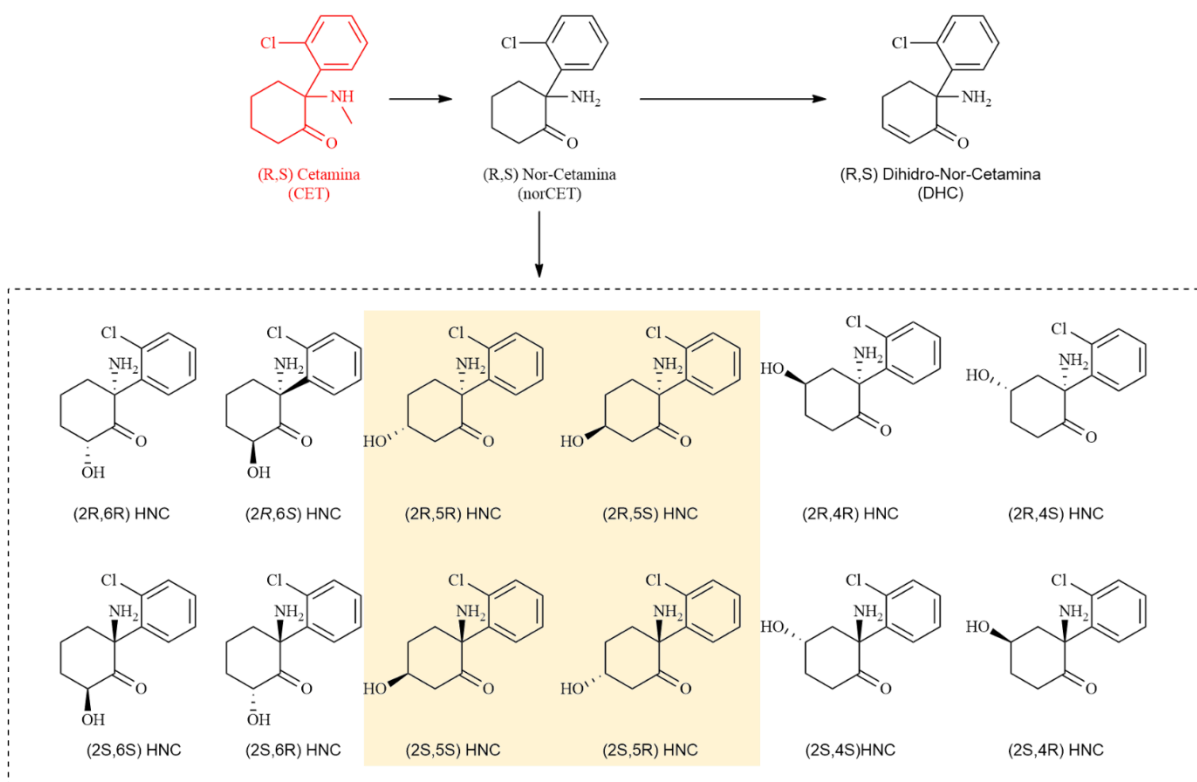


Figura 19. Principais metabólitos da cetamina, adaptado (ZANOS et al., 2018; HIGHLAND et al., 2021).

Em estudos do consumo de cetamina via EBE a própria droga inalterada é usada como biomarcador (RICE et al., 2020; STYSZKO et al., 2021). Isso se deve pelo fato de que a taxa de eliminação de cetamina inalterada é de 30%, de modo que o seu fator de correção é de 3,3 (GRACIA-LOR; ZUCCATO; CASTIGLIONI, 2016).

#### 1.6.4 Cocaínicos e adulterantes

Na classe dos cocaínicos estudaremos as duas formas de apresentação da cocaína: sal e base livre (Figura 20), levando em consideração também o consumo concomitante com o álcool e os adulterantes comumente encontrados na cocaína e no crack. A Figura 20 mostra os principais metabólitos da cocaína, sendo que os produtos majoritários são dependentes da forma de consumo.



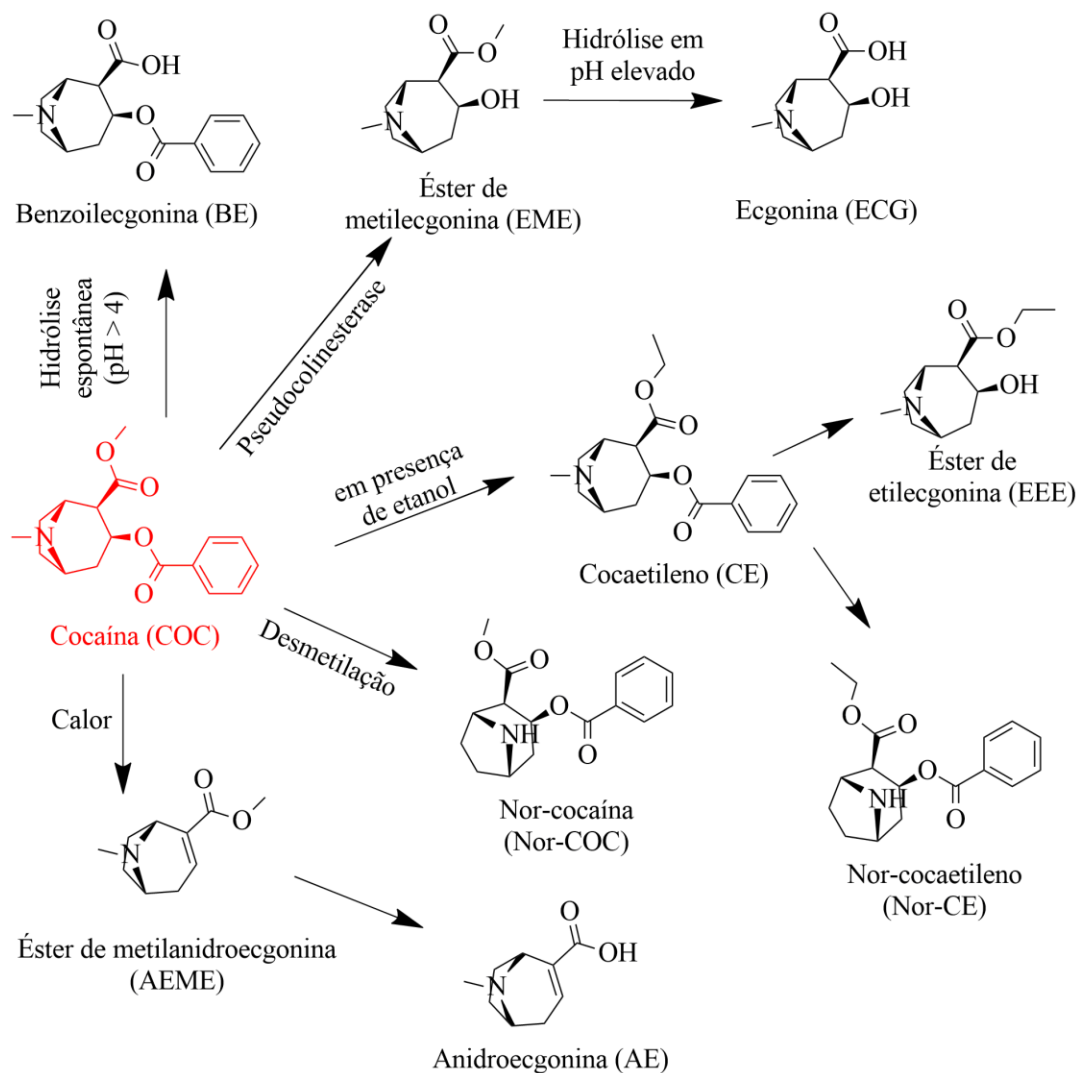


Figura 20. Principais metabólitos da cocaína, adaptado (EMCDDA, 2008).

Quando consumida na forma de sal de cocaína ela é inalada ou injetada, sendo metabolizada por hidrólise espontânea ou catalisada por esterases hepáticas, gerando um dos metabólitos majoritários: a benzoilecgonina (BE). Outro metabólito majoritário da cocaína usada na forma de sal é o éster de metilecgonina (EME), gerada a partir da degradação da cocaína por pseudocolinesterase. Esta por sua vez é hidrolisada a ecgonina (ECG) em pH elevado (EMCDDA, 2008).

Benzoilecgonina (BE) é o biomarcador mais usado na estimativa do uso de cocaína via EBE, visto que é o metabólito com maior taxa de excreção e é relativamente estável no esgoto (GRACIA-LOR *et al.*, 2016).

A proporção de excreção dos metabólitos pode variar de acordo com organismo de cada usuário. Estudos revelam que para administração intranasal de cocaína a taxa média de excreção de BE é de  $32 \pm 8\%$  e para administração intravenosa ela é de  $39 \pm 9\%$ .

Já quando ela é fumada, na forma de crack, a excreção de BE é de 16±9% (CASTIGLIONI et al., 2013).

Enquanto que a excreção de cocaína (COC) inalterada é de apenas 5±4% (JACOBS *et al.*, 2011).

Na queima do crack se forma o éster de metilanidroecgonina (AEME) que é metabolizado a anidroecgonina (AE), sendo desta forma possível identificar o consumo de crack pela detecção destes biomarcadores (FIORENTIN et al., 2017).

Quando COC é consumida em concomitância com álcool diminuem-se as taxas de produção de BE e surge um novo metabólito: o cocaetilen (CE), com taxa de excreção de cerca de 0,7%, sendo assim possível estimar o consumo duplo através deste biomarcador (EMCDDA, 2008; GONZÁLEZ-MARIÑO *et al.*, 2019).

É importante salientar que o fator de correção por depender da taxa de excreção do biomarcador, pode variar em função das populações consumidoras. Isto acontece principalmente pelas diferenças nos padrões de uso e, em certo grau, pelas diferenças fisiológicas entre as etnias. Nesse sentido é fundamental o uso, quando possível, de fatores de correção específicos para determinada região.

Sendo este o caso do fator de correção para cocaína, que fora derivado levando em consideração os padrões de consumo de cocaína e crack pela população brasileira, de modo que o fator de correção usado é 4,19 (SODRÉ *et al.*, 2018).

A cocaína encontrada nas ruas é adulterada com diversos compostos, sendo que no Distrito Federal muito frequentemente levamisol (LEV) é o principal adulterante da mistura, enquanto que no crack o principal adulterante é a fenacetina (FEN) (SODRÉ et al., 2017).

Desse modo, conhecer a concentração destes contaminantes pode fornecer informações adicionais a cerca da droga consumida e das rotas de tráfico que possibilitam a chegada destas drogas em Brasília.

### **1.6.5 Etanol**

O álcool é a droga mais consumida no Brasil (FIOCRUZ, 2017). Portanto conhecer a extensão e os padrões de uso é de interesse social. A Figura 21 mostra os principais metabólitos do consumo de álcool.

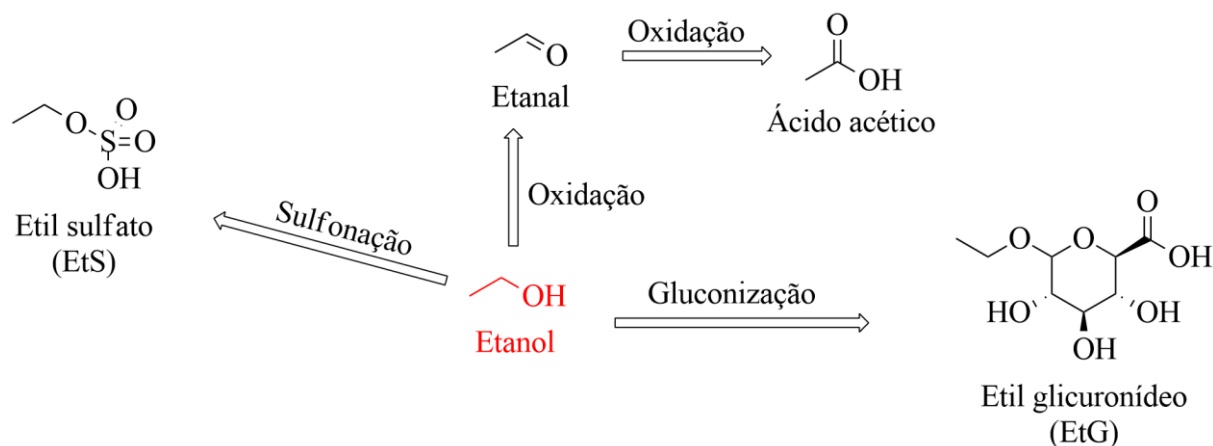


Figura 21. Principais metabólitos do etanol, adaptado (LE DARÉ *et al.*, 2019).

Etanol é oxidado a etanal pela álcool-desidrogenase, subsequentemente o etanal é oxidado a ácido acético pela aldeído-desidrogenase. Etanol é transformado em etil glicuronídeo (EtG) pela glucuronosiltransferase; sendo convertido também em etil sulfato (EtS) pela sulfotransferase (LE DARÉ *et al.*, 2019).

Apesar de cerca de 2% do etanol consumido ser excretado inalterado na urina (JONES, 2019) ele não é um biomarcador adequado, pois sua presença no esgoto pode vir de outras fontes que não o consumo humano, ainda mais com o recente aumento no uso de etanol como sanitizante. Além disso, o etanol é metabolizado pela biota dos esgotos.

Assim sendo o biomarcador usado é o EtS, em vista de sua estabilidade no esgoto (EtS se mostrou estável nas 18 horas estudadas enquanto que EtG sofreu cerca de 50% de degradação) e do fato de que ele não é um produto da metabolização de etanol pela biota do esgoto. Sua excreção na urina é de  $0,013 \pm 0,003\%$  (REID *et al.*, 2011).

Como um metabólito é usado como biomarcador o fator de correção leva em conta a razão entre as massas molares da droga e do metabólito além de sua taxa de excreção. De modo que o fator de correção para etanol, quando calculado em função dos níveis de EtS encontrados, é de 4000 (REID *et al.*, 2011).

### 1.6.6 Opioides

Na classe dos opioides temos os alcaloides naturais extraídos da *Papaver somniferum*, como a morfina e a codeína; os compostos semissintéticos produzidos através de derivações dos naturais, como a heroína e a oxicodona; e os totalmente

sintéticos, como tramadol e fentanil. Compartilhando entre si uma ação analgésica no sistema nervoso central (SCHUMACHER; FUKUDA, 2019; UNODC, 2021b).

### 1.6.6.1 Heroína: metabolismo e excreção humana

Heroína, ou diacetilmorfina, é produzida a partir de uma derivatização da morfina, sendo assim um composto semissintético. Seus principais metabólitos são mostrados na Figura 22.

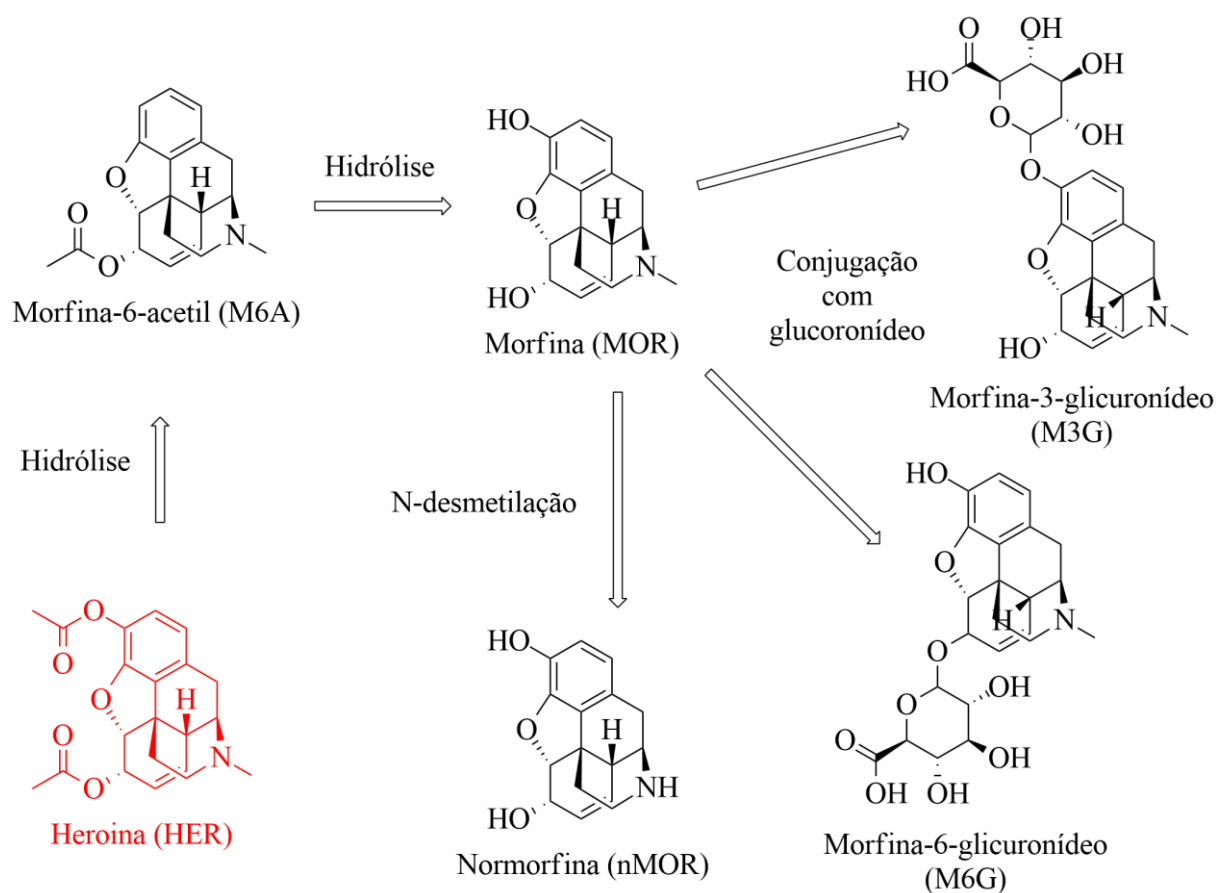


Figura 22. Principais metabólitos da heroína, adaptado (WAY; YOUNG; KEMP, 1965; GLARE; WALSH, 1991).

A heroína (HER) é hidrolisada gerando 6-acetilmorfina (M6A), sendo este um metabólito exclusivo da HER que é excretado em baixos níveis; a M6A é hidrolisada novamente produzindo MOR, que é o metabólito majoritário do consumo de HER, sendo a MOR subsequentemente metabolizada; HER inalterada também é excretada, porém em taxas negligenciáveis (KHAN; NICELL, 2011).

A respeito dos níveis de excreção reportados:  $73\pm 7\%$  da HER é excretado como MOR e  $0,6\pm 0,2\%$  como M6A em um estudo (Smith et al., 2001, apud KHAN; NICELL, 2011) e  $75\pm 14\%$  como MOR e  $0,9\pm 0,4\%$  como M6A em outro (Yeh et al., 1976, apud KHAN; NICELL, 2011).

Como um metabólito é usado como biomarcador o fator de correção leva em conta a razão entre as massas molares da droga e do metabólito além de sua taxa de excreção. De modo que o fator de correção para HER, quando calculado em função dos níveis de M6A encontrados, é de 86,9 (POSTIGO; DE ALDA; BARCELÓ, 2011).

Por ser excretado em baixos níveis e pelo fato de que a dose usual de HER está na casa de dezenas de miligramas a detecção de M6A pode ser um problema em regiões onde a prevalência do consumo de HER seja baixa. Além disso, em função da baixa excreção o fator de correção para M6A é alto, o que pode introduzir grandes incertezas (KHAN; NICELL, 2011).

## 1.7 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho foi estimar cargas e consumos per capita de diferentes biomarcadores associados ao uso de drogas ilícitas e de abuso por meio da coleta de amostras de águas residuais em duas estações de tratamento de esgoto que atendem a região central de Brasília, as ETEs Brasília Sul e Brasília Norte.

Os objetivos específicos foram:

- i. desenvolver e aplicar um método multirresíduos baseado em SPE e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas para extração e quantificação simultânea de drogas, metabólitos, adulterantes pertencentes a diferentes classes de drogas;
- ii. analisar amostras coletadas durante sete dias consecutivos e produzir estimativas da carga e, quando possível, de consumo a cada mil habitantes;
- iii. considerando que a amostragem coincidiu com a semana de Réveillon de 2022, comparar as cargas estimadas com dados anteriores para Brasília, com dados de diferentes cidades do mundo e sob diferentes contextos de uso;
- iv. contribuir para ampliar os dados produzidos por epidemiologia baseada no esgoto e, se possível, comparar os resultados com outras formas de levantamento de dados.

## 2 Parte experimental

### 2.1 Reagentes, padrões e materiais

Os solventes metanol (MeOH) e acetonitrila (ACN) grau HPLC foram obtidos da Tedia (Fairfield, USA). Água ultrapura foi produzida no próprio laboratório usando o sistema Arium Mini (Sartorius, Gatinhem, DE). Ácido clorídrico e hidróxido de amônio (Dinâmica Química, Diadema, Brasil) foram usados para ajuste de pH.

Padrões analíticos de anfetamina (AMP), MDMA e metanfetamina (MAMP) (misturas racêmicas), anidroecgonina (AE), anidroecgonina metil éster (AEME), cocaína (COC) e cocaetileno (COE) foram obtidos da LGC Standards (Teddington, Reino Unido). MDA, THC, Carboxi-THC (THC-COOH) e 6-acetilmorfina (6AM) foram adquiridos da Cerilliant (Round Rock, EUA). Etil sulfato de sódio (EtS), fenacetina (FEN) e cloridrato de levamisol (LEV) foram obtidos da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA), enquanto benzoilecgonina (BE) e cetamina (CET) da Supelco (Bellefonte, USA). Soluções estoque contendo 100 µg/L de todos os padrões foram preparadas em acetonitrila e mantidas a -20 °C, enquanto soluções de trabalho foram preparadas em mistura acetonitrila:água ultrapura (10:90 v/v) a partir de diluições da solução estoque.

Os padrões deuterados benzoilecgonina-D3, benzoilecgonina-D8, cocaína-D3, cocaetileno-D8, metanfetamina-D11, MDA-D5, THC-D3, cetamina-D4 e 6-acetilmorfina-D3 foram obtidos da Cerilliant (Round Rock, USA). Anfetamina-D5, MDMA-D5 e levamisol-D5 foram adquiridos da Supelco (Bellefonte, USA) e etil sulfato-D5 da Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA). Tal como para os padrões analíticos, soluções estoque contendo 10 µg/L de todos os padrões foram preparadas em acetonitrila e mantidas a -20 °C, enquanto soluções de trabalho em mistura acetonitrila:água ultrapura (10:90 v/v) foram preparadas a partir de diluições da solução estoque.

Foram usados cartuchos de extração em fase sólida contendo sorvente *Strata-X*® (Phenomenex, Torrance, USA) e coluna Eclipse Plus C18 com dimensão de 2,1 x 50 mm e partículas de 1,8 µm da Agilent Technologies (Santa Clara, USA).

### 2.2 Equipamentos

As análises foram realizadas em um sistema LC-MS/MS composto de um cromatógrafo líquido modelo 1290 *infinity* II (Agilent Technologies, Santa Clara, USA), acoplado a um espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo modelo 6470 *Triple*

*Quadrupole LC/MS System* (Agilent Technologies), com fonte de ionização do tipo eletrospray (ESI) assistida pneumaticamente (Jet Stream, Agilent Technologies, Santa Clara, USA). O sistema LC-MS/MS foi assistido por gerador de nitrogênio Genius XE (Peak Scientific, Inchinnan, BGR). As amostras foram coletadas em amostradores automáticos refrigerados AUTO REFR AS950 (HACH, Colorado, USA) instalados nas estações de tratamento de esgotos da Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal (CAESB). Demais equipamentos usados em laboratório foram ultrafreezer IULT 335 D/180 (Indrel, Londrina, Brasil), concentrador automático com N2 MultiVap10 (LabTech, Sorisole, Itália) e medidor de pH pH21 (Hanna Instruments, Padova, Italia).

### 2.3 Amostragem e preservação da amostra

Amostras de esgoto bruto foram coletadas entre 29 de dezembro de 2021 e 04 de janeiro de 2022 (0h – 23h59) na entrada das estações de tratamento de esgoto (ETE) Brasília Sul e Brasília Norte. A Figura 23 mostra a localização das ETEs e as áreas atendidas por cada uma delas, enquanto a Tabela 2 traz informações relevantes com respeito a operação das ETEs.

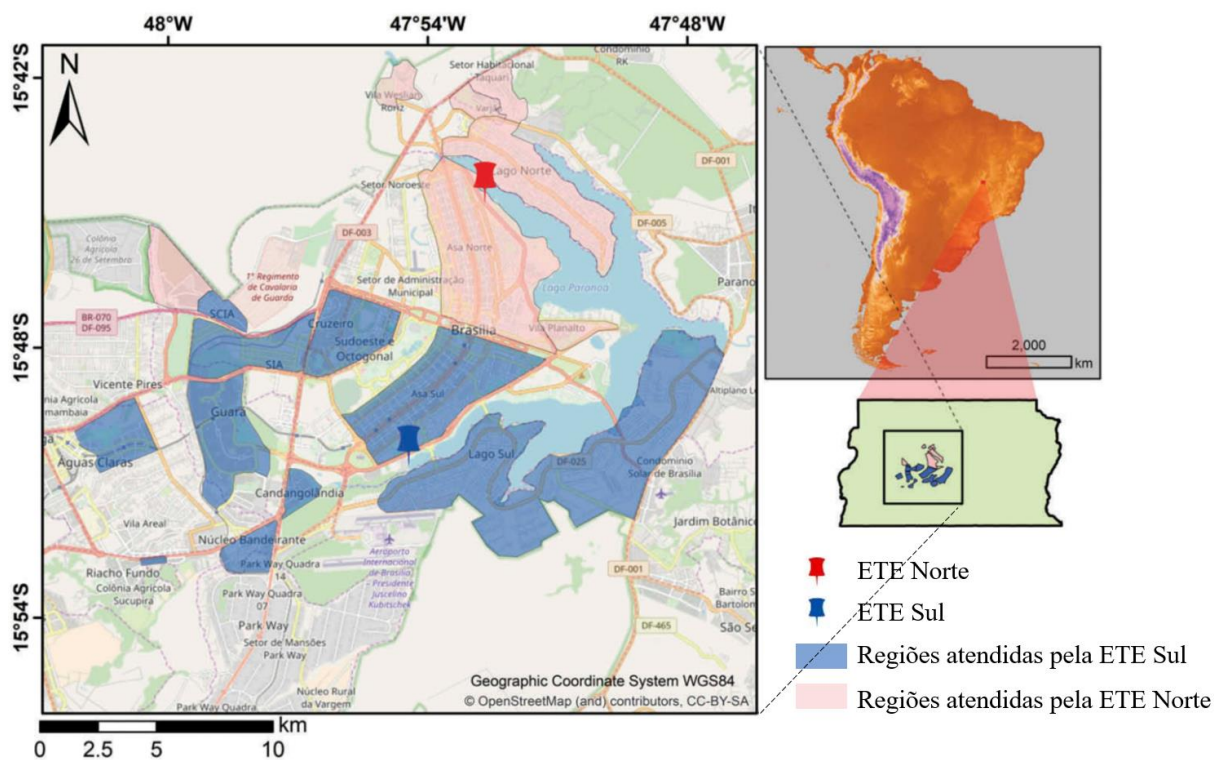


Figura 23. Localização das estações de tratamento de esgoto ETE Brasília Norte e ETE Brasília Sul e suas respectivas áreas de atendimento, adaptado (DA SILVA et al., 2018).

Tabela 2. Vazão, áreas e população atendida pelas ETES Brasília Sul e Norte (CAESB, 2019)

ETE	Vazão média (L/s)	Regiões administrativas atendidas	População atendida
Brasília Sul	1319	Asa Sul, Parte do centro de Brasília, Núcleo Bandeirante, Guará I e II, Cruzeiro, Octogonal, Sudoeste, Lago Sul (parte), Riacho Fundo (QN1), SIA, Águas Claras (parte), Candangolândia, cidade do Automóvel e setor de inflamáveis.	525.055
Brasília Norte	450	Asa Norte, Vila Planalto, Parte do centro de Brasília, Lago Norte, Taquari, Estrutural, Varjão e Torto	144.287

A amostragem foi realizada de modo composto, de modo que incrementos de esgoto proporcionais à vazão foram acumulados num período de 24 horas com o auxílio do amostrador automático refrigerado. Após a coleta, as amostras foram mantidas sob refrigeração (4 °C) até chegada no laboratório AQQUA, onde foram acidificadas a pH 2 para fins de preservação e imediatamente acondicionadas em ultrafreezer (-86 °C).

## 2.4 Preparo de amostra

As amostras foram retiradas do ultrafreezer e, após atingir temperatura ambiente, foram filtradas a vácuo em membrana de fibra de vidro com porosidade de 1,5 µm, tiveram o pH ajustado para 6, foram transferidas para balão volumétrico de 100 mL e receberam a adição de 50 µL do mix de padrões deuterados que atuaram como padrões substitutos, ou *surrogates*.

As amostras foram então passadas nos cartuchos de extração em fase sólida, previamente condicionados com 10 mL de metanol seguido por 10 mL de água ultrapura. Os cartuchos carregados foram armazenados em freezer (-18 °C) até o momento da eluição. A eluição foi feita com 8 mL de metanol. O eluato foi filtrado em filtro de seringa de PVDF de 0,22 µm e transferido para o concentrador de N<sub>2</sub>, onde foi evaporado até 100 µL e teve seu volume ajustado para 1,0 mL usando como solvente a condição inicial da etapa cromatográfica (95% de fase aquosa e 5% da fase orgânica).

As amostras foram acondicionadas em vials de vidro adequados para uso no autoamostrador do sistema LC-MS/MS, um compartimento mantido sob refrigeração (4 °C), garantindo assim mínima degradação dos analitos enquanto aguarda a análise.



## 2.5 Curvas analíticas e análise de amostras

Os analitos de interesse foram quantificados em sistema LC-MS/MS após desenvolvimento e seleção de parâmetros instrumentais ótimos para as análises. Detalhes quanto ao desenvolvimento desta etapa serão mostrados no início da parte de resultados e discussão. Brevemente, 5 µL dos extratos foram injetados no sistema cromatográfico sob uma vazão de 300 µL/min empregando solução 0,01% de ácido fórmico e 0,01% de formiato de amônio como fase cromatográfica aquosa e metanol enriquecido com 0,01% de ácido fórmico como fase orgânica. Ambas as fases foram previamente filtradas membrana PVDF com 0,22 µm de porosidade.

Curvas analíticas com 21 níveis de concentração, variando de 0,5 a 2000 µg/L foram inicialmente construídas para cada um dos analitos. Após análise preliminar das amostras, foram selecionados os níveis de concentração mais adequados para construção definitiva das curvas. Para cada solução de trabalho foram também adicionados 50 µL da solução de trabalho contendo os padrões deuterados de modo a permitir a construção de curvas com padronização interna. Neste caso, a razão entre o sinal analítico do analito e do padrão deuterado cabível foi usada para determinação, subtraindo os sinais analíticos do branco quando adequado.

Todas as curvas foram preparadas em matriz de esgoto, previamente filtrada em membrana PVDF com porosidade de 0,22 µm, de modo a diminuir interferências relacionadas ao efeito matriz. Todas as leituras foram feitas em quadruplicata e a sequência de análise foi de uma leitura do branco de amostra seguida de uma leitura de amostra. Durante a análise das amostras, houve casos em que ocorreram erros na leitura em uma das quatro corridas. Neste caso, o sinal analítico foi dado pelas leituras das três réplicas sem erro

O branco da curva foi dado a partir da leitura da matriz sem adição de padrões analíticos. Como a matriz não pode ser obtida sem a presença de analitos, a média do sinal do branco da curva foi subtraída do sinal observado nos calibrantes, garantindo que o sinal analítico fosse proveniente apenas dos padrões adicionados.

Na análise das amostras, o branco foi considerado a fase móvel aquosa, com adição de *surrogates*, sendo o sinal dado pela razão entre o sinal analítico do analito e do padrão deuterado cabível, subtraída a média do sinal dos brancos imediatamente anteriores a leitura da amostra. Neste caso, o objetivo foi considerar possível *carryover* entre as corridas cromatográficas.

## 2.6 Cálculos das concentrações

Neste trabalho, análises estatísticas e demais cálculos foram realizados usando os softwares Excel® e Matlab® (MICROSOFT, 2016; MATHWORKS, 2021). Para cada analito, o sinal analítico foi calculado pela Equação 1:

$$y_i = \frac{y_1}{y_2} - \frac{y_3}{y_4} \quad (1)$$

onde ' $y_i$ ' é o sinal analítico de cada ponto  $i$ , ' $y_1$ ' é a área do analito no ponto  $i$ , ' $y_2$ ' é a área do *surrogate* no ponto  $i$ , ' $y_3$ ' é a área média do analito no branco e ' $y_4$ ' é a área média do *surrogate* no branco.

Foram considerados modelos lineares e quadráticos, com e sem ponderação, sendo escolhidos os que apresentavam menor falta de ajuste do modelo.

Para a maioria dos analitos, a curva analítica foi gerada por meio de uma regressão quadrática, representada pela Equação 2:

$$y_i = ax_i^2 + bx_i + c \quad (2)$$

em que ' $y_i$ ' representa o sinal analítico de cada ponto, ' $x_i$ ' representa a concentração em  $\mu\text{g/L}$ , e ' $a$ ', ' $b$ ' e ' $c$ ' são os coeficientes da curva. Para determinações usando modelo quadrático, a concentração ' $x_i$ ' foi obtida a partir da Equação 3:

$$x_i = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4a\left(c - \frac{y_1}{y_2} + \frac{y_3}{y_4}\right)}}{2a} \quad (3)$$

A incerteza em ' $x_i$ ' foi dada pela Equação 4:

$$u_x = \sqrt{\left(s_{y_1} \frac{\partial x}{\partial y_1}\right)^2 + \left(s_{y_2} \frac{\partial x}{\partial y_2}\right)^2 + \left(s_{y_3} \frac{\partial x}{\partial y_3}\right)^2 + \left(s_{y_4} \frac{\partial x}{\partial y_4}\right)^2 + \left(s_a \frac{\partial x}{\partial a}\right)^2 + \left(s_b \frac{\partial x}{\partial b}\right)^2 + \left(s_c \frac{\partial x}{\partial c}\right)^2} \quad (4)$$

em que ' $u_x$ ' é a incerteza na concentração, ' $s_{y_1}$ ', ' $s_{y_2}$ ', ' $s_{y_3}$ ' e ' $s_{y_4}$ ' são os desvios padrão de ' $y_1$ ', ' $y_2$ ', ' $y_3$ ' e ' $y_4$ ', respectivamente. ' $s_a$ ', ' $s_b$ ' e ' $s_c$ ' são os erros padrão nos coeficientes ' $a$ ', ' $b$ ' e ' $c$ ', respectivamente.

Ao substituir as derivadas parciais de ' $x_i$ ' para o modelo quadrático na equação anterior, obtém-se a Equação 5, que foi utilizada para o cálculo das incertezas na concentração na injeção para amostras dos analitos cujas curvas analíticas seguiram o modelo quadrático.

$$u_x = \sqrt{\left( \left( \frac{s_{y_1}}{y_2 \left( \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} \right)} \right)^2 + \left( \frac{-y_1 s_{y_2}}{y_2^2 \left( \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} \right)} \right)^2 + \left( \frac{-s_{y_3}}{y_4 \left( \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} \right)} \right)^2 + \left( \frac{s_{y_4} y_3}{y_4^2 \left( \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} \right)} \right)^2 + \left( s_a \left( \left[ \frac{\sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} - b}{2a^2} \right] - \left[ \frac{c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4}}{a \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)}} \right] \right) \right)^2 + \left( s_b \left[ \frac{b}{2a \left( \sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)} - 1 \right)} \right] \right)^2 + \left( \frac{-s_c}{\sqrt{b^2 - 4a \left( c - \frac{y_1 + y_3}{y_2 y_4} \right)}} \right)^2 \right)} \quad (5)$$

Para os analitos quantificados via curvas analíticas com regressão linear, o modelo foi dado pela Equação 6:

$$y_i = a + bx_i \quad (6)$$

sendo ' $a$ ' o coeficiente linear da curva e ' $b$ ' o coeficiente angular. A concentração ' $x_i$ ' para os modelos lineares foi calculada pela Equação 7.

$$x_i = \frac{\left( \frac{y_1 - y_3}{y_2 - y_4} \right) - a}{b} \quad (7)$$

Para as amostras analisadas usando curvas analíticas lineares, a incerteza na concentração ' $x_i$ ' foi dada pela Equação 8.

$$u_x = \sqrt{\left(s_{y1} \frac{\partial x}{\partial y_1}\right)^2 + \left(s_{y2} \frac{\partial x}{\partial y_2}\right)^2 + \left(s_{y3} \frac{\partial x}{\partial y_3}\right)^2 + \left(s_{y4} \frac{\partial x}{\partial y_4}\right)^2 + \left(s_a \frac{\partial x}{\partial a}\right)^2 + \left(s_b \frac{\partial x}{\partial b}\right)^2} \quad (8)$$

Ao substituir as derivadas parciais de 'x<sub>i</sub>' para o modelo linear na equação anterior, obtém-se a Equação 9, que é usada no cálculo da incerteza da concentração para os analitos analisados com curvas analíticas lineares.

$$u_x = \sqrt{\left(\frac{s_{y1}}{ay_2}\right)^2 + \left(\frac{-y_1s_{y2}}{ay_2^2}\right)^2 + \left(\frac{-s_{y3}}{ay_4}\right)^2 + \left(\frac{s_{y4}y_3}{ay_4^2}\right)^2 + \left(\frac{-s_a}{a}\right)^2 + \left(s_b \left[\frac{(by_2y_4+y_2y_3-y_1y_4)}{(a^2y_2y_4)}\right]\right)^2} \quad (9)$$

A homoscedasticidade das curvas foi avaliada visualmente pela distribuição dos resíduos e matematicamente pelo teste C de Cochran, que avalia a homogeneidade das variâncias. Se observada heterocedasticidade, foram empregados modelos de regressão ponderada. Neste caso, os modelos foram selecionados com objetivo de produzir os menores resíduos e erros padrão nos estimadores das curvas. A escolha dos pesos foi baseada em método descrito na literatura (GU et al., 2014) para obtenção de curvas analíticas em ensaios empregando LC-MS/MS.

## 2.7 Parâmetros de mérito analítico

A precisão do método foi avaliada em termos da repetitividade, isto é, repetições da medida na mesma amostra e em amostras com similaridade entre si, pelo mesmo analista usando o mesmo método e equipamento em um curto espaço de tempo (INMETRO, 2009). Neste caso, o desvio padrão relativo foi o parâmetro escolhido para mensurar a dispersão dos valores medidos para o sinal analítico nas curvas de calibração, conforme Equação 10:

$$DPR(\%) = \frac{s}{\bar{y}} \times 100 \quad (10)$$

onde ' $\bar{y}$ ' é o sinal médio e 's' representa o desvio padrão, que é dado pela Equação 11:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}{n-1}} \quad (11)$$

onde 'y<sub>0</sub>' é o sinal analítico para uma de um nível de calibração e 'n' é o número de replicatas.

A Tabela 3 mostra os DPR máximos para aceitação da precisão em determinadas faixas de concentração. O método é considerado adequado para o analito em questão caso seu DPR observado esteja abaixo dos valores de referência (MAPA, 2011).

Tabela 3. Desvio padrão relativo máximo para aceitação do método (MAPA, 2011).

Concentração (µg/L)	DPR (%)
<1	35
1 a 10	30
10 a 100	20
100 a 1000	15
1000 a 10000	10

Os limites de detecção e quantificação foram determinados experimentalmente, através da razão sinal/ruído (S/N), de modo que existem os limites instrumentais e os limites do método. Os limites instrumentais foram determinados pela relação S/N das áreas dos picos cromatográficos em relação à linha de base, enquanto os limites do método são calculados com base nos limites instrumentais e na pré-concentração obtida durante o preparo da amostra.

O limite de quantificação instrumental (LQ<sub>i</sub>) foi estabelecido como a concentração que produz uma relação sinal/ruído (S/N) de pelo menos 10, enquanto o limite de detecção instrumental (LD<sub>i</sub>) foi calculado como 0,3LQ<sub>i</sub>. Por sua vez, os limites de quantificação e detecção do método (LQ<sub>m</sub> e LD<sub>m</sub>) foram definidos como 0,01LQ<sub>i</sub> e 0,01 LD<sub>i</sub>, respectivamente, devido à pré-concentração das amostras por um fator de 100. O LQ<sub>i</sub> foi avaliado no menor ponto da curva analítica, para cada analito, onde a razão S/N era maior ou igual a 10. Assim, a concentração neste ponto corresponde ao LQ<sub>i</sub>.

## 2.8 Estimativas de carga e consumo

A carga diária ( $C_d$ ) de um determinado biomarcador, em µg/dia, foi calculada pela Equação 12:

$$C_d = c_{biom} \times Qv \quad (12)$$

onde ' $c_{biom}$ ' é concentração do biomarcador, em ng/L, encontrada no esgoto e ' $Qv$ ' é a vazão volumétrica do esgoto afluente à ETE no dia da coleta, em m<sup>3</sup>/dia. As vazões para cada dia são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Vazão volumétrica do esgoto afluente em cada ETE nos dias amostrados.

Data	Vazão volumétrica (m <sup>3</sup> /dia)	
	ETE Brasília Norte	ETE Brasília Sul
29/12/2021	40317	105617
30/12/2021	53735	122143
31/12/2021	49898	113999
01/01/2022	37707	101823
02/01/2022	37450	98748
03/01/2022	43623	111559
04/01/2022	41529	111945

A carga diária pode ser normalizada em função da população servida pela ETE investigada, de modo que a quantidade diária de um biomarcador, por 1000 habitantes, é dada pela Equação 13.

$$C_n = C_d \times \frac{1000}{hab} \quad (13)$$

onde ' $C_n$ ' é a carga normalizada pela população. Finalmente, para calcular a quantidade de droga consumida ( $D_c$ ) por esta população, tomamos a carga normalizada ( $C_n$ ) e multiplicamos por um fator de correção relativo à excreção ' $f$ ', conforme a Equação 14:

$$D_c = C_n \times f \quad (14)$$

O fator de correção leva em consideração a proporção excretada do biomarcador via urina/fezes e a razão entre as massas molares da droga e de um biomarcador do consumo, ocasionalmente um metabólito da droga investigada, conforme a Equação 15,

$$f = \frac{MM_{droga}}{MM_{biom} \times Exc} \quad (15)$$

em que ' $MM_{droga}$ ' é a massa molar da droga em questão, ' $MM_{biom}$ ' é a massa molar do biomarcador usado para estimar o consumo da droga e ' $Exc$ ' é a fração da droga excretada na forma do biomarcador investigado (ZUCCATO et al., 2008).

Em resumo, o retrocálculo empregado para estimar a quantidade de droga consumida, em mg/dia/1000hab, omitidos os fatores dimensionais, foi dado pela Equação 16.

$$D_c = \frac{c_{biom} \times Q_v \times f}{hab} \quad (16)$$

Os fatores de correção empregados neste trabalho foram obtidos de trabalhos previamente publicados, conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Fatores de correção usados no cálculo do consumo populacional de algumas drogas de abuso e seus respectivos biomarcadores.

Droga	Biomarcador	Fator de correção	Referência
Cocaína	Benzoilecgonina	4,19	(SODRÉ et al., 2018)
Etanol	Etil sulfato	4000	(THAI et al., 2021)
<i>Cannabis</i>	Carboxi-THC	182	(GRACIA-LOR et al., 2016).
Anfetamina	Anfetamina	2,77	
Metanfetamina	Metanfetamina	4,4	
Ecstasy	MDMA	4,4	
Cetamina	Cetamina	3,3	
Heroína	6-Acetil morfina	86,9	

Neste trabalho, para as drogas que possuem fatores de correção propostos, o resultado será expresso em quantidade da droga consumida diariamente por mil habitantes, enquanto para as outras (MDA, THC, COE, COC, AEME, FEN e LEV), os resultados serão expressos pela carga diária do biomarcador a cada mil habitantes.

A incerteza sobre as estimativas de carga normalizada pela população foi dada pela Equação 17, enquanto a incerteza sobre o consumo, para as drogas com fatores de correção descritos na literatura, foi dada pela Equação 18

$$u_x(mg/dia/1000 hab)_i = u_x(\mu g/L) \times Q_v \times hab/10 \quad (17)$$

$$u_x(mg/dia/1000 hab)_i = u_x(\mu g/L) \times Q_v \times hab/10 \times f \quad (18)$$

### 3 Resultados e discussões

#### 3.1 Desenvolvimento do método

A Figura 24 traz um esquema com os passos empregados para a otimização do método baseado em LC-MS/MS

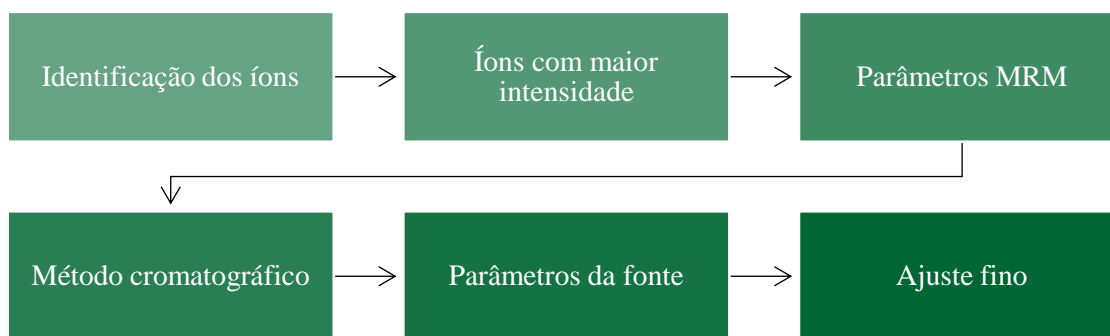


Figura 24. Passos envolvidos durante a otimização do método analítico.

A primeira parte do desenvolvimento do método foi a determinação dos íons precursores e produto para cada um dos analitos e padrões internos, através da injeção dos padrões diretamente no espectrômetro de massas, sob condições pré-selecionadas (*default*) dos parâmetros *fragmentor* (V) e energia de colisão (eV), conforme indicadas na base de dados adquirida com o instrumento (*Forensic Toxicology tMRM Database for Triple Quadrupole LC/MS, Agilent Technologies*).

Uma vez selecionados os íons precursor e produto para cada biomarcador, as duas transições precursor→produto mais prevalentes para cada padrão foram selecionadas, de modo que a mais abundante foi usada para quantificação e a restante para confirmação. Já para os padrões internos apenas a transição mais abundante foi monitorada. O monitoramento de todas as transições (reações) precursor→produto para os biomarcadores e padrões internos incluídos no método relacionam-se ao modo de aquisição denominado MRM (do inglês, *Multiple Reaction Monitoring*). Nesta etapa, também foram definidos os valores de *dwell time* (tempo de residência) e *delay*, ou seja, o tempo necessário para adquirir a resposta de uma transição de MRM.

A Tabela 6 mostra as transições precursor→produto para cada um dos analitos e padrões internos e os demais parâmetros instrumentais definidos para aquisição de dados no sistema LC-MS-MS.



Tabela 6. Parâmetros de aquisição de dados e transições MRM para cada composto.

Composto	Transição MRM (m/z)	Fragmentor (V)	Energia de colisão (eV)	Cell Accelerator (V)	Modo de aquisição
EtS	125,1 → 96,9	90	14	5	Negativo
	125,1 → 80,0	90	34	5	
EtS-D5	130,1 → 98,0	90	11	7	Negativo
LEV	205,1 → 178,1	150	24	3	Positivo
	205,1 → 91,1	150	44	3	
LEV-D5	210,1 → 183,1	80	20	5	Positivo
AMP	136,1 → 91,1	80	4	3	Positivo
	136,1 → 119,1	80	12	3	
AMP-D5	141,2 → 124,0	120	20	5	Positivo
6AM	328,2 → 211,0	194	28	3	Positivo
	328,2 → 165,0	194	44	3	
6AM-D3	331,1 → 165,0	116	50	3	Positivo
MDA	180,1 → 133,1	80	20	5	Positivo
	180,1 → 105,0	80	24	5	
MDA-D5	185,1 → 168,1	80	5	5	Positivo
MAMP	150,1 → 119,1	90	8	4	Positivo
	150,1 → 91,1	90	28	4	
MAMP-D11	160,9 → 97,0	85	20	5	Positivo
MDMA	194,1 → 163,0	80	10	5	Positivo
	194,1 → 105,0	80	25	5	
MDMA-D5	199,1 → 165,1	100	5	5	Positivo
AE	168,1 → 150,1	180	16	3	Positivo
	168,1 → 122,1	180	28	3	
BE	290,1 → 105,0	145	20	3	Positivo
	290,2 → 168,0	145	32	5	
BE-D3	293,2 → 171,1	150	10	5	Positivo
BE-D8	298,2 → 171,1	124	8	5	Positivo
CET	238,1 → 179,1	103	20	4	Positivo
	238,1 → 125,0	103	32	4	
CET-D4	242,0 → 129,0	80	29	5	Positivo
COC	304,2 → 182,1	150	20	3	Positivo
	304,2 → 82,0	150	40	3	
COC-D3	307,2 → 185,1	150	10	5	Positivo
AEME	182,1 → 118	200	35	3	Positivo
	182,1 → 91,1	200	45	3	
CET	318,2 → 196,0	70	28	4	Positivo
	318,2 → 82,1	70	40	4	
CET-D8	326,0 → 204,0	80	15	5	Positivo
FEN	180,1 → 110,1	150	24	3	Positivo
	180,1 → 65,0	150	44	3	
THC-COOH	345,2 → 327,2	93	12	4	Positivo
	345,2 → 299,2	93	20	4	
THC	315,0 → 193,0	150	25	3	Positivo
	315,0 → 123,0	150	33	3	
THC-D3	318,3 → 196,1	150	20	7	Positivo

Após a definição dos parâmetros MRM a etapa cromatográfica foi otimizada. Em análises por espectrometria de massas, a cromatografia não é a única responsável para isolar os sinais analíticos de interesse. Isso ocorre pela baixa probabilidade de compostos diferentes terem os mesmos tempos de retenção e parâmetros MRM. Ou seja, compostos que coeluem podem ter seus sinais analíticos separados se possuírem diferentes transições

precursor→produto. Ainda assim, uma boa separação cromatográfica continua sendo importante no que se refere aos efeitos da matriz, visto que interferentes presentes na matriz podem afetar as condições de formação de íons na fonte ESI, levando à supressão ou intensificação de sinais (POSTIGO *et al.*, 2008). Assim sendo, neste trabalho, a etapa de cromatografia não foi otimizada em função da separação, mas sim das intensidades dos sinais obtidos.

Após testes e ajustes, definiu-se como fase móvel A água ultrapura com 0,01% de ácido fórmico e 0,01% de formiato de amônio e como fase móvel B metanol enriquecido com 0,01% de ácido fórmico. Os modificadores de ambas as fases foram escolhidos em função da prevalência do modo de ionização positivo, considerando também que a formação de íons moleculares na fonte de ESI é beneficiada pela presença de íons em solução. A Tabela 7 mostra a composição da fase móvel em função do tempo de corrida cromatográfica e a Tabela 8 mostra os tempos de retenção e os padrões deuterados usados para quantificação de cada analito.

Tabela 7. Composição da fase móvel em função do tempo de corrida

Tempo (min)	% A	% B
0	95	5
1,0	95	5
2,0	65	35
3,0	50	50
3,5	50	50
5,0	30	70
6,0	5	95
7,0	5	95
8,0	95	5
12,0	95	5

Tabela 8. Tempos de retenção (TR) para cada analito e seus respectivos padrões internos.

Analito	TR (min)	Padrão Interno	TR (min)
EtSO4	0,876	EtSO4-D5	0,839
LEV	4,663	LEV-D5	4,663
AMP	4,834	AMP-D5	4,819
6AM	4,893	6AM-D3	4,893
MDA	4,922	MDA-D5	4,920
MAMP	4,938	MAMP-D11	4,908
MDMA	4,979	MDMA-d5	4,979
AE	5,418	BE-D8	5,396
BE	5,427	BE-D3	5,426
CET	5,494	CET-D4	5,469
COC	5,606	COC-D3	5,606
AEME	5,611	BE-D8	5,396
COE	5,995	COE-D8	5,979
FEN	6,229	LEV-D5	4,663
THC-COOH	9,192	THC-D3	5,980
THC	9,825	THC-D3	5,980

Foi definida uma corrida de 12 minutos com um tempo de equilíbrio de 15 minutos para a primeira corrida da série e de 3 minutos entre corridas. Para exemplificar os resultados, são mostrados nas figuras seguintes cromatogramas de íons totais (TIC, do inglês *Total Ion Chromatogram*) e cromatogramas de íons extraídos (XIC, do inglês *Extracted Ion Chromatogram*) para os analitos investigados (ponto médio da curva analítica em matriz). A Figura 25 mostra o TIC, o percentual da fase B em função do tempo de corrida e os XICs para etilsulfato, levamisol, anfetamina e acetilmorfina.

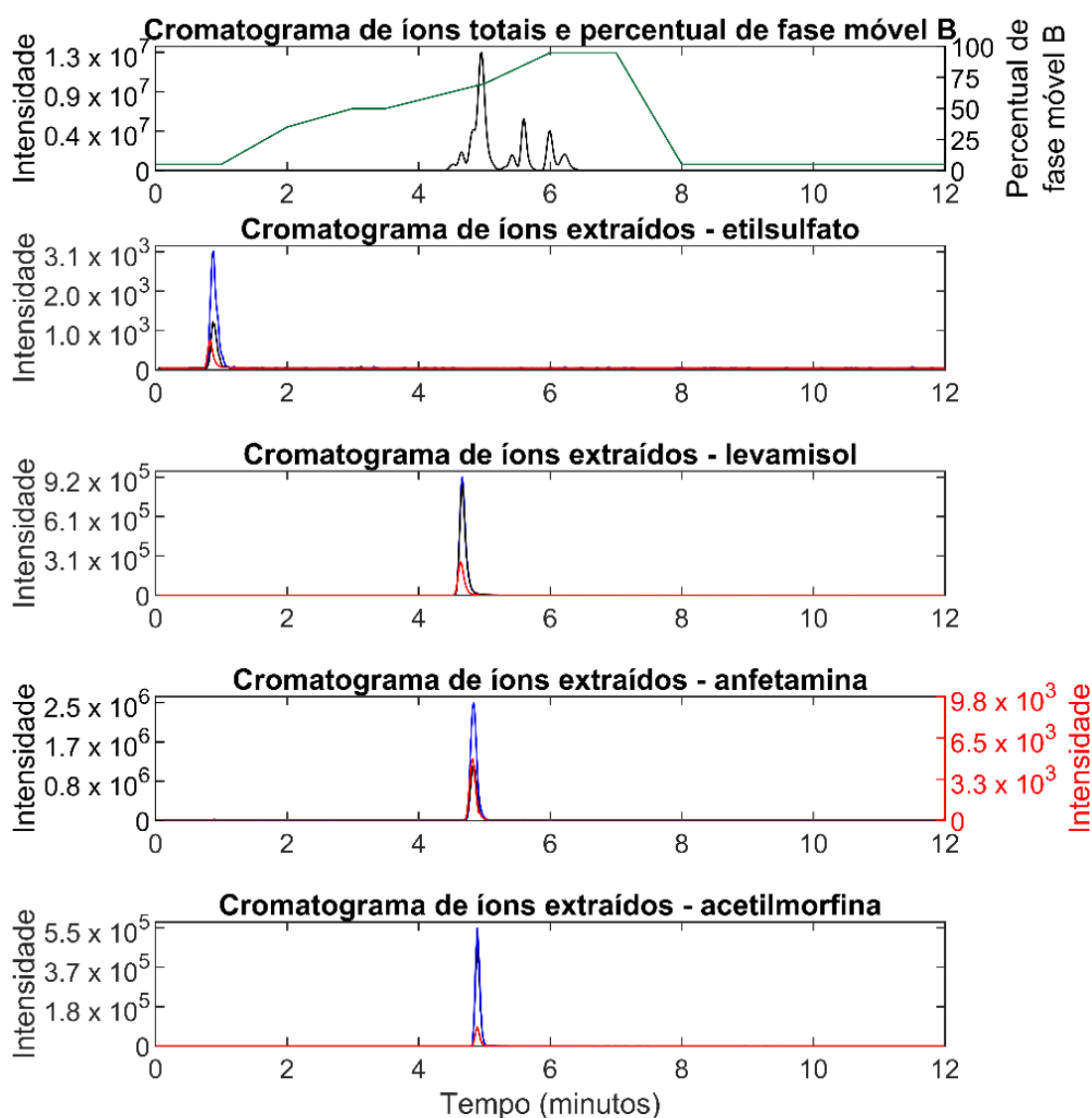


Figura 25. Cromatogramas TIC e XIC para etil sulfato, AEME, levamisol e 6-acetilmorfina.

O cromatograma TIC aparece em preto e o percentual de fase B em verde com sua escala à direita do gráfico. As transições precursor→produto de quantificação são mostradas em azul, a do padrão interno em vermelho e de confirmação em preto. Para

compostos onde a razão entre os sinais e do analito e do padrão interno for maior ou menor que 10 as escalas foram separadas, com a do padrão interno à direita do gráfico em vermelho.

No cromatograma XIC do etil sulfato nota-se resposta relativamente baixa, porém sem comprometer a construção de curva analítica. Além disso, observa-se co-eluição na maioria dos cromatogramas XIC, mas sem que isso represente um problema para aquisição de dados via MRM. A razão entre o sinal para anfetamina e anfetamina-d5 foi de 505 e, por isso, foi apresentada uma escala diferente para mostrar o sinal do padrão interno. Na Figura 26 são mostrados os cromatogramas TIC e XICs para MDA, metanfetamina, MDMA e anidroecgonina.

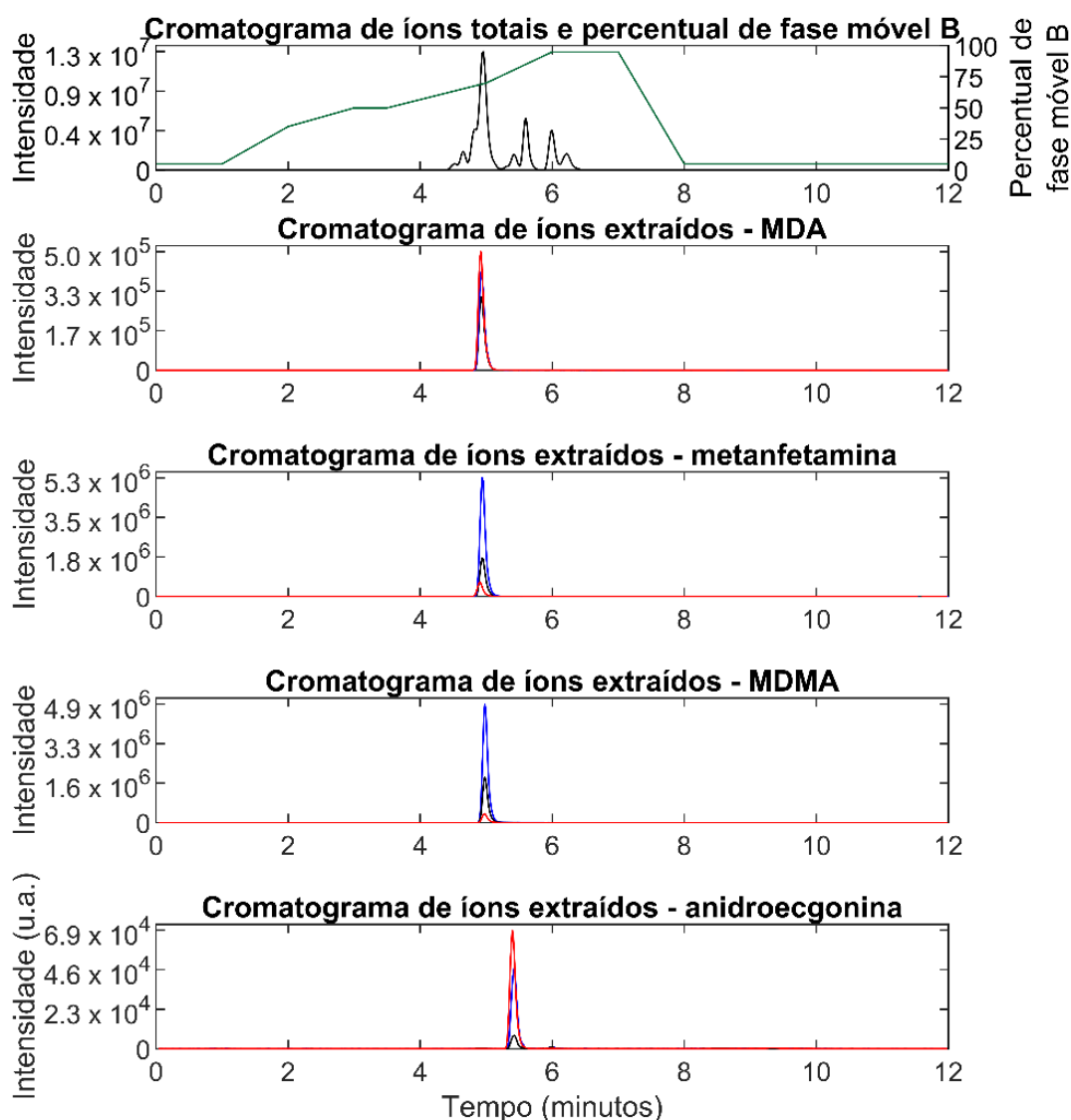


Figura 26. Cromatogramas TIC e XIC para anfetamina, MDA, metanfetamina e MDMA.

Nota-se no cromatograma XIC da anidroecgonina, que o sinal do padrão interno foi cerca de 1,5 vezes mais intenso que o do padrão analítico na concentração de 50 µg/L, mas isto não impediu a sua adequada determinação. A Figura 27 mostra os cromatogramas TIC e XICs para BE, cetamina, cocaína e AEME.

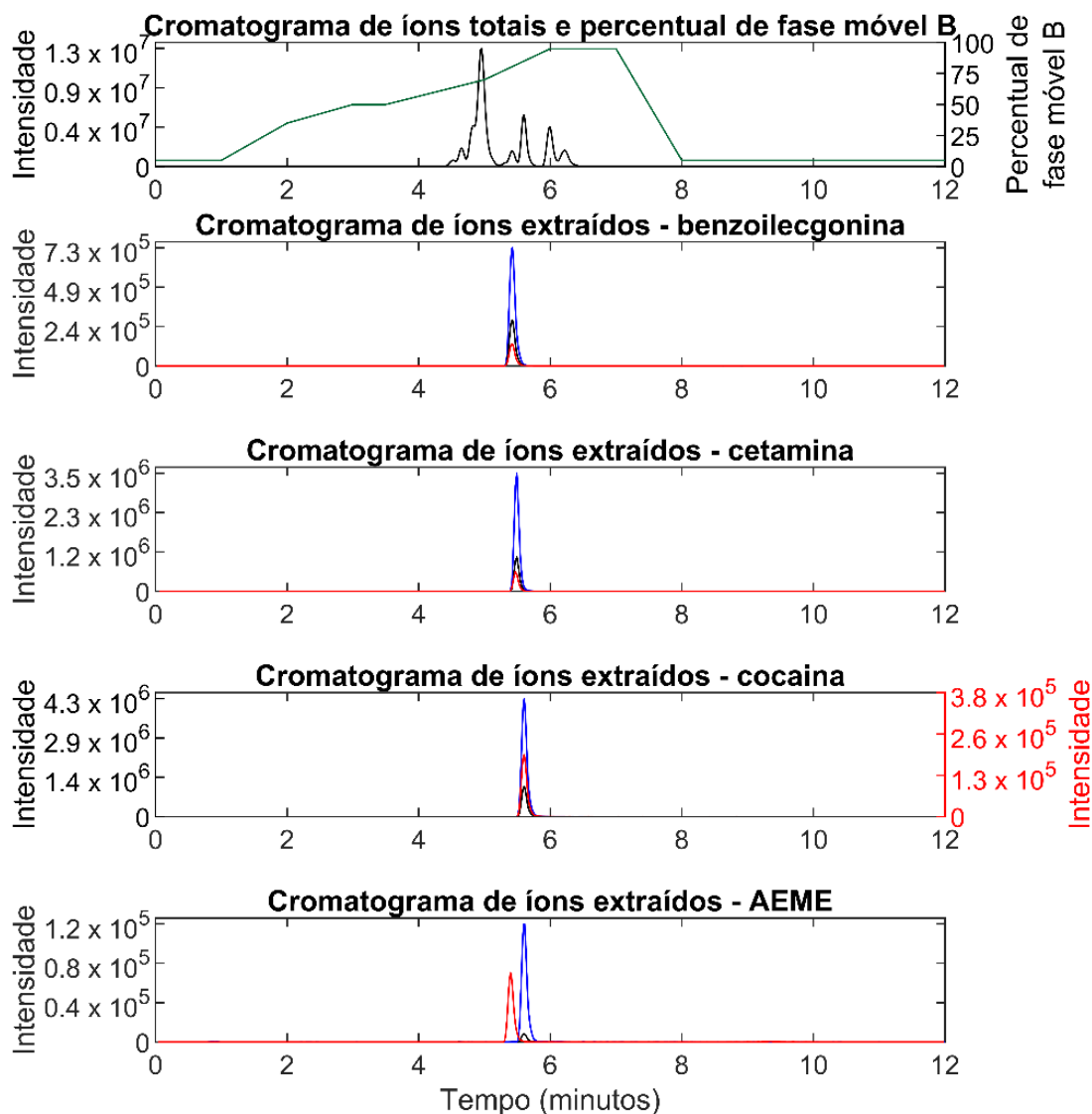


Figura 27. Cromatogramas TIC e XIC para benzoilecgonina, cetamina, cocaína e cocaetileno.

Na Figura 27 o cromatograma XIC da cocaína exhibe a escala de seu padrão interno no lado direito, pois a razão entre seu sinal e o de seu padrão interno foi de 22. Já no cromatograma XIC para AEME nota-se que o padrão interno não co-eluiu com o padrão analítico. Isto ocorreu pois não havia padrão deuterado com estrutura análoga à do analito de interesse disponível no laboratório (também raramente disponível no mercado), sendo usada a BE-D8 em vista de sua similaridade estrutural, dado também que ambas

substâncias são metabólitos da cocaína. A Figura 28 mostra os cromatogramas TIC e XICs para cocaetileno, fenacetina, THC-COOH e THC.

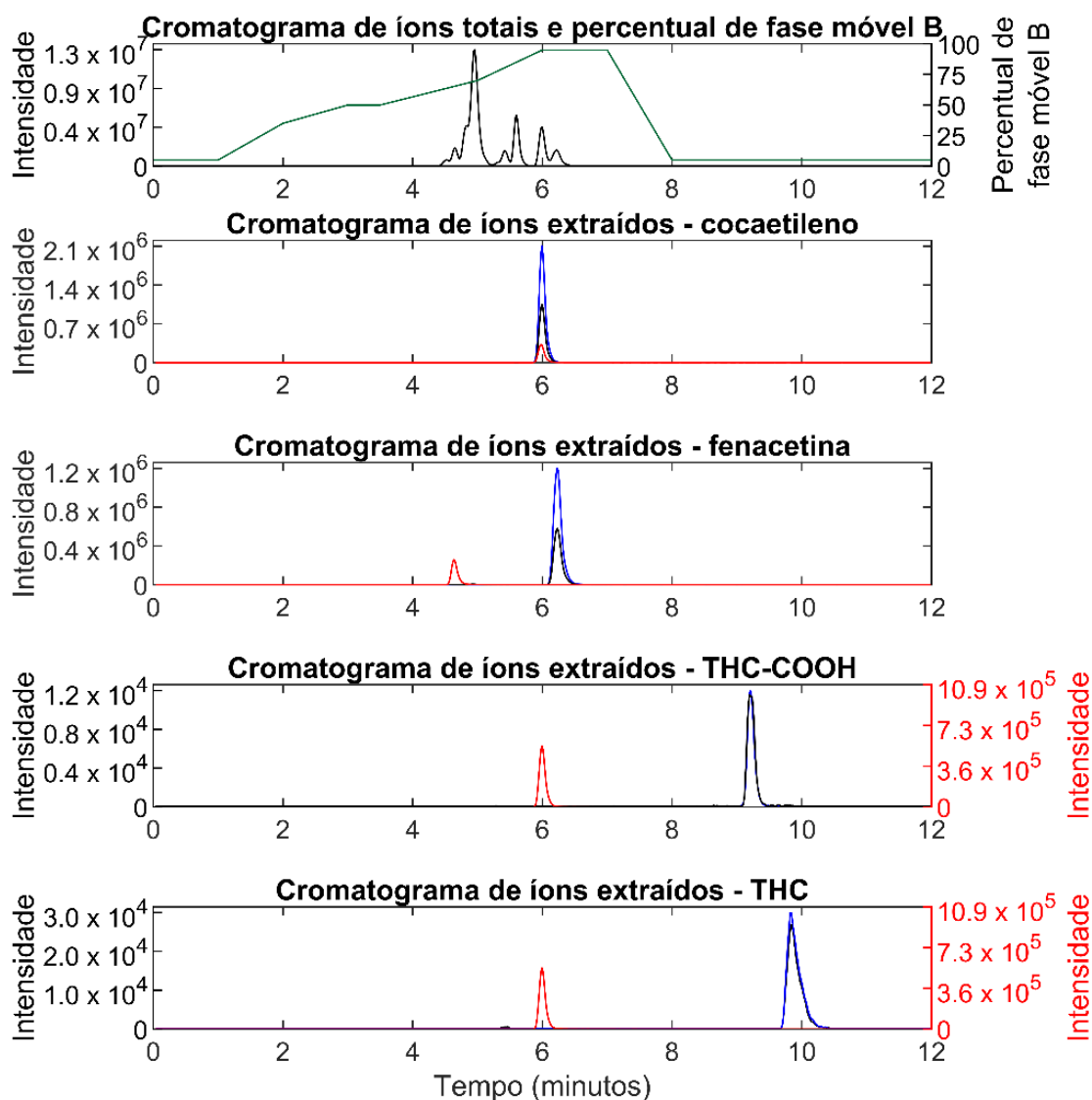


Figura 28. Cromatogramas TIC e XIC para fenacetina, anidroecgonina, THC-COOH e THC.

Na Figura 28 observa-se novamente que os padrões internos não coeluíram com os padrões analíticos. Para fenacetina e THC-COOH isto se deve pelo fato de que o padrão usado não é um análogo deuterado, sendo usado levamisol-d5 e THC-d3. Outro fenômeno observado foi a diferença nos tempos de retenção entre THC e THC-d3, THC elui em 9,82 minuto enquanto o padrão interno eluiu em 5,98 minuto.

Após o desenvolvimento do método cromatográfico, foram melhorados os parâmetros da fonte de ionização: pressão do gás de nebulização (*nebulizer*), temperatura e vazão do gás de bainha (*sheath gas*, N<sub>2</sub>, introduzido de modo coaxial ao capilar de

eletrospray para auxiliar a nebulização da fase móvel e a formação de gotículas), temperatura e vazão do gás secante (*drying gas*, N<sub>2</sub>, utilizado para promover a remoção de solvente das gotículas produzidas), voltagem do capilar (*capillary voltage*, aplicada ao capilar que transporta a amostra ionizada para dentro do espectrômetro de massas) e voltagem de bico/orifício (*nozzle voltage*, aplicada ao bico ou orifício de entrada do espectrômetro de massas). Isto foi feito com auxílio da ferramenta *source optimizer* no *software* controlador do sistema. A Tabela 9 traz os valores ótimos para estes parâmetros.

Tabela 9. Parâmetros otimizados para a fonte de íons.

Parâmetro	Valores	
Temperatura do gás secante (°C)	150	
Fluxo do gás secante (L/min)	11	
Pressão do gás de nebulização (psi)	35	
Temperatura do gás de bainha (°C)	380	
Fluxo do gás de bainha (L/min)	12	
	Modo positivo	Modo negativo
<i>Capillary voltage</i> (V)	3500	-3500
<i>Nozzle voltage</i> (V)	450	-450

Uma vez otimizados os parâmetros da fonte, o método passou ainda por ajustes finos adicionais, onde alguns parâmetros, tanto da fonte quanto da aquisição de dados, foram melhorados com o intuito de se aumentar a razão sinal/ruído e garantir janelas mais adequada de aquisição de dados.

### 3.2 Parâmetros de mérito do método

O método foi avaliado em função de sua seletividade, linearidade, exatidão, precisão e limites de detecção e quantificação.

A seletividade pode ser entendida como a extensão com a qual um método analítico é capaz de obter medidas para os analitos sem a interferência de componentes presentes na matriz (JCGM, 2008). Objetivando alta seletividade, técnicas hífenadas tem sido cada vez mais utilizadas, sendo que sistemas LC-MS/MS têm sido bastante populares por oferecerem seletividade suficientemente alta para a grande maioria das aplicações (VESSMAN et al., 2001).

Considerando que a aquisição dos dados foi realizada mediante monitoramento de duas transições precursor→produto para cada analito, há várias informações que servem como pontos de identificação únicos, tais como o tempo de retenção

cromatográfico e as três razões m/z monitoradas, uma do íon precursor, uma do íon produto usado na quantificação e outra do íon produto de confirmação. Além disso, as próprias transições são igualmente seletivas, tais como as razões obtidas entre elas. Com isso, garantiu-se a alta seletividade ao método, com identificação inequívoca dos analitos.

Com relação às curvas analíticas, a Tabela 10 mostra as equações dos modelos empregados para cada analito de interesse, os pesos usados para curvas heterocedásticas, os valores de coeficiente de correlação e as faixas de trabalho empregadas.

Tabela 10. Parâmetros das curvas de calibração para os compostos estudados

Analito	Surrogate	Equação do modelo	Peso	r <sup>2</sup>	Faixa (µg/L)
EtS	EtS-D5	$y = 1,72 \cdot 10^{-3}x + 7,77 \cdot 10^{-2}$	sem peso	0.9952	200 - 2000
AMP	AMP-D5	$y = 1,07 \cdot 10^{-2}x^2 + 5,33x - 0,299$	1/y	0.9986	0.5 - 75
MAMP	MAMP-D11	$y = 1,82 \cdot 10^{-4}x^2 + 7,96 \cdot 10^{-2}x - 1,80 \cdot 10^{-2}$	1/y	0.9998	0.5 - 75
MDA	MDA-D5	$y = 0.0136 x - 0.210$	1/x <sup>2</sup>	0.9991	2.5 - 125
MDMA	MDMA-D5	$y = 3,14 \cdot 10^{-4}x^2 + 1,11 \cdot 10^{-1}x - 2,39 \cdot 10^{-2}$	1/y	0.9998	0.5 - 80
THC	THC-D3	$y = 6,01 \cdot 10^{-5}x^2 + 2,01 \cdot 10^{-2}x - 8,56 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9899	1 - 100
THC-COOH	THC-D3	$y = 3,00 \cdot 10^{-2}x + 2,07 \cdot 10^{-2}$	s <sup>2</sup> /max s <sup>2</sup>	0.9576	25 - 200
BE	BE-D3	$y = 0.0920 x - 3.38$	1/x <sup>2</sup>	0.9984	0.5 - 75
COC	COC-D3	$y = 0.247 x - 0.145$	1/x <sup>2</sup>	0.9952	75 - 250
COE	COE-D8	$y = 1,38 \cdot 10^{-4}x^2 + 6,40 \cdot 10^{-2}x - 8,50 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9996	0.5 - 75
AEME	AEME-D8	$y = 3,87 \cdot 10^{-5}x^2 + 1,05 \cdot 10^{-2}x - 3,46 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9981	0.5 - 75
FEN	FEN-D5	$y = 6,60 \cdot 10^{-5}x^2 + 6,77 \cdot 10^{-2}x - 2,99 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9994	0.5 - 75
LEV	LEV-D5	$y = 5,35 \cdot 10^{-5}x^2 + 4,50 \cdot 10^{-2}x - 4,64 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9996	0.5 - 75
CET	CET-D4	$y = 8,31 \cdot 10^{-5}x^2 + 5,56 \cdot 10^{-2}x - 4,44 \cdot 10^{-3}$	1/y	0.9998	0.5 - 75
6AM	6AM-D3	$y = 5,64 \cdot 10^{-5}x^2 + 5,96 \cdot 10^{-2}x - 1,21 \cdot 10^{-2}$	1/y	0.9996	0.5 - 75

Os resultados para anidroecgonina não foram satisfatórios e por isso foram omitidos e não considerados no restante do trabalho. Para a maioria dos analitos observa-se que as curvas apresentaram coeficiente de correlação altamente satisfatórios (r<sup>2</sup> > 0,995) com exceção para o THC e THC-COOH. As Figura 29 a Figura 43 trazem as curvas analíticas para os analitos investigados, bem como os respectivos gráficos de resíduos.



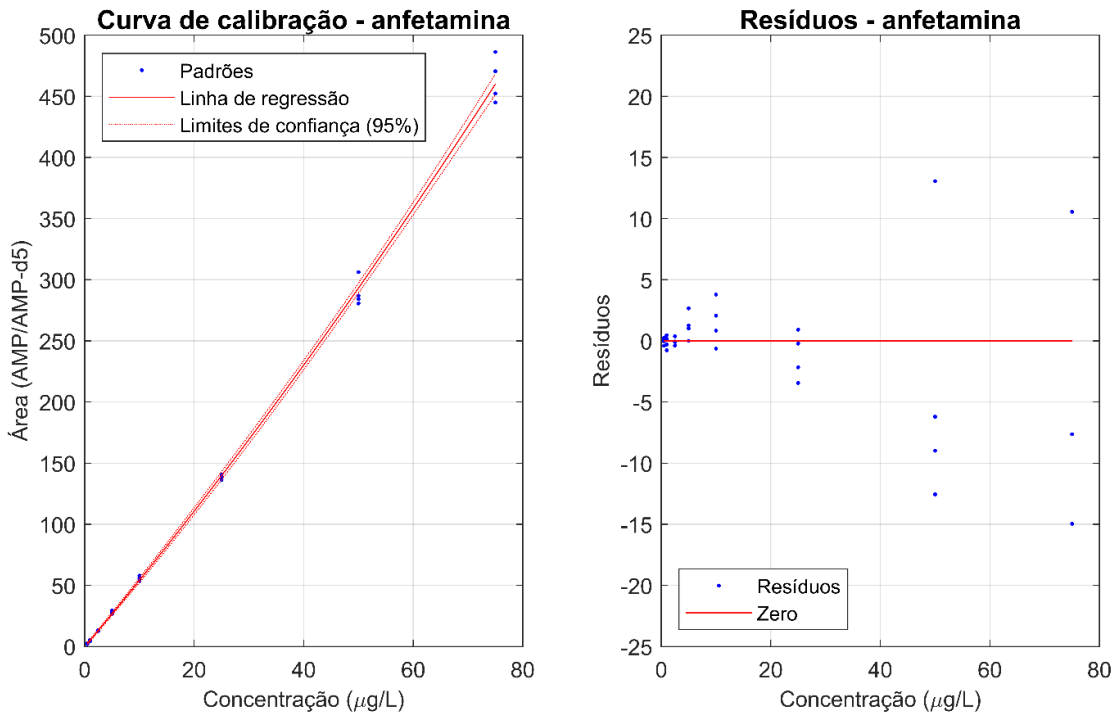


Figura 29. Curva analítica e gráfico de resíduos para anfetamina.

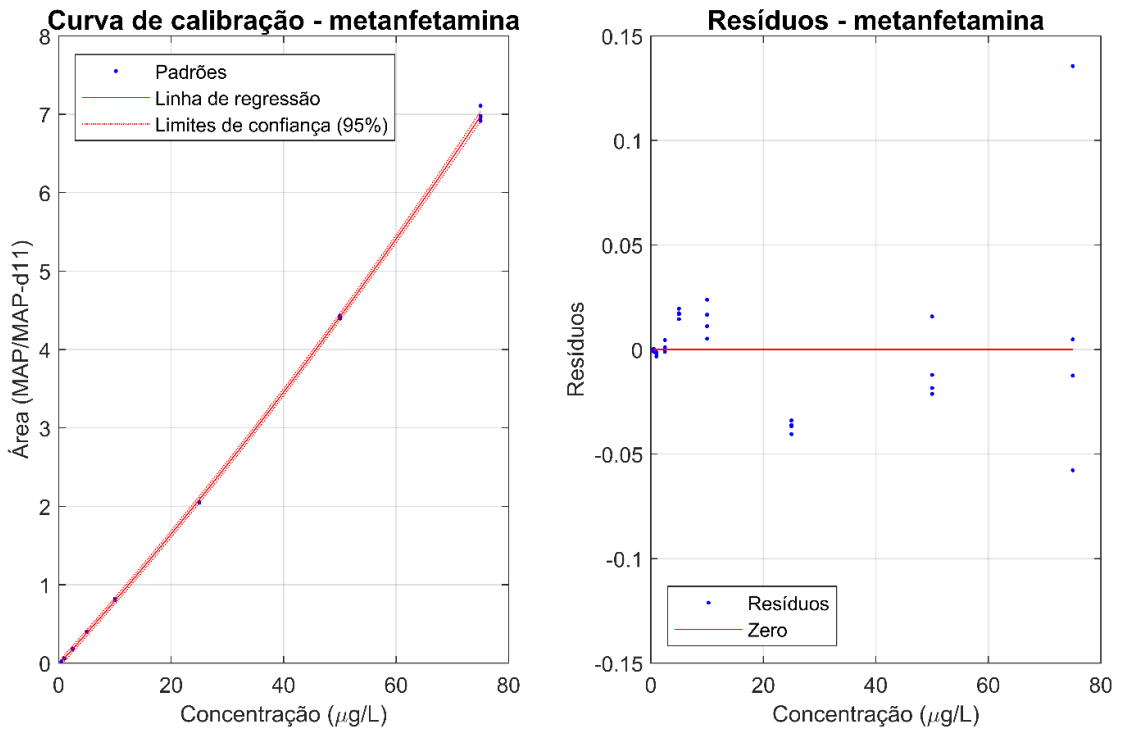


Figura 30. Curva analítica e gráfico de resíduos para metanfetamina.

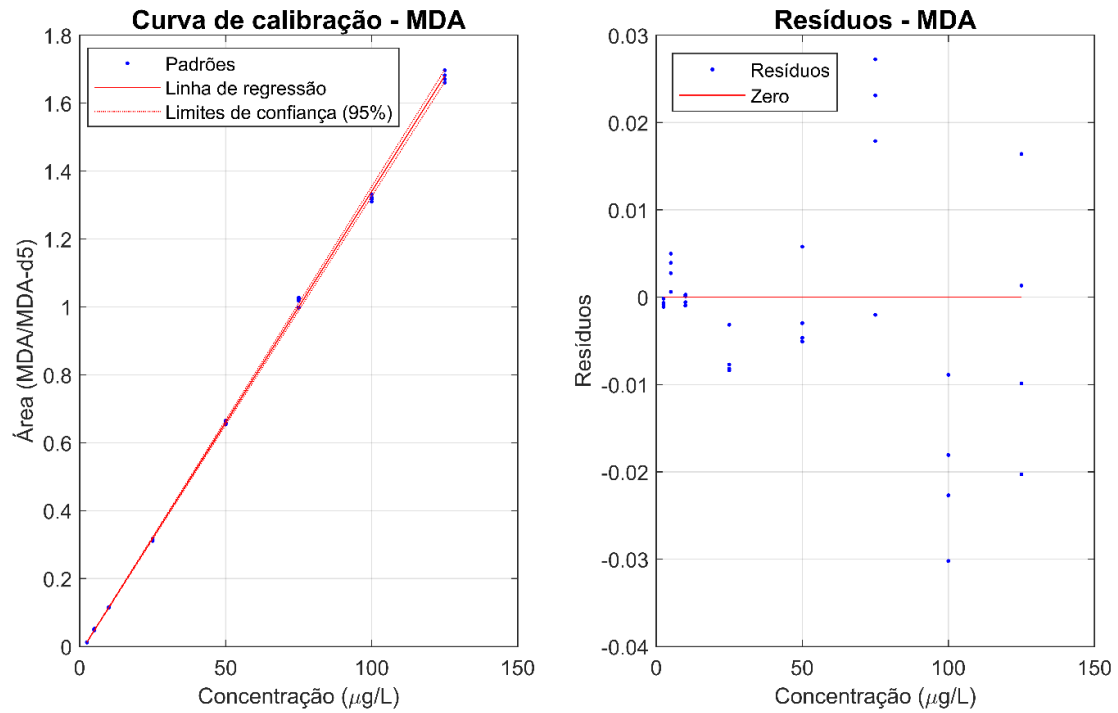


Figura 31. Curva analítica e gráfico de resíduos para MDA.

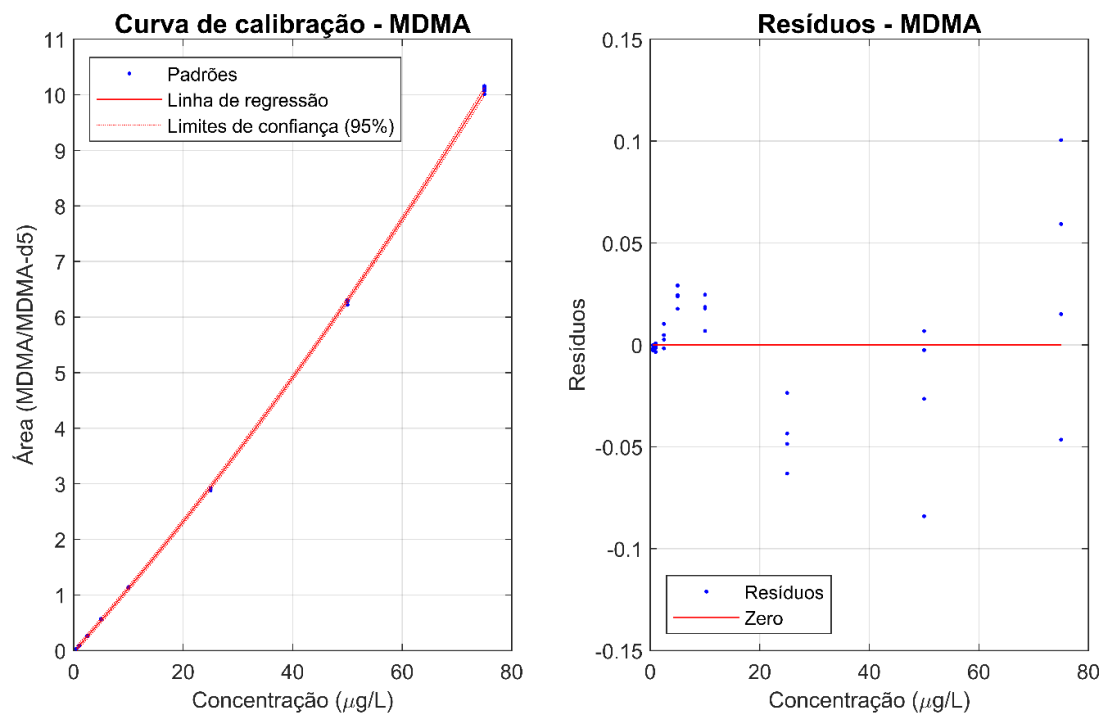


Figura 32. Curva analítica e gráfico de resíduos para MDMA.

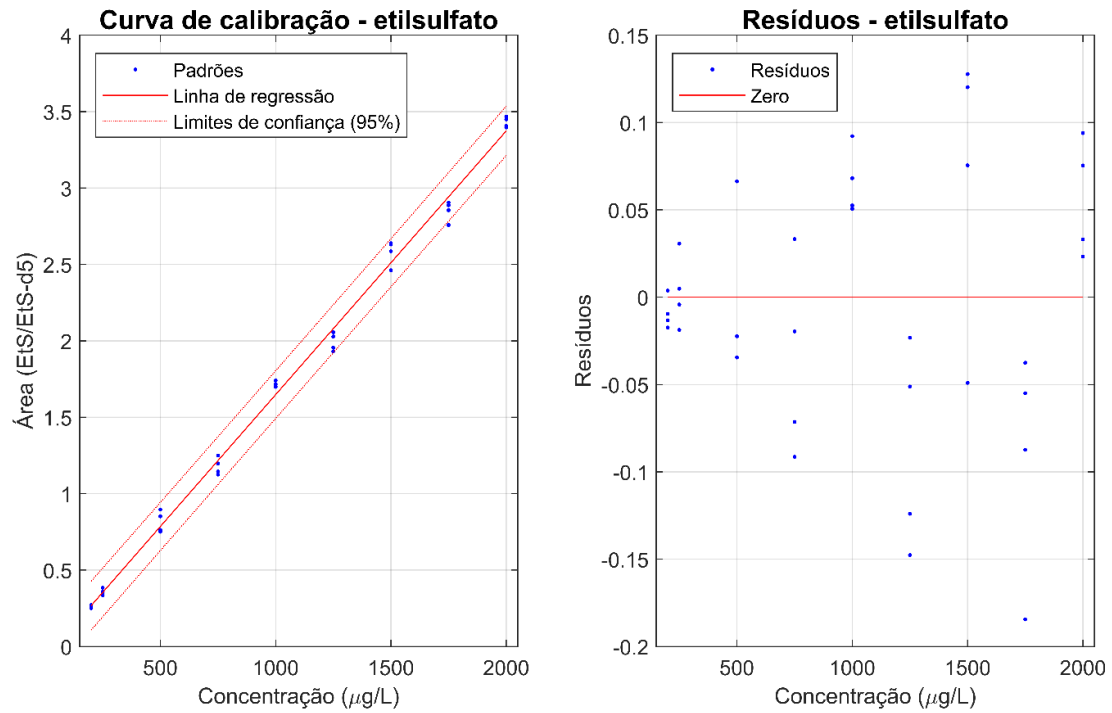


Figura 33. Curva analítica e gráfico de resíduos para etil sulfato.

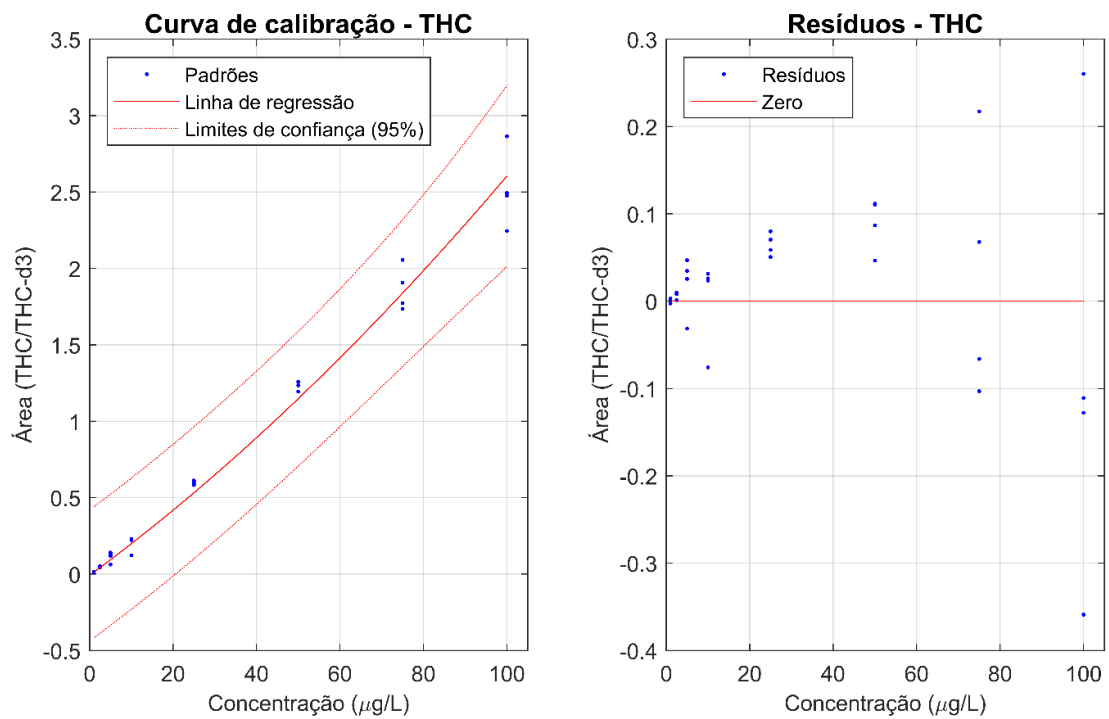


Figura 34. Curva analítica e gráfico de resíduos para tetrahydrocannabinol (THC).

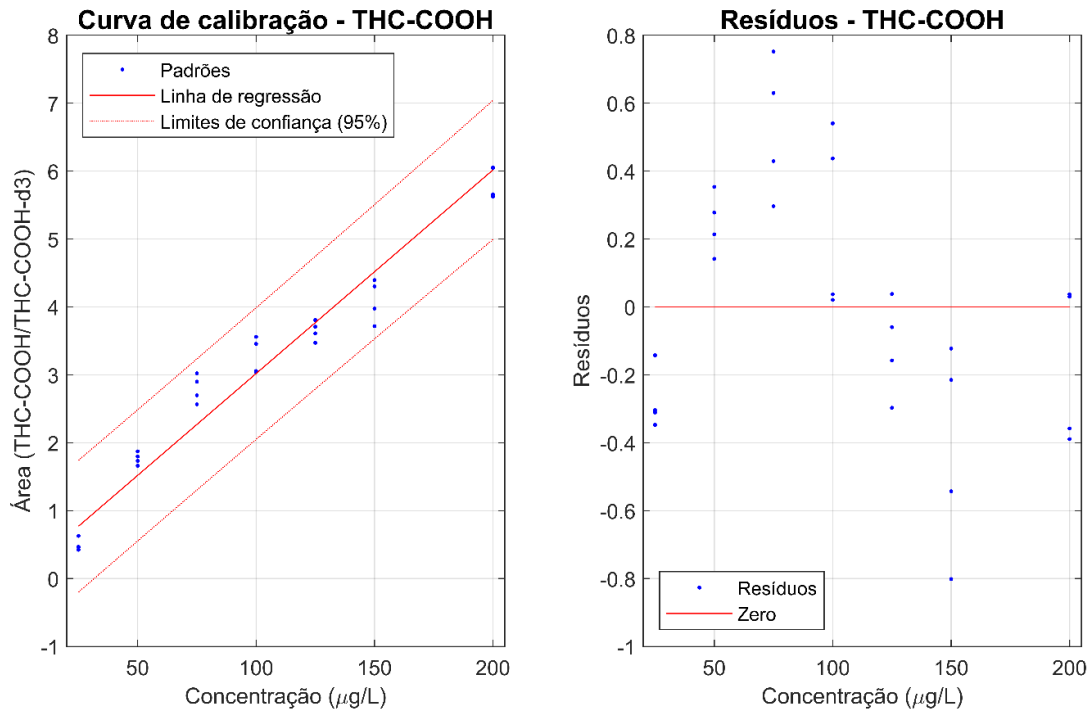


Figura 35. Curva analítica e gráfico de resíduos carboxi-tetrahydrocannabinol (THC-COOH).

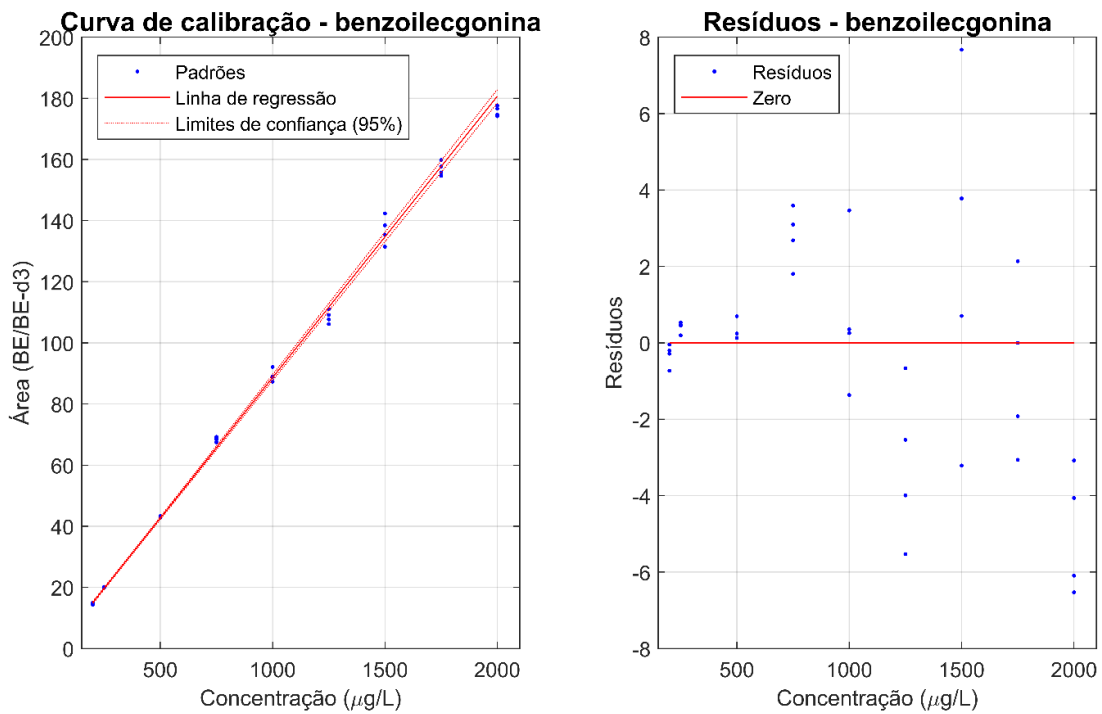


Figura 36. Curva analítica e gráfico de resíduos para benzoilecgonina.

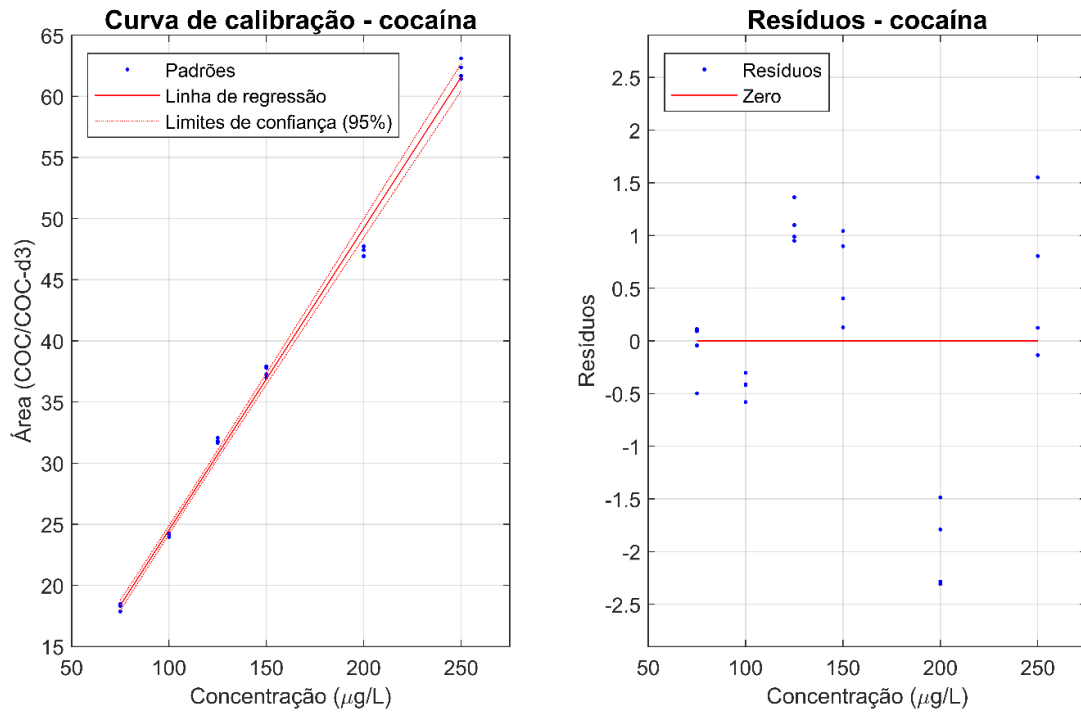


Figura 37. Curva analítica e gráfico de resíduos para cocaína.

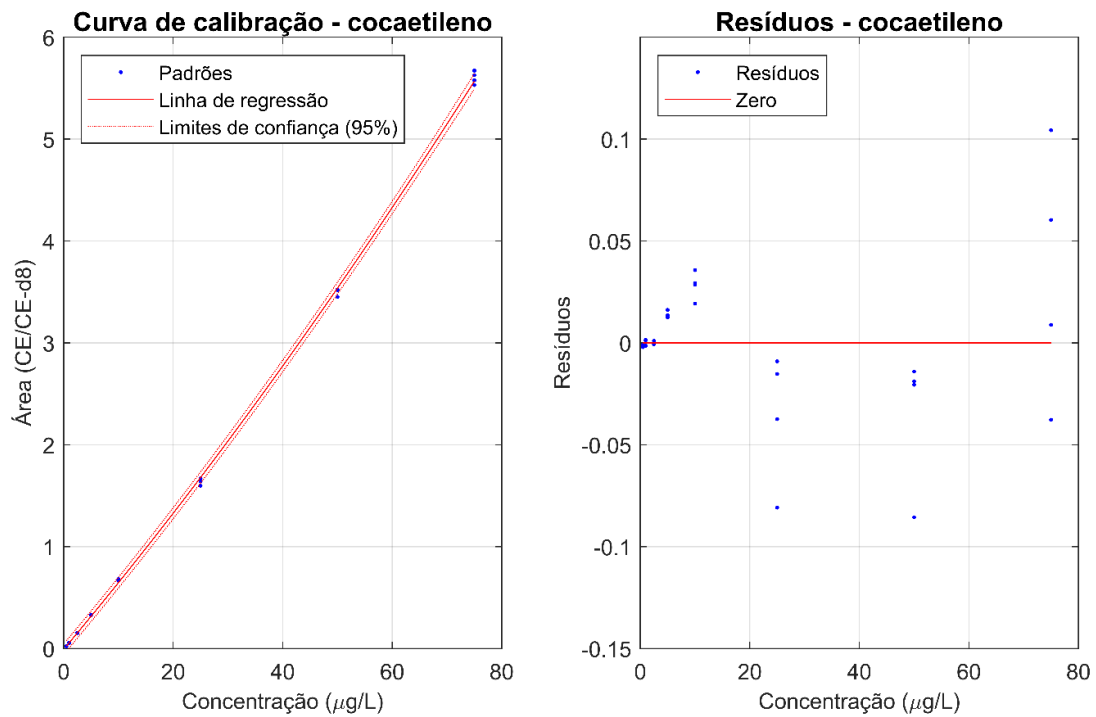


Figura 38. Curva analítica e gráfico de resíduos para cocaetileno.

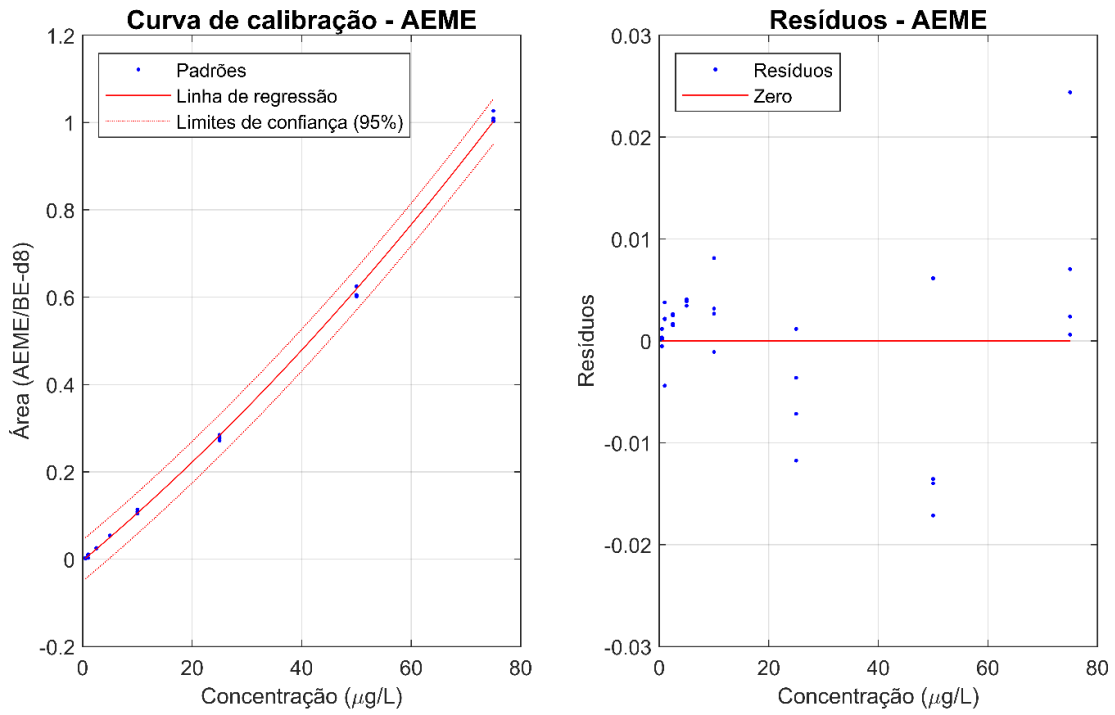


Figura 39. Curva analítica e gráfico de resíduos para éster de metilanidrocognina (AEME).

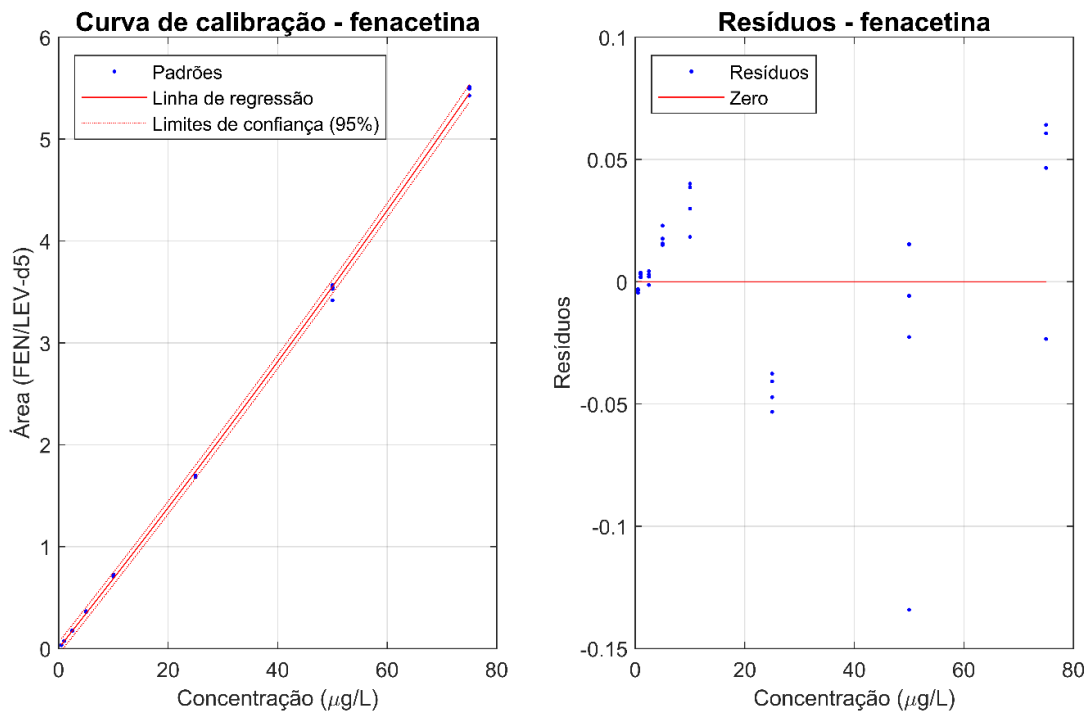


Figura 40. Curva analítica e gráfico de resíduos para fenacetina.

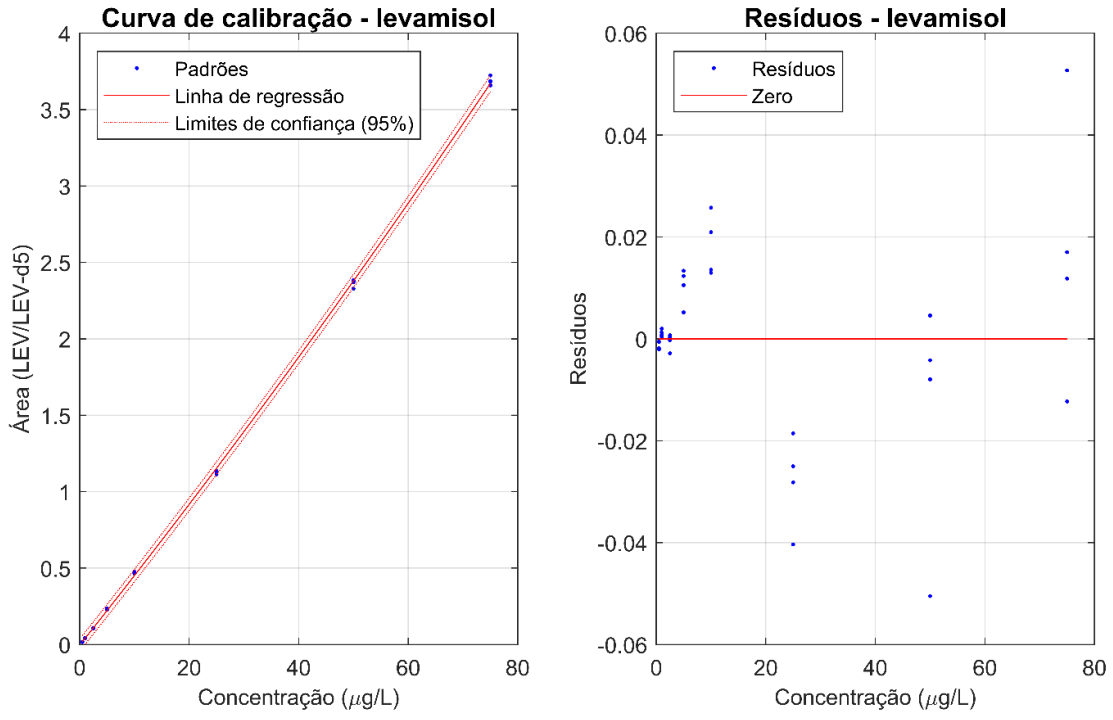


Figura 41. Curva analítica e gráfico de resíduos para levamisol.

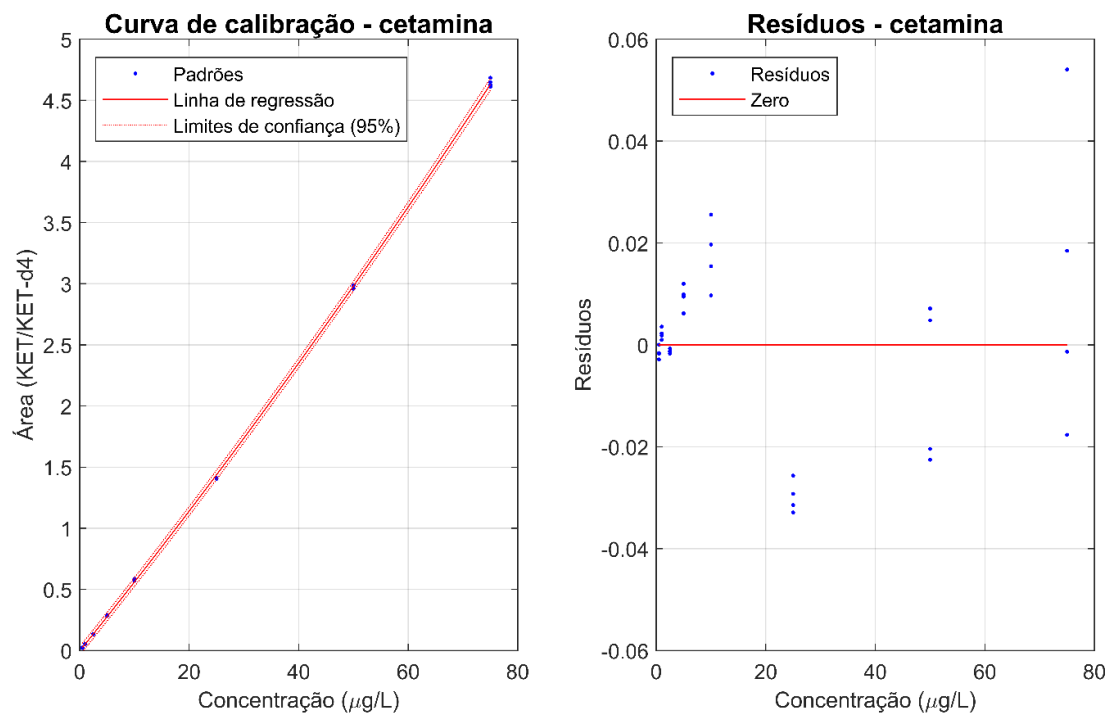


Figura 42. Curva analítica e gráfico de resíduos para cetamina.

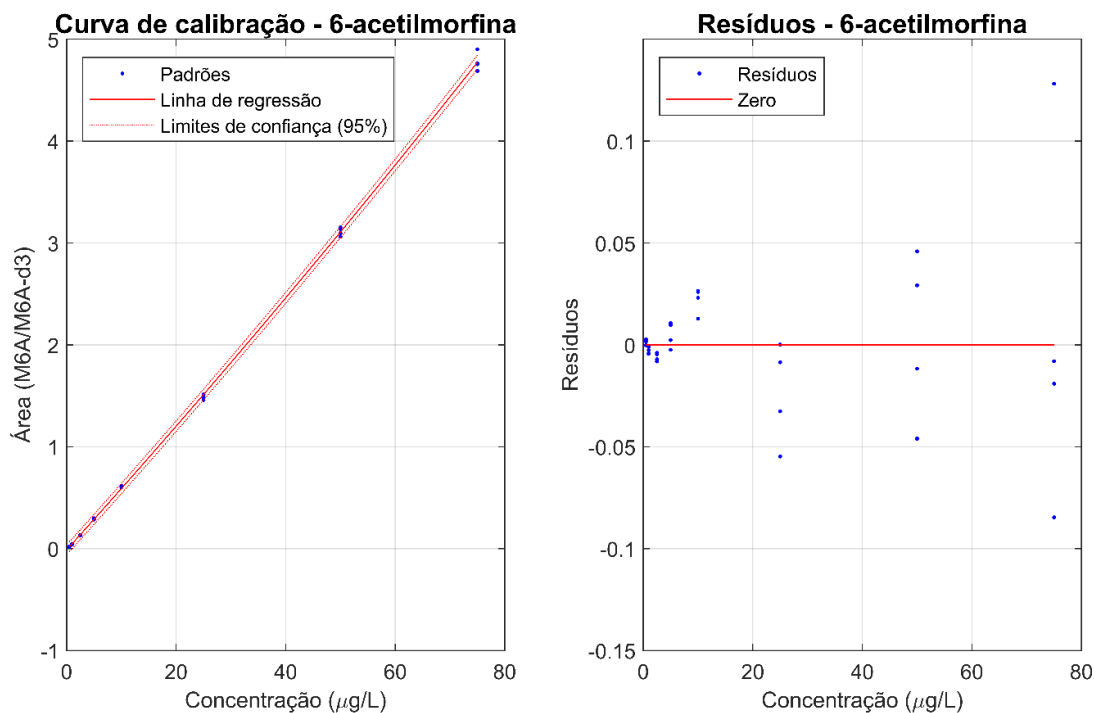


Figura 43. Curva analítica e gráfico de resíduos para 6-acetilmorfina

A Tabela 11 mostra a precisão, em termos de DPR, para cada analito estudado em três níveis de concentração, denominados baixo, médio e alto, em relação à sua respectiva curva analítica em amostras de esgoto enriquecidas.

Tabela 11. Desvio padrão relativo no sinal analítico (n = 3) para cada concentração (em parêntesis, em µg/L) dos analitos de interesse.

Analito	DPR (µg/L)		
	Nível baixo	Nível médio	Nível alto
AMP	12,0 (0,5)	1,41 (25)	4,01 (75)
MAMP	3,36 (0,5)	0,132 (25)	1,19 (75)
MDMA	4,11 (0,5)	0,564 (25)	0,624 (75)
COE	2,65 (0,5)	1,98 (25)	1,10 (75)
AEME	33,4 (0,5)	1,97 (25)	1,08 (75)
FEN	1,86 (0,5)	0,411 (25)	0,747 (75)
LEV	4,80 (0,5)	0,813 (25)	0,727 (75)
CET	5,43 (0,5)	0,224 (25)	0,665 (75)
6AM	6,46 (0,5)	1,66 (25)	1,87 (75)
THC	19,6 (1,0)	2,46 (50)	10,2 (100)
MDA	3,23 (2,5)	1,28 (75)	0,937 (125)
THC-COOH	18,5 (25)	8,20 (100)	4,03 (200)
COC	1,56 (75)	0,585 (125)	1,22 (250)
BE	2,00 (200)	2,26 (1000)	0,935 (2000)



Comparando os DPR observados com os valores de referência para aceitação, que constam na Tabela 3, considerou-se adequadas as precisões para todos os analitos. A Tabela 12 mostra os limites de quantificação e detecção instrumentais e do método para cada analito.

Tabela 12. Limites de detecção e quantificação instrumentais e do método.

Analito	Limites de detecção e quantificação (ng/L)			
	LQi	LDi	LQm	LDm
EtS	500	150	5,00	1,50
AMP	500	150	5,00	1,50
MAP	500	150	5,00	1,50
MDMA	500	150	5,00	1,50
BE	500	150	5,00	1,50
CE	500	150	5,00	1,50
COC	500	150	5,00	1,50
AEME	500	150	5,00	1,50
FEN	500	150	5,00	1,50
LEV	500	150	5,00	1,50
CET	500	150	5,00	1,50
M6A	500	150	5,00	1,50
THC	1000	300	10,00	3,00
MDA	2500	750	25,00	7,50
THC-COOH	25000	7500	250,00	75,00

### 3.3 Concentração dos analitos nas amostras

As concentrações dos analitos, em  $\mu\text{g/L}$ , juntamente com as suas respectivas incertezas são mostradas nas Tabelas 13 e 14 para amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Brasília Norte, respectivamente. Os valores foram calculados usando as Equações 12 e 13 para os métodos com curva de calibração linear (benzoilecgonina, cocaína, MDA e THC-COOH) e as Equações 8 e 10 para os demais analitos, que foram quantificados com curvas quadráticas.

Tabela 13. Concentrações, em  $\mu\text{g/L}$ , dos analitos nas amostras de esgoto coletadas na ETE Brasília Sul.

Analito	Quarta 29/12/21	Quinta 30/12/21	Sexta 31/12/21	Sábado 01/01/22	Domingo 02/01/22	Segunda 03/01/22	Terça 04/01/22
AMP	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1	7,3 ± 0,2	4,2 ± 0,6	4,9 ± 0,1	5,0 ± 0,2
MAMP	1,4 ± 0,1	1,96 ± 0,05	1,4 ± 0,1	4,2 ± 0,1	3,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1	1,59 ± 0,03
MDA	3,6 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,0 ± 0,1	13,1 ± 0,3	10 ± 1	6,7 ± 0,4	5,1 ± 0,3
MDMA	0,9 ± 0,2	1,11 ± 0,05	1,4 ± 0,1	6,7 ± 0,2	5,6 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,0 ± 0,1
THC	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2	1,1 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,5

Analito	Quarta 29/12/21	Quinta 30/12/21	Sexta 31/12/21	Sábado 01/01/22	Domingo 02/01/22	Segunda 03/01/22	Terça 04/01/22
THC-COOH	16 ± 7	19 ± 10	22 ± 16	98 ± 80	25 ± 16	19 ± 10	15 ± 6
BE	260 ± 6	266 ± 5	283 ± 5	365 ± 6	274 ± 14	242 ± 4	262 ± 9
COC	114 ± 3	113 ± 3	116 ± 3	159 ± 4	91 ± 12	107 ± 3	108 ± 4
COE	3,4 ± 0,2	4,0 ± 0,1	5,2 ± 0,1	10,7 ± 0,3	6 ± 1	3,6 ± 0,1	2,9 ± 0,1
AEME	4 ± 1	2 ± 2	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	3 ± 1	5 ± 2
FEN	9,5 ± 0,3	13,1 ± 0,2	11,9 ± 0,2	3,4 ± 0,2	2,9 ± 0,5	3,9 ± 0,2	4,8 ± 0,3
LEV	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,1	5,0 ± 0,2	6,9 ± 0,1	6 ± 1	5,0 ± 0,1	4,5 ± 0,1
CET	16,3 ± 0,4	15,5 ± 0,3	15,9 ± 0,3	15,9 ± 0,2	9,4 ± 0,7	10,8 ± 0,1	14,0 ± 0,3
6AM	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,32 ± 0,07	0,34 ± 0,05	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,6	0,29 ± 0,07

Tabela 14. Concentrações, em µg/L, dos analitos nas amostras de esgoto coletadas na ETE Brasília Norte.

Analito	Quarta 29/12/21	Quinta 30/12/21	Sexta 31/12/21	Sábado 01/01/22	Domingo 02/01/22	Segunda 03/01/22	Terça 04/01/22
AMP	9,5 ± 0,3	6,3 ± 0,2	7,5 ± 0,2	10,4 ± 0,3	7 ± 1	6 ± 1	6,9 ± 0,2
MAMP	3,9 ± 0,1	2,24 ± 0,05	2,5 ± 0,1	9,2 ± 0,2	7 ± 1	5 ± 2	3,7 ± 0,1
MDA	5,0 ± 0,4	3,7 ± 0,4	4,1 ± 0,1	19 ± 1	20 ± 2	11 ± 3	6,7 ± 0,2
MDMA	1,7 ± 0,1	1,29 ± 0,05	1,43 ± 0,04	10,7 ± 0,2	7,1 ± 0,2	3 ± 2	3,6 ± 0,2
THC	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,4	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3
THC-COOH	20 ± 27	45 ± 26	12 ± 16	40 ± 46	32 ± 11	21 ± 6	23 ± 7
BE	426 ± 5	320 ± 8	370 ± 6	508 ± 8	452 ± 32	342 ± 42	339 ± 10
COC	208 ± 5	136 ± 3	164 ± 4	229 ± 5	150 ± 27	137 ± 32	152 ± 5
COE	5,8 ± 0,3	5,1 ± 0,1	6,6 ± 0,1	14,6 ± 0,3	10 ± 2	5 ± 2	4,1 ± 0,2
AEME	11 ± 5	3 ± 1	4 ± 1	7 ± 3	4 ± 2	4 ± 1	6,4 ± 0,5
FEN	11,0 ± 0,3	11,3 ± 0,3	15,4 ± 0,3	8,6 ± 0,2	5 ± 1	4 ± 1	4,0 ± 0,2
LEV	14,3 ± 0,4	10,4 ± 0,3	11,3 ± 0,2	17,8 ± 0,3	13 ± 3	10,9 ± 0,3	10,1 ± 0,2
CET	14,5 ± 0,5	13,4 ± 0,4	11,7 ± 0,3	13,5 ± 0,3	10,5 ± 0,8	15 ± 3	9,3 ± 0,2
6AM	0,4 ± 0,1	0,30 ± 0,06	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,40 ± 0,07	0,3 ± 0,2	0,27 ± 0,06

Os sinais para etil sulfato e anidroecgonina não foram adequados, sendo os dados gerados não-conclusivos, de modo que não foram apresentados. As incertezas nas determinações dos analitos foram consideradas aceitáveis, com exceção de AEME, THC, THC-COOH e 6-acetilmorfina, que apresentaram incertezas elevadas em todas as amostras. Para estes biomarcadores, os dados aqui apresentados devem ser entendidos como semiquantitativos e só serão mantidos ao longo da discussão para fins ilustrativos. Ainda, observa-se que a amostra coletada no dia 03/01/2022 na ETE Brasília Norte apresentou as maiores incertezas em comparação com as demais.

### 3.4 Estimativas de carga e consumo

Os valores para as cargas/consumos normalizados pela população para cada biomarcador/droga, dia e ETE, em mg/dia/1000hab, são mostradas no Anexo. Estes resultados serão apresentados e comparados aqui de forma gráfica.

#### 3.4.1 Anfetamínicos

##### 3.4.1.1 Anfetamina

A Figura 44 mostra o consumo estimado de anfetamina nas regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte.

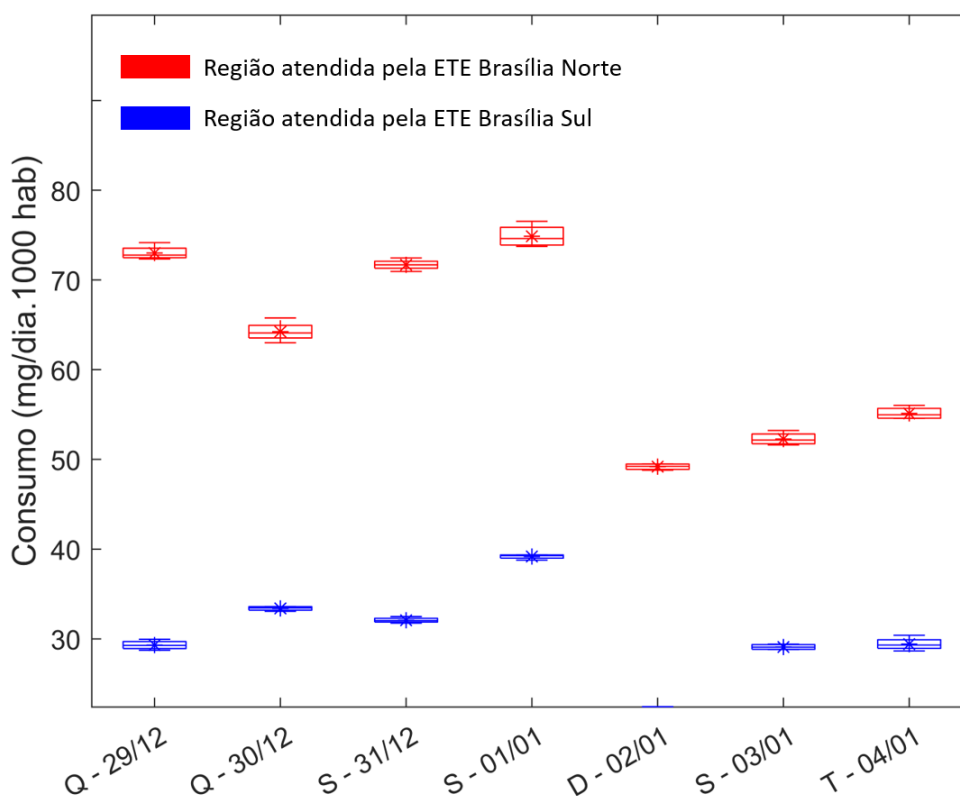


Figura 44. Box-plot do consumo de anfetamina ao longo do período investigado via análise de egestos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Na Figura 44 é evidente que houve maior consumo de anfetamina na região atendida pela ETE Brasília Norte em todos os dias amostrados, sendo cerca de duas vezes maior que na região coberta pela ETE Brasília Sul. Observa-se ainda que houve consumo mais elevado nos dias que antecedem a virada do ano, sendo os maiores valores

detectados para o dia 01/01/2022. Provavelmente em função do consumo mais elevado nos dias anteriores.

A origem deste biomarcador no esgoto não necessariamente advém apenas do uso de drogas ilegais, visto que alguns medicamentos podem ser metabolizados a anfetamina, como é o caso do Vyvanse® (lisdexanfetamina), que é utilizado no tratamento do transtorno do déficit de atenção (KRISHNAN; PENNICK; STARK, 2008)

Esse tipo de fármaco pode acabar promovendo abuso, como ocorre com o Desobesi-M® (femproporex), medicamento utilizado no combate a obesidade, no qual aproximadamente 30% da dose administrada é metabolizada a anfetamina. Embora não seja comercializado no país, seu uso ilegal ainda ocorre, sendo conhecido popularmente como rebite, bolinha ou nobésio (ZARAGOZA et al., 2005; PRF, 2023)

Para fins comparativos, as cargas dos biomarcadores de consumo detectados nas amostras de Brasília são apresentadas frente às observadas em outras cidades e países. Neste caso, adotou-se a média diária da carga normalizada pela população, ou seja, a média aritmética das cargas normalizadas observadas ao longo da semana para as comparações. Nas figuras que ilustram essa análise, os valores numéricos ao lado ou dentro das barras representam a média diária para a cidade. Valores nulos indicam que o biomarcador não foi detectado ou estava abaixo do limite de quantificação. No eixo das ordenadas, encontram-se os nomes das cidades acompanhados pelas siglas dos respectivos países, no formato ISO 3166-1 alpha-2. Os dados para estas cidades foram obtidos do site do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA, 2023). A Figura 45 exhibe a carga normalizada para anfetamina em Brasília comparada com as cargas obtidas para diferentes cidades europeias no ano de 2021.

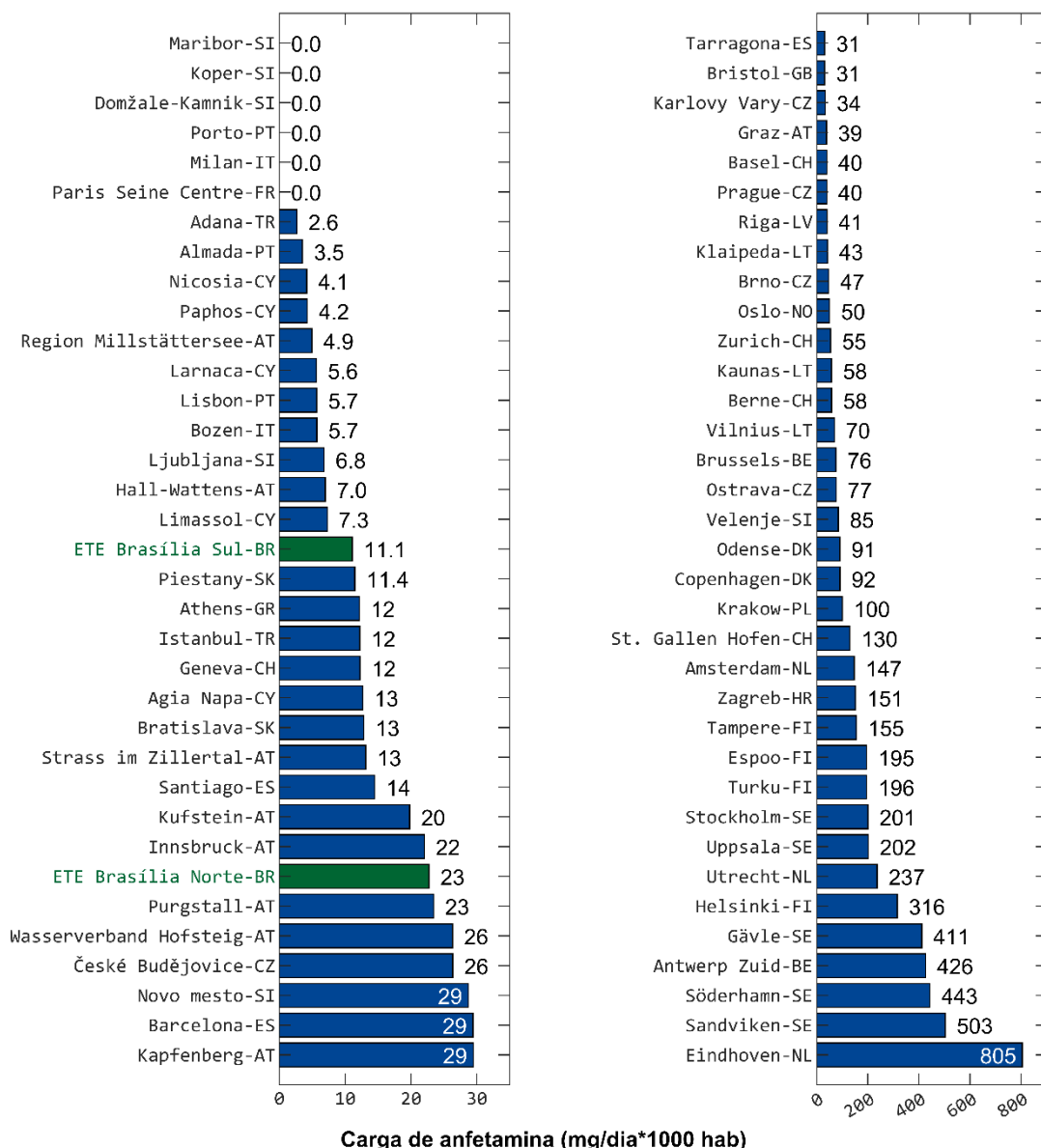


Figura 45. Carga de anfetamina obtidas em 2021 via análise de esgoto para diversas cidades da Europa, em azul e para as regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 45 revela que a carga de anfetamina observada em Brasília, em ambas ETEs, está abaixo da carga mediana, se comparada com o ano de 2021. Este dado está de acordo com a perspectiva de baixo consumo de estimulantes anfetamínicos no Brasil em comparação ao continente europeu (FIOCRUZ, 2017; UNODC, 2021b).

### 3.4.1.2 Metanfetamina

A Figura 46 mostra as estimativas de consumo de metanfetamina para cada dia investigado em amostras das ETE Brasília Sul e Norte.

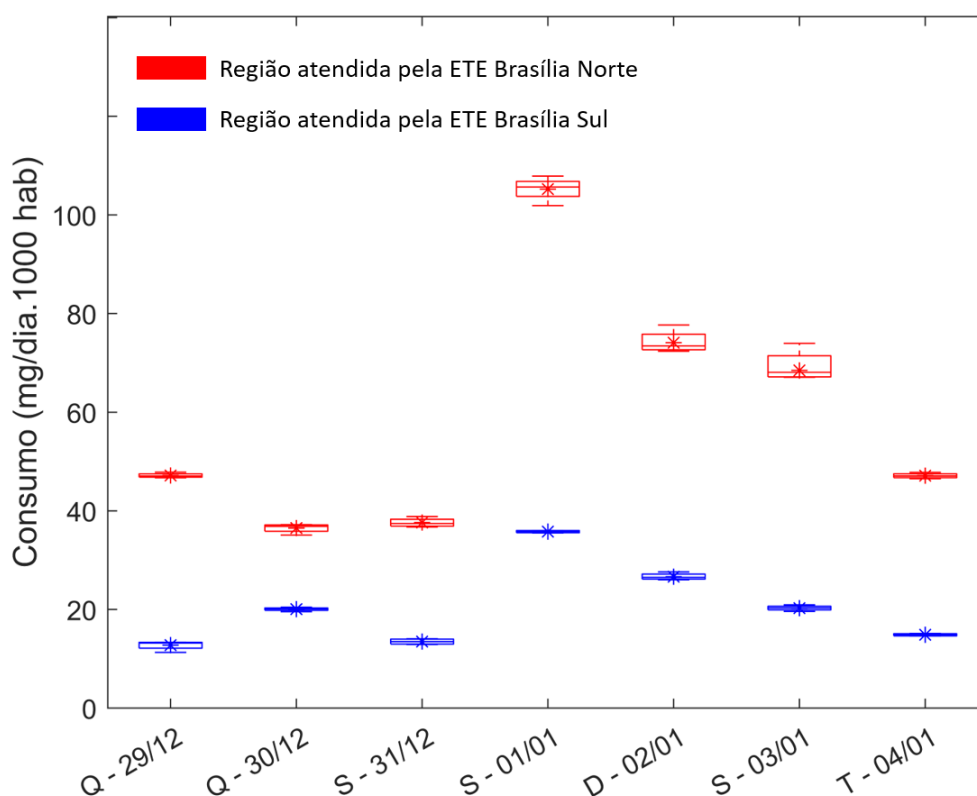


Figura 46. Box-plot do consumo de metanfetamina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Tal qual observado para os maiores consumos mostrados na Figura 46 foram observados para a região atendida pela ETE Brasília Norte em todos os dias amostrados, sendo, em média, duas vezes maior que para a região atendida pela ETE Brasília Sul. Também se observa consumos mais elevados no sábado (04/01/2022) sugerindo um consumo recreativo da droga. Para fins ilustrativos, a Figura 47 traz a carga normalizada para metanfetamina em Brasília comparada com cargas calculadas em diferentes cidades da Europa no ano de 2021.

Apesar de estar acima da mediana, as cargas de metanfetamina encontradas nas ETEs Brasília Sul e Brasília Norte são relativamente baixas quando comparadas com as cargas das grandes cidades europeias, conforme esperado. (FIOCRUZ, 2017; UNODC, 2023).

Além disso, um valor médio para todo o Distrito Federal deveria ser ainda menor caso as outras ETEs de Brasília tivessem sido contempladas neste estudo, já que as ETEs onde as amostras foram coletadas atendem regiões de maior poder aquisitivo, mais compatível com os valores elevados destas drogas. Nessas regiões, espera-se uma maior

prevalência do uso de drogas sintéticas em comparação com regiões de menor poder aquisitivo.

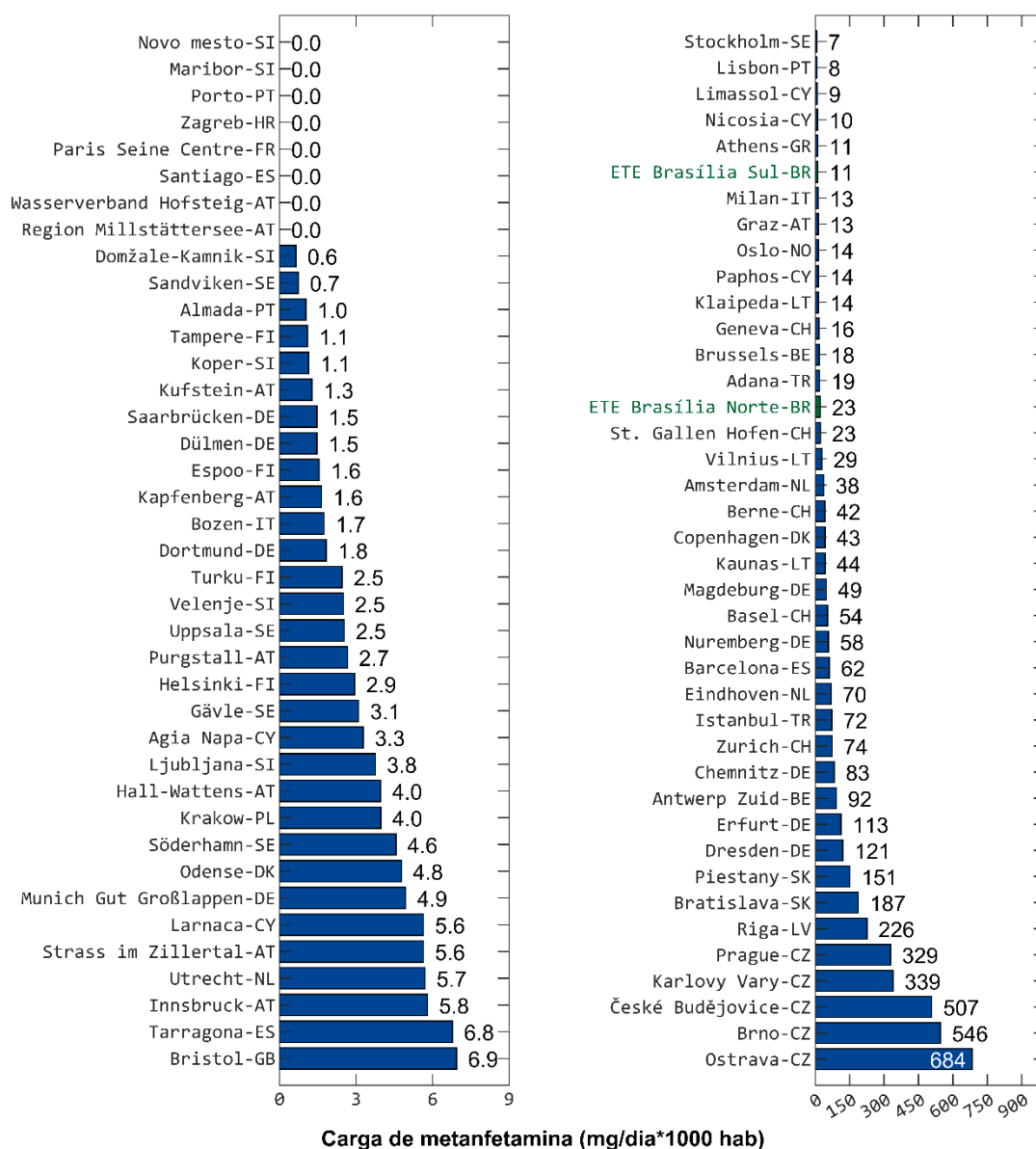


Figura 47. Carga de metanfetamina em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

### 3.4.1.3 MDA e MDMA

A Figura 48 mostra a variação das cargas de MDA durante a semana investigada nas amostras provenientes das ETES Brasília Sul e Norte. Novamente, houve maior consumo relativo na região atendida pela ETE Brasília Norte, com picos de consumo no sábado (01/01/2022) ou domingo (02/01/2022) e nos dias seguintes. Na amostra do dia

03 de janeiro houve maior variação nas leituras, evidenciada pela dimensão do box-plot. Ainda assim, foi evidente as maiores cargas para as amostras da ETE Brasília Norte. Nas amostras coletadas entre os dias 01 a 03 de janeiro, a carga nas amostras da ETE Brasília Norte foi cerca de duas vezes maior que nas da ETE Brasília Sul.

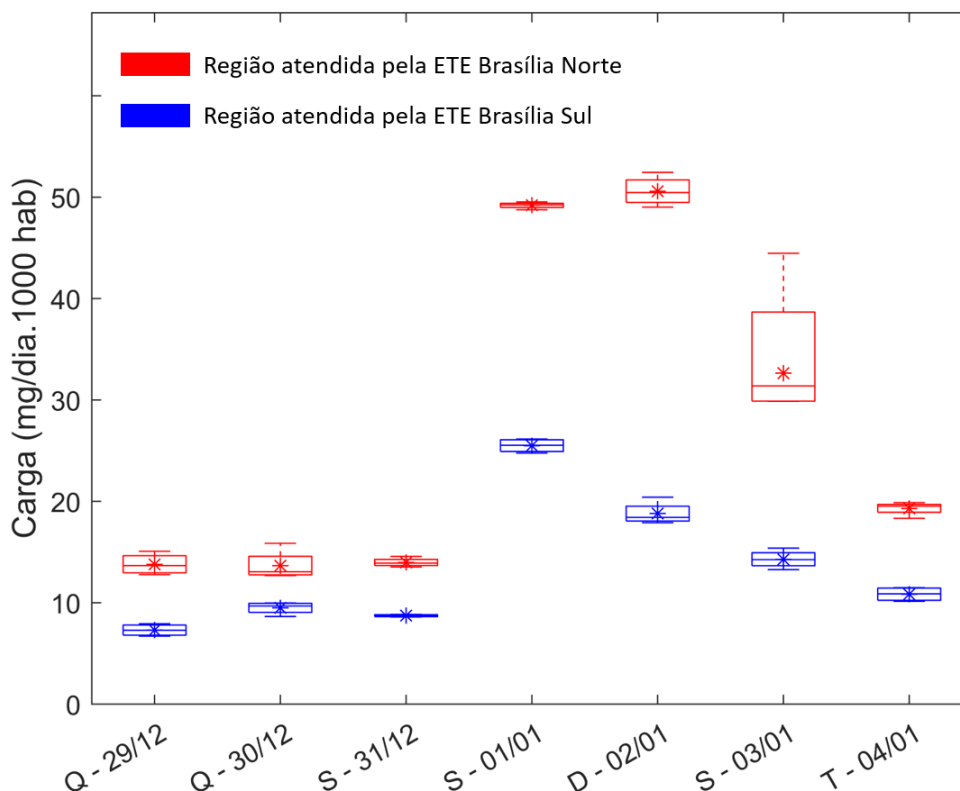


Figura 48. Box-plot da carga de MDA ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

No Brasil foram realizadas apreensões consideráveis de MDA, totalizando 124 detecções dessa droga pela polícia em 2021. Isso sugere que presença de MDA no esgoto seja mais provável devido ao consumo direto dessa substância do que pela metabolização do MDMA (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2021).

Em contrapartida, as cargas de MDA observadas em países europeus provavelmente se devem ao metabolismo do MDMA, uma vez que foram encontrados muitos mais laboratórios clandestinos de MDMA do que de MDA. Em 2021, dos 28 laboratórios descobertos na Europa, apenas um produzia MDA (EMCDDA, 2021).

A Figura 49 exhibe o comparativo entre as cargas de MDMA nas amostras das ETEs Brasília Sul e Norte.



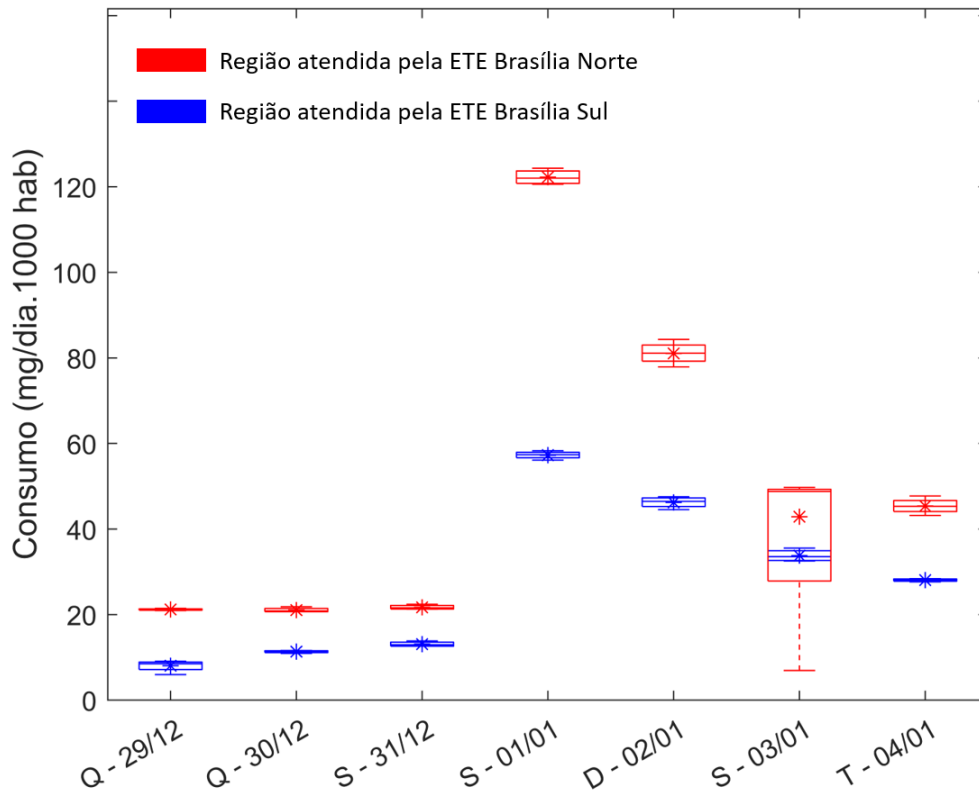


Figura 49. Box-plot do consumo de ecstasy (via MDMA) ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Verifica-se que o consumo de MDMA estimado para a região atendida pela ETE Brasília Norte foi maior em todos os dias, exceto no dia 03 de janeiro, no qual as medianas para amostras das ETEs Brasília Sul e Norte não foram estatisticamente diferentes. Isso pode ser observado pela sobreposição dos box-plots para as duas regiões, mas também estatisticamente através do teste de Wilcoxon. Este é um teste não paramétrico utilizado para comparar as medianas de duas amostras e determinar se a diferença entre elas é estatisticamente significativa. Para um nível de significância de 5%, um  $p > 0,05$  indica que a diferença não é significativa. Para a amostra do dia 03 de janeiro, o  $p > 0,05$  no teste de Wilcoxon, o que sugere que a diferença não é estatisticamente significativa.

A Figura 50 exibe a carga normalizada para MDMA em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades europeias no ano de 2021, de modo que se observam valores abaixo da mediana para ambas as regiões investigadas, sugerindo baixo consumo de MDMA.

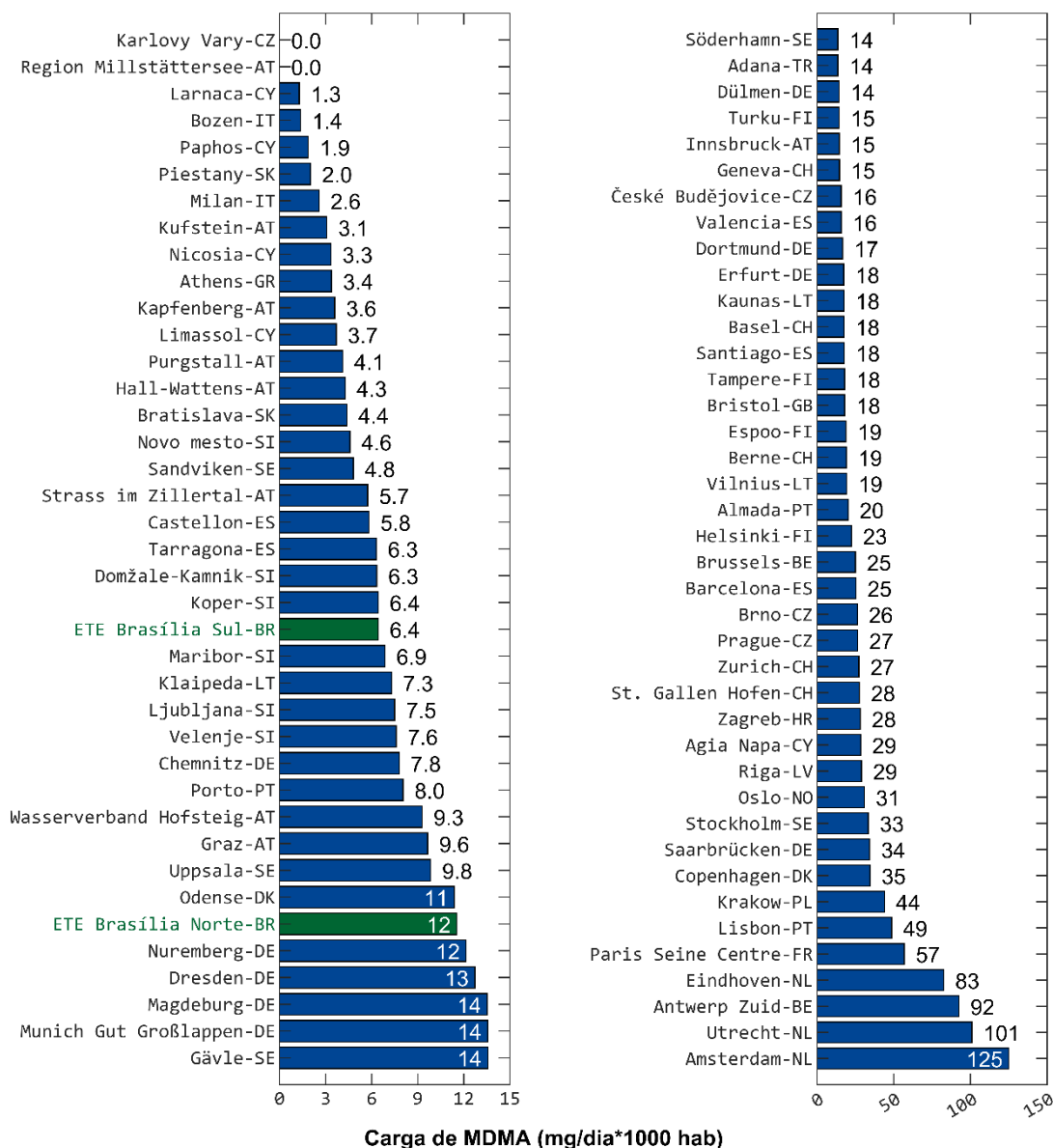


Figura 50. Carga de MDMA em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

De um modo geral, observou-se maior uma tendência de consumo de anfetamínicos na região atendida pela ETE Brasília Norte em comparação à área coberta pela ETE Brasília Sul. O dia 01 de janeiro apresentou a maior carga de todas as drogas anfetamínicas, com exceção do MDA, onde a carga para o dia seguinte na amostra da ETE Brasília Norte foi igualmente elevada. Este achado é especialmente interessante, já que essas amostras fizeram parte de um estudo colaborativo com a Universidade de Queensland, na Austrália, possibilitando um comparativo entre os resultados.

De acordo com os resultados das análises realizadas na Austrália, a presença de eutilona foi detectada apenas na ETE Brasília Sul no dia 01 de janeiro. A eutilona é uma

droga estimulante sintética pertencente à classe das cationas, sendo associada ao consumo de MDMA. Isto é corroborado por análises de drogas apreendidas na Nova Zelândia, onde amostras do que se imaginava ser MDMA continham eutilona. Além disso, outro resultado deste estudo foi a detecção de mitraginina, que é um alcaloide de origem vegetal com propriedades estimulantes. Durante o período da amostragem deste trabalho essa substância e a planta da qual ela é extraída ainda não eram proscritas no Brasil, sendo adicionadas à lista somente no final do ano de 2023. Talvez a proibição venha acarretar na não detecção em amostragens futuras, podendo ser um ponto de interesse para os próximos estudos de EBE (ANVISA, 2023; BADE et al., 2023).

É possível que apenas indivíduos com maior poder aquisitivo façam uso dessas drogas estimulantes sintéticas, que muitas vezes não são produzidas nacionalmente. Essa ocorrência pode estar associada à presença de estrangeiros que as trouxeram consigo ou a pequenas encomendas que visam serem consumidas em datas específicas, como no caso do réveillon.

Eventos festivos são geralmente momentos em que se espera a presença de estrangeiros e o uso de drogas consideradas exóticas, o que poderia explicar o fato de que o dia com maior consumo de outros estimulantes sintéticos ter sido o único dia em que eutilona fora detectada.

Outro fato a respeito do uso de anfetamínicos no DF é que em estudo realizado em 2014, durante o campeonato mundial de futebol, não se detectou anfetamina, metanfetamina ou MDA (SODRÉ et al., 2017). Isto pode indicar que o perfil dos usuários de drogas no DF tem mudado em direção a um maior consumo de drogas sintéticas, visto que é esperado que o padrão de consumo de drogas durante a realização de um grande evento esportivo possa ser comparado com o padrão de uso durante um evento festivo.

### **3.4.2 Canabinoides**

A Figura 51 mostra as cargas de THC obtidas para as regiões cobertas pelas ETEs Brasília Sul e Norte. Nota-se que, devido à elevada incerteza dos resultados, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as cargas calculadas para amostras de ambas as ETEs ( $p > 0,05$  no teste de Wilcoxon em todos os dias amostrados). Certamente, isso se deveu à elevada incerteza observada para a curva analítica (Figura 35). Assim, estes resultados devem ser entendidos como semiquantitativos.

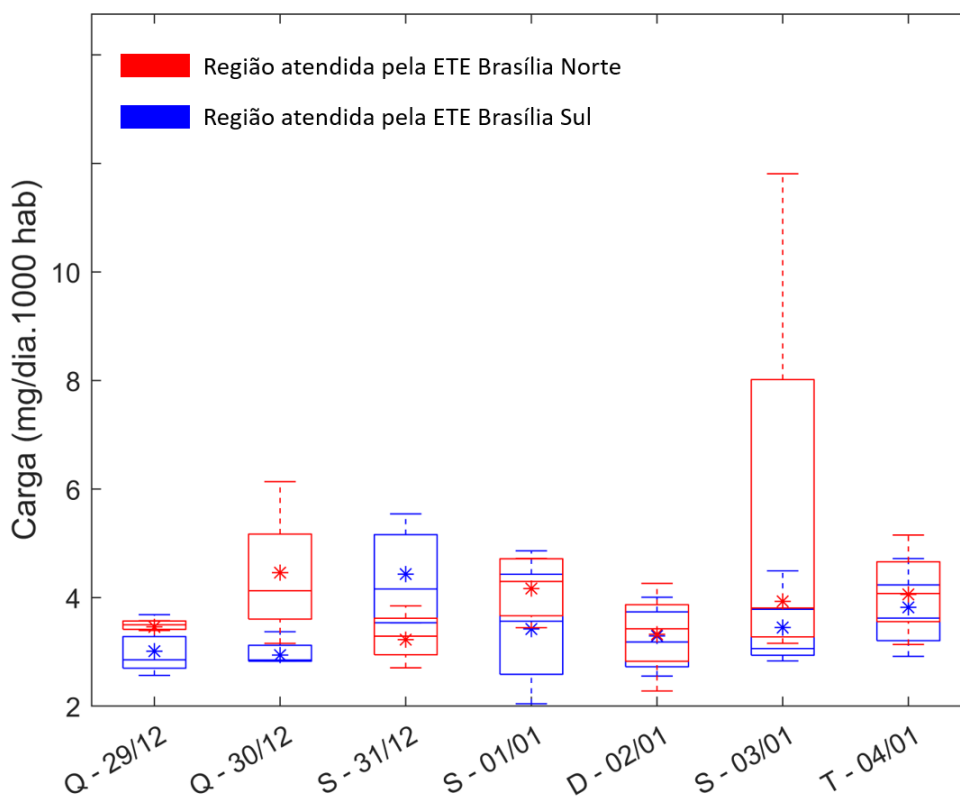


Figura 51. Box-plot da carga de THC ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A Figura 52 mostra as estimativa do consumo de cannabis, via THC-COOH, nas amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte. A diferença na estimativa de consumo de cannabis foi estatisticamente significativa apenas no dia 30 de dezembro (único dia com  $p < 0,05$  no teste de Wilcoxon). Para os demais dias, não houve diferença significativa. Este resultado, em conjunto com os dados para carga de THC, sugere que o consumo de cannabis pode ser semelhante entre ambos os grupos populacionais investigados. Porém, cabe mencionar novamente que a elevada incerteza dos resultados impede uma avaliação mais detalhada das tendências espaciais de consumo de cannabis.

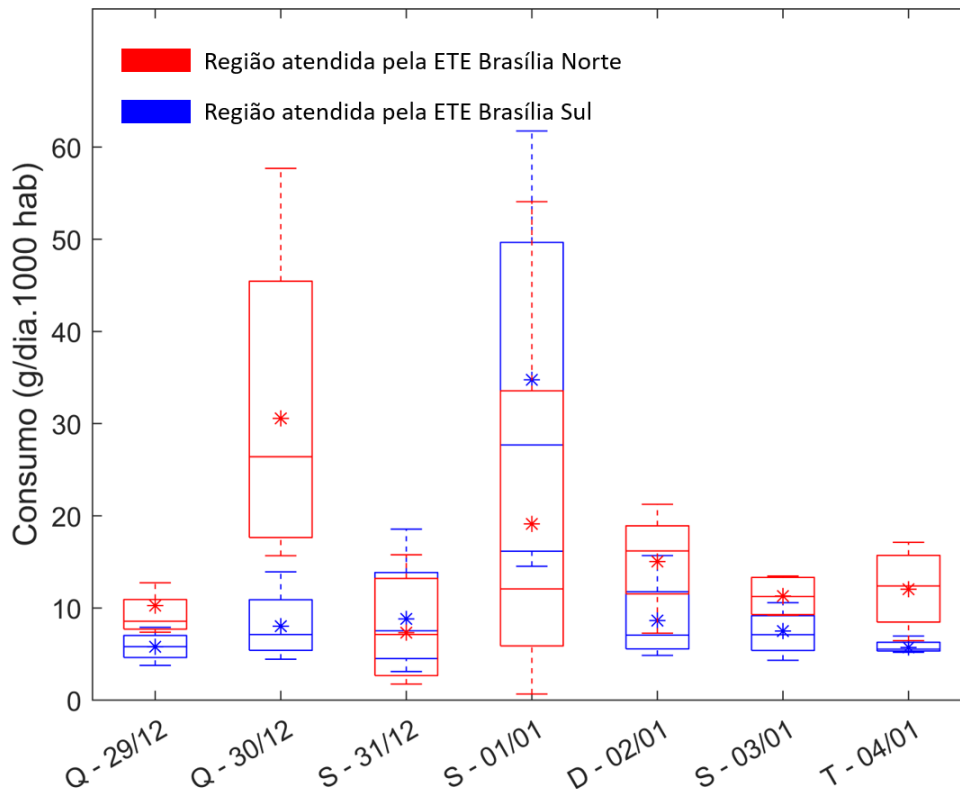


Figura 52. Box-plot do consumo de cannabis, via THC-COOH, ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Geralmente, a comparação entre resultados de estudos de EBE é realizada entre amostras coletadas nos mesmos dias da semana. Entretanto, neste estudo foram obtidas amostras coletadas durante a virada do ano, um período festivo com maior expectativa de consumo de drogas. Por essa razão, optou-se por compará-las com as amostras coletadas durante o carnaval do Distrito Federal, que também é um período associado ao aumento do consumo de drogas, quando comparado com dias sem eventos festivos.

Na Figura 53 apresenta uma comparação entre as estimativas de consumo de cannabis neste trabalho e em 2019 (SODRÉ et al., 2022). Nela as datas de coleta das amostras de 2019 estão na parte inferior do gráfico e as datas de coleta das amostras analisadas no presente estudo na parte superior.

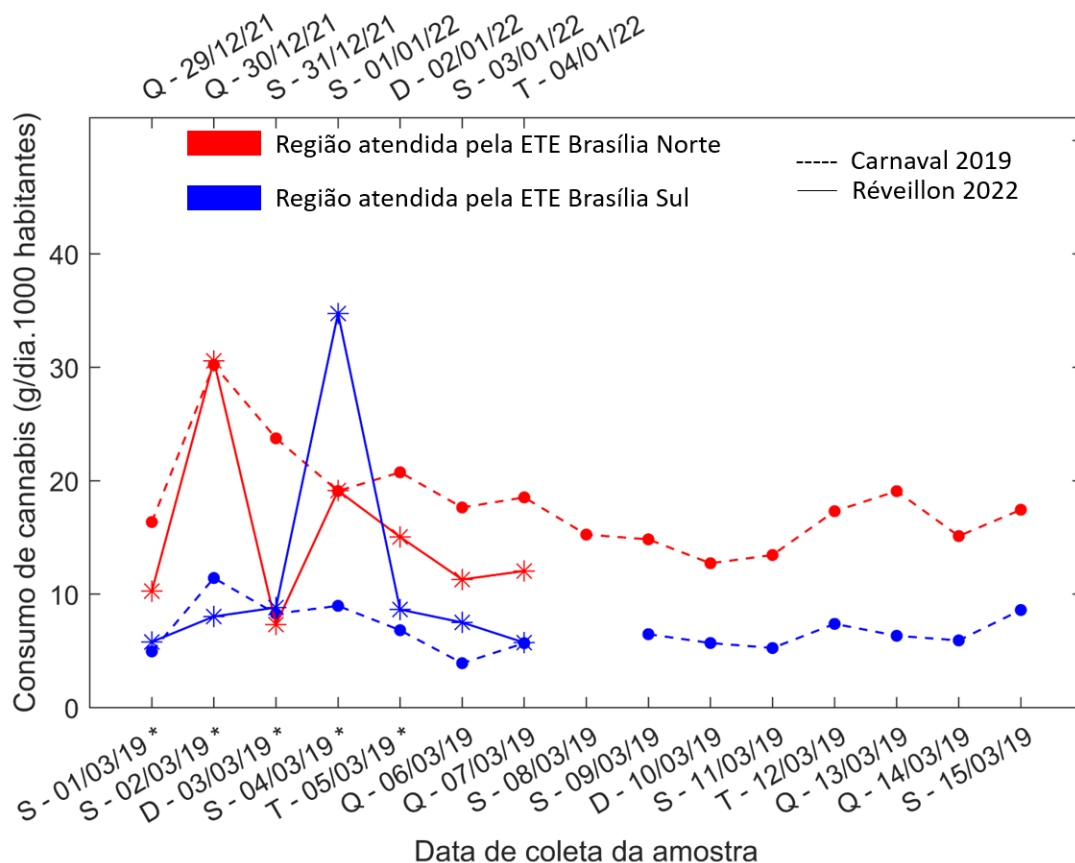


Figura 53. Comparação do consumo de cannabis calculado neste trabalho com o obtido para amostras do carnaval de 2019 no Distrito Federal. Região atendida pela ETE Brasília Norte em vermelho e a da ETE Brasília Sul em azul, este trabalho em linhas contínuas e dados de 2019 em linhas tracejadas. As datas marcadas com um asterisco (eixo X) são os dias do carnaval. A amostra da ETE Brasília Sul do dia 08/03/19 não foi analisada. Adaptado (SODRÉ et al., 2022).

Nota-se que o consumo de cannabis foi similar nos dois períodos, havendo uma diferença significativa apenas no terceiro dia de coleta para a ETE Brasília Norte e no quarto dia de coleta para a ETE Brasília Sul. Percebe-se uma tendência de queda no consumo para amostras de ambas as ETES na semana do réveillon a partir do quinto dia de coleta, sendo este aspecto mais pronunciado para a região atendida pela ETE Brasília Norte. Nas amostras de 2019 não foi detectado THC, sendo sugerido pelos autores que o método necessitaria de alterações para que este pudesse ser detectado, vale notar que nele dois métodos diferentes foram usados: um para quantificação de THC-COOH e outro pra quantificação de compostos cocaínicos (SODRÉ, Fernando Fabríz *et al.*, 2022).

Embora todos os compostos tenham sido quantificados usando o mesmo método no presente estudo, a curva de calibração para THC e THC-COOH apresentaram

incertezas elevadas, indicando que ainda há possibilidade de aprimoramento do método analítico.

A Figura 54 exibe a carga normalizada para THC-COOH em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades europeias no ano de 2019. Para fazer uma comparação adequada, os dados de Brasília para cada ETE foram separados em três categorias: média da semana do carnaval, apresentados como (C); média na semana seguinte ao carnaval, representados por (PC); e a média geral de ambas as semanas, representados por (G).

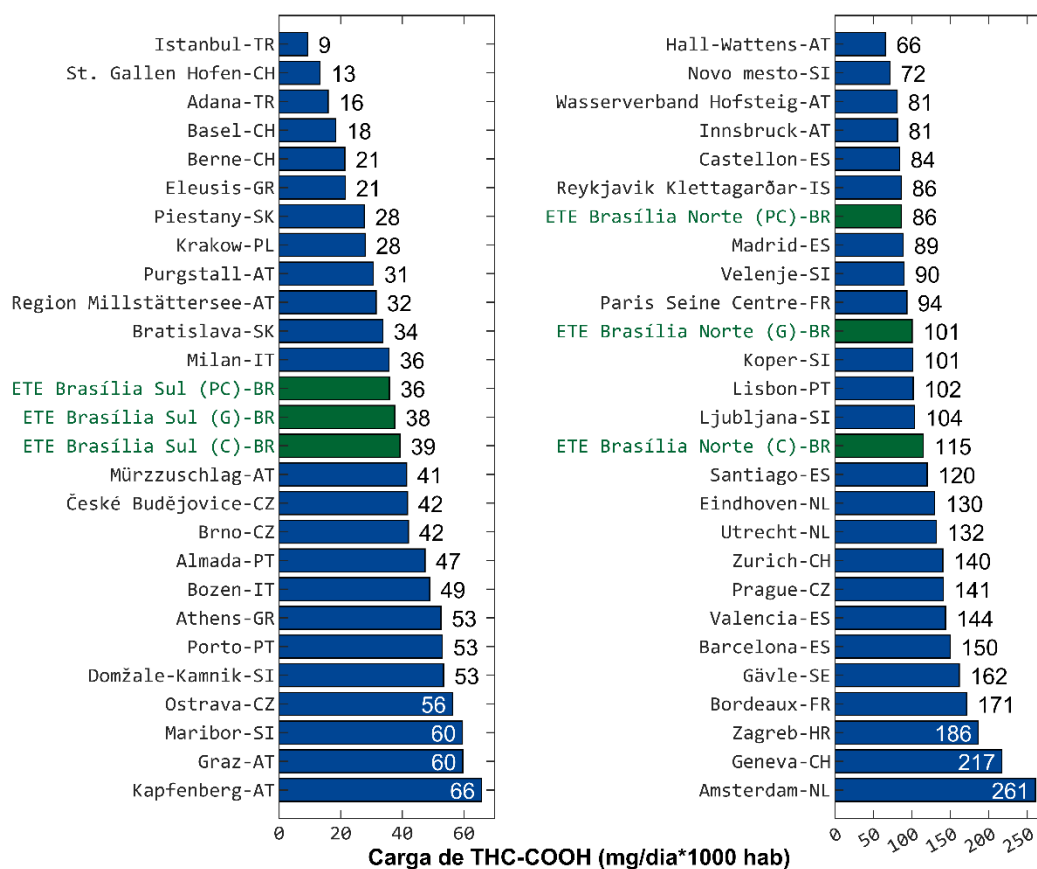


Figura 54. Carga de THC-COOH em 2019 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (SODRÉ et al., 2022; EMCDDA, 2023).

Analisando os dados da Figura 54 percebe-se que a carga de THC-COOH observada na ETE Brasília Sul está abaixo da mediana enquanto a da ETE Brasília Norte é maior que a mediana. Vale ressaltar que a carga de THC-COOH na região atendida pela ETE Brasília Norte durante o carnaval de 2019 foi a maior já registrada em Brasília.

A Figura 55 apresenta a carga normalizada para THC-COOH em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2021.

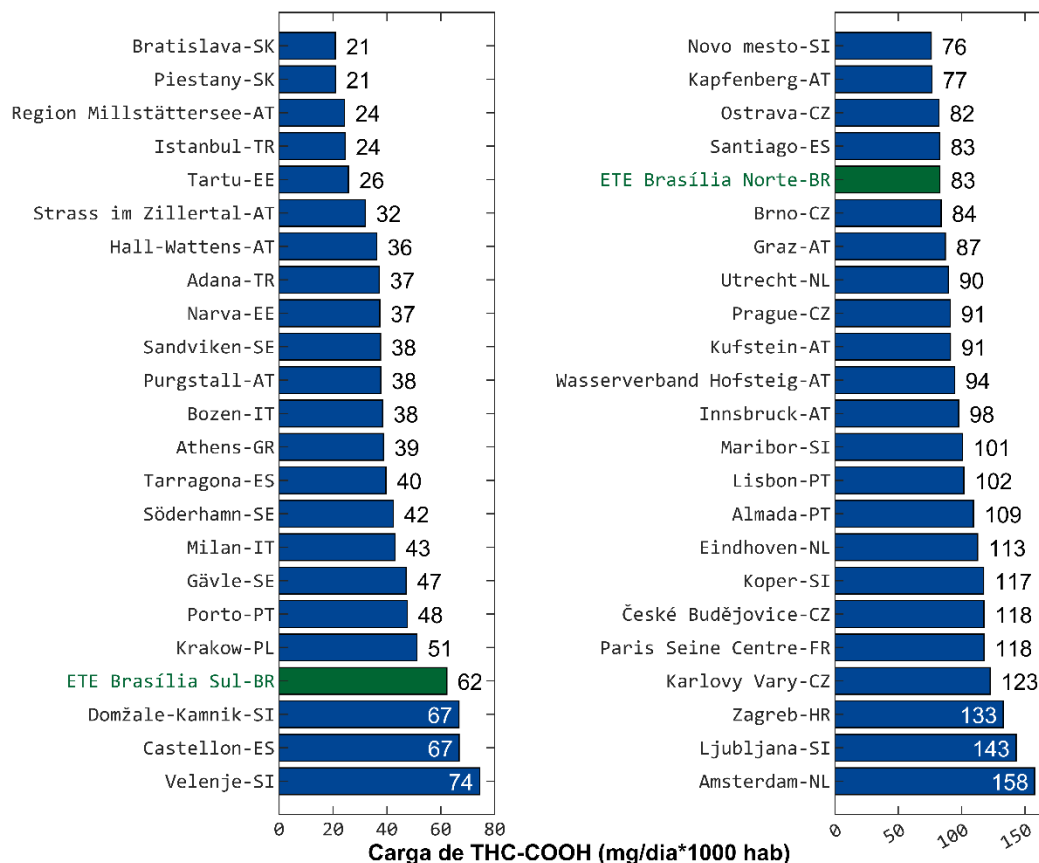


Figura 55. Carga de THC-COOH em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

Analisando os dados da Figura 55 percebe-se que a carga de THC-COOH observada em Brasília está mais próxima da carga mediana em 2021, de modo que a carga da região atendida pela ETE Brasília Sul é um pouco menor e a da ETE Brasília Norte é um pouco maior que a mediana.

A Figura 56 apresenta a carga normalizada para THC-COOH em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2022.



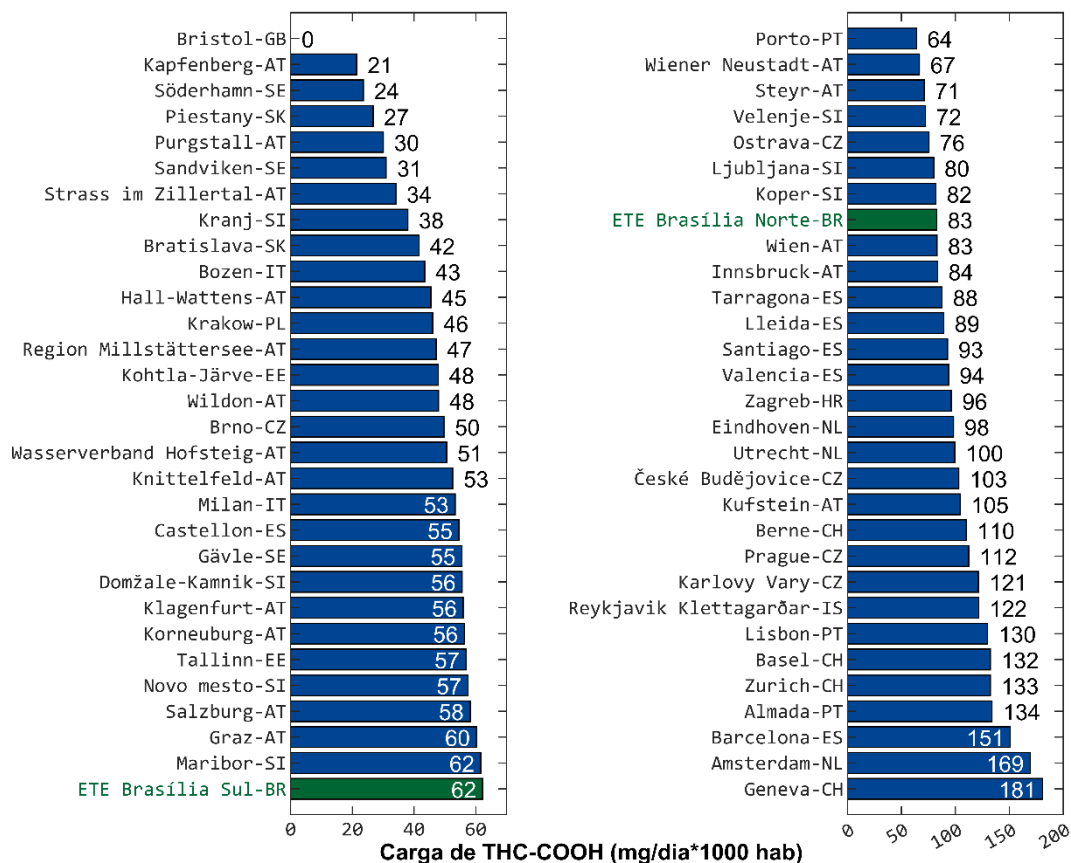


Figura 56. Carga de THC-COOH em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

Através da análise dos dados da Figura 56 percebe-se que a carga de THC-COOH observada em Brasília está mais próxima da carga mediana em 2022, de modo que a carga nas amostras da ETE Brasília Sul é bem próxima a mediana e a da região coberta pela ETE Brasília Norte é um pouco maior que a mediana. Em relação ao carnaval de 2019 a carga média de THC-COOH na região atendida pela ETE Brasília Sul aumentou em cerca de 60% enquanto nas amostras da ETE Brasília Norte diminuiu em cerca de 30%.

### 3.4.3 Cocaínicos e adulterantes

#### 3.4.3.1 Consumo de cocaína estimado pela benzoilecgonina

A Figura 57 mostra o comparativo entre a estimativa do consumo de cocaína nas regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte, através da determinação de benzoilecgonina.

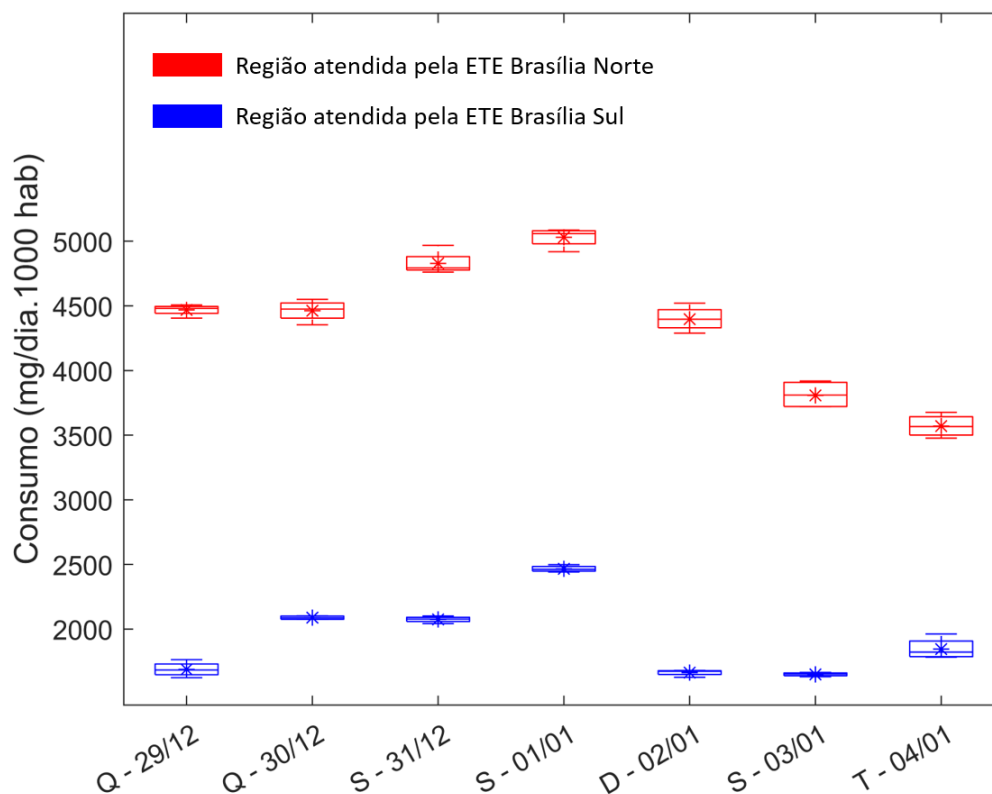


Figura 57. Box-plot do consumo de cocaína, via benzoilecgonina, ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Pela Figura 57 fica claro que o consumo de cocaína também foi maior na região coberta pela ETE Brasília Norte, sendo cerca de, pelo menos, duas vezes maior que na área atendida pela ETE Brasília Sul. Observa-se ainda tendências temporais semelhantes, com maiores consumos durante o fim de semana (virada do ano) sugerindo uso recreativo deste estimulante.

A Figura 58 trás um comparativo da estimativa do consumo de cocaína, obtido via EBE, no presente trabalho e em amostras de 2017 (DA SILVA et al., 2018). Nela as datas de coleta das amostras de 2017 estão na parte inferior do gráfico e as datas de coleta das amostras analisadas no presente estudo na parte superior. As amostras de 2017 foram coletadas em um período sem ocorrência de eventos significativos, sendo, portanto, um retrato do consumo típico para a região naquela época.

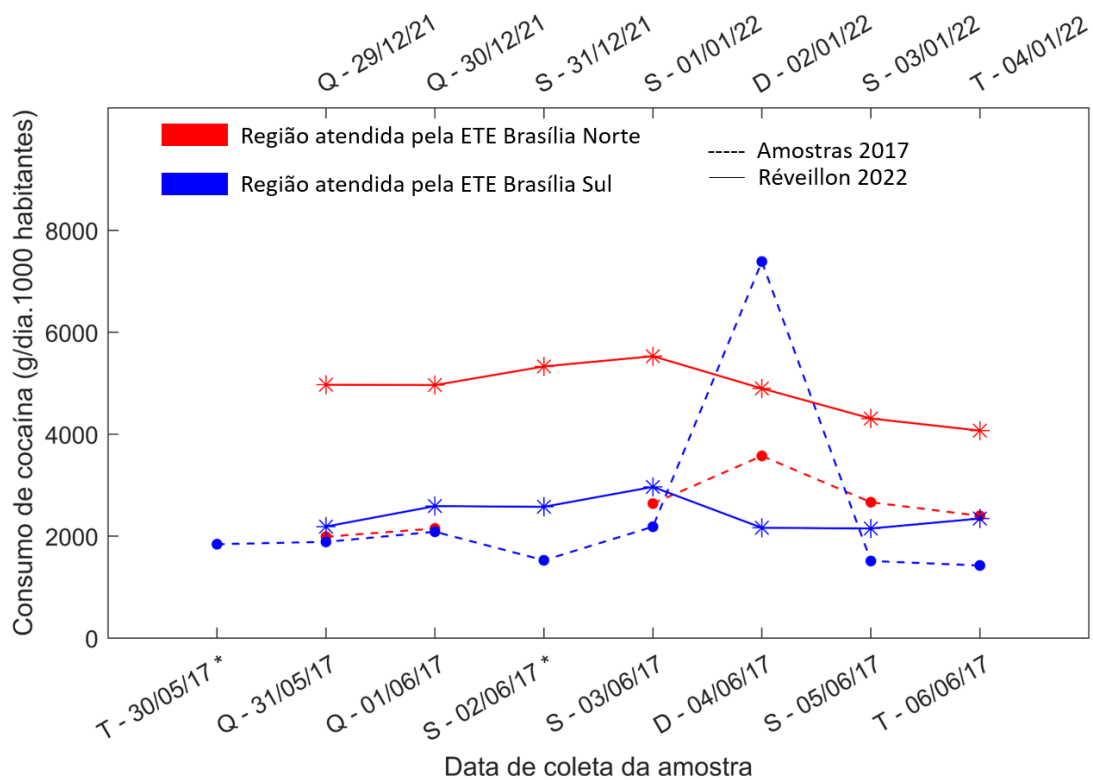


Figura 58. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras de 2017 no Distrito Federal. Região atendida pela ETE Brasília Norte em vermelho e a da ETE Brasília Sul em azul, este trabalho em linhas contínuas e dados de 2017 em linhas tracejadas. Nas datas marcadas com um asterisco (eixo X inferior) não houve coleta na ETE Norte. Adaptado (DA SILVA et al., 2018).

Observa-se que, exceto pela sexta e pelo domingo, os níveis estimados de consumo de cocaína na área atendida pela ETE Brasília Sul são similares em ambas as campanhas de amostragem. Entretanto, no presente estudo, os consumos estimados de cocaína na região coberta pela ETE Brasília Norte são significativamente maiores. Isso talvez possa ser explicado pelo aumento no uso de drogas durante festas como o Réveillon.

A Figura 59 mostra o comparativo da estimativa do consumo de cocaína entre o presente trabalho e amostras de 2018 (GONZÁLEZ-MARIÑO et al., 2019). Nela as datas de coleta das amostras de 2018 estão na parte inferior do gráfico e as datas de coleta das amostras analisadas no presente estudo na parte superior.

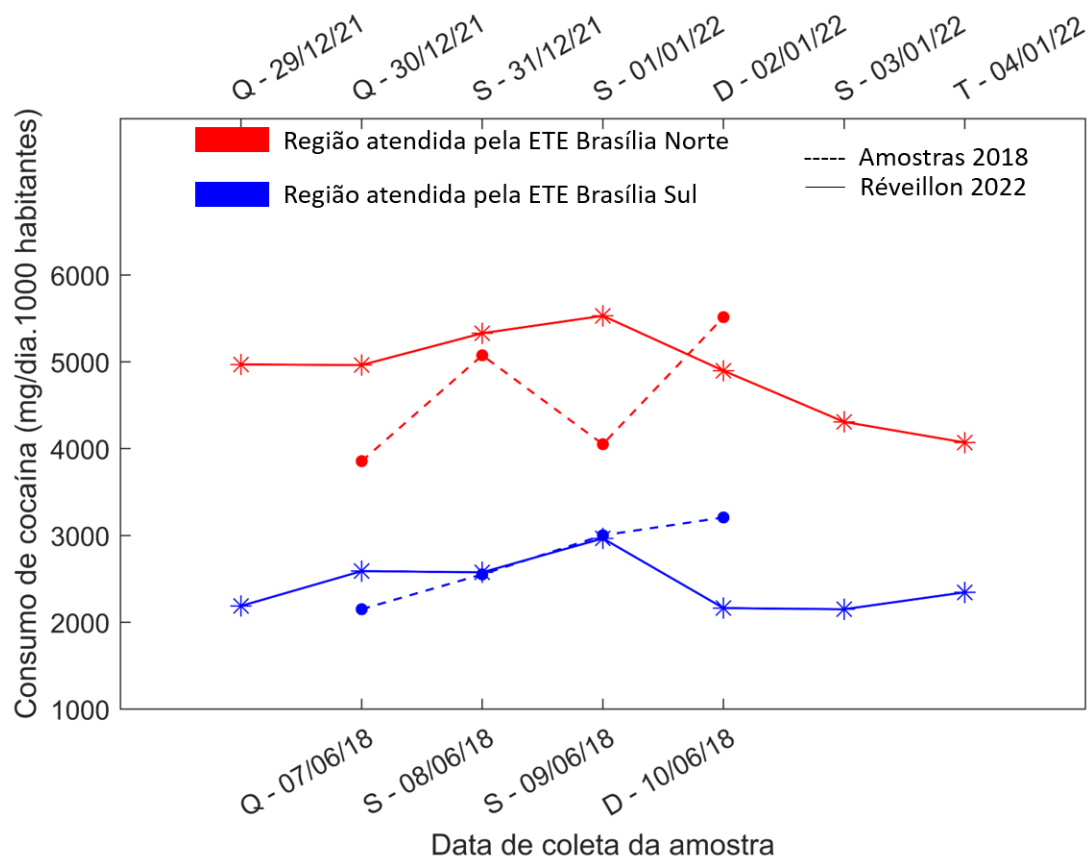


Figura 59. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras de 2018 no Distrito Federal. Região atendida pela ETE Brasília Norte em vermelho e a da ETE Brasília Sul em azul, este trabalho em linhas contínuas e dados de 2018 em linhas tracejadas. Adaptado (GONZÁLEZ-MARIÑO et al., 2019).

As amostras de 2017 e 2018 foram coletadas em um período sem ocorrência de eventos significativos, sendo, portanto, um retrato do consumo típico para a região naquela época. Percebe-se que houve um aumento relativo no consumo de cocaína em 2018 quando comparado com o ano anterior. De modo que os consumos nos dias amostrados em 2018 são similares aos reportados neste trabalho.

A Figura 60 trás um comparativo da estimativa do consumo de cocaína, estimado pela metodologia EBE, entre o presente trabalho e amostras de 2019, que foram coletadas no carnaval e na semana subsequente (SODRÉ et al., 2022). Nela as datas de coleta das amostras de 2019 estão na parte inferior do gráfico e as datas de coleta das amostras analisadas no presente estudo na parte superior. Novamente a comparação foi feita com os dias do carnaval, portanto os dias da semana não coincidem.

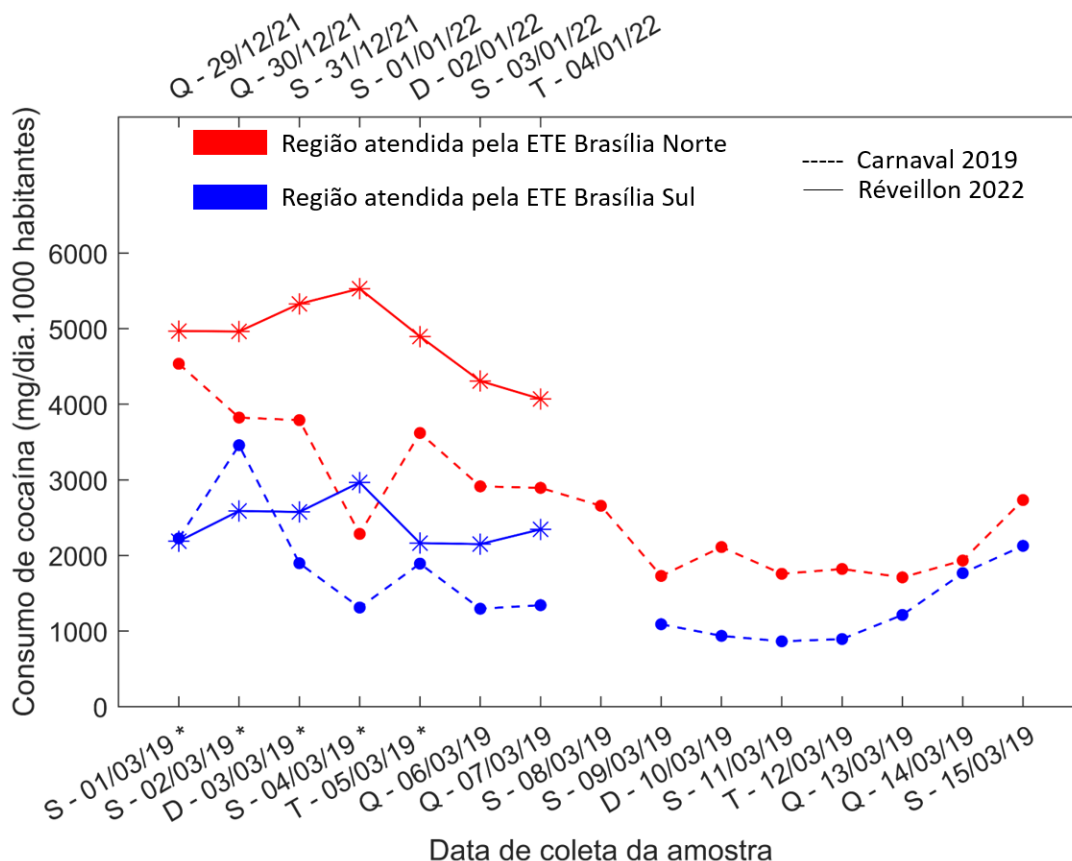


Figura 60. Comparação do consumo de cocaína calculado neste trabalho com o obtido para amostras do Carnaval de 2019 no Distrito Federal. Região atendida pela ETE Brasília Norte em vermelho e a da ETE Brasília Sul em azul, este trabalho em linhas contínuas e dados de 2019 em linhas tracejadas. Os dias marcados com um asterisco são os dias do carnaval. A amostra da ETE Brasília Sul do dia 08/03 não pôde ser analisada. Adaptado (SODRÉ et al., 2022).

Na Figura 64, percebe-se que o padrão de uso de cocaína foi muito diferente para a região coberta pela ETE Brasília Norte entre as duas campanhas amostrais. Já na região atendida pela ETE Brasília Sul, essa a diferença, apesar de significativa, é menos pronunciada. Isso pode ser um indicativo de que, durante o réveillon, houve um uso abusivo (*binge*) na região coberta pela ETE Brasília Norte.

A fim de comparar as cargas de benzoilecgonina calculadas no presente trabalho com as observadas em outras cidades, as figuras a seguir trazem as cargas normalizadas para população, mensuradas nos anos de 2011 a 2017.

O número ao lado das barras mostra o valor médio da carga para a cidade em questão, enquanto o número entre parêntesis mostra o número de ETES amostradas nas cidades onde mais de uma ETE foi estudada. Em Brasília a média das cargas das ETES Brasília Sul e Brasília Norte foram apresentadas separadamente.

Nas cidades com média zero a droga em questão não fora detectada ou estava abaixo do limite de quantificação.

A Figura 61 exibe a carga normalizada para benzoilecgonina em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2017. Para este ano só existem seis dias consecutivos de dados para carga de BE nas amostras da ETE Brasília Norte, portanto a média destes dias foi usada.

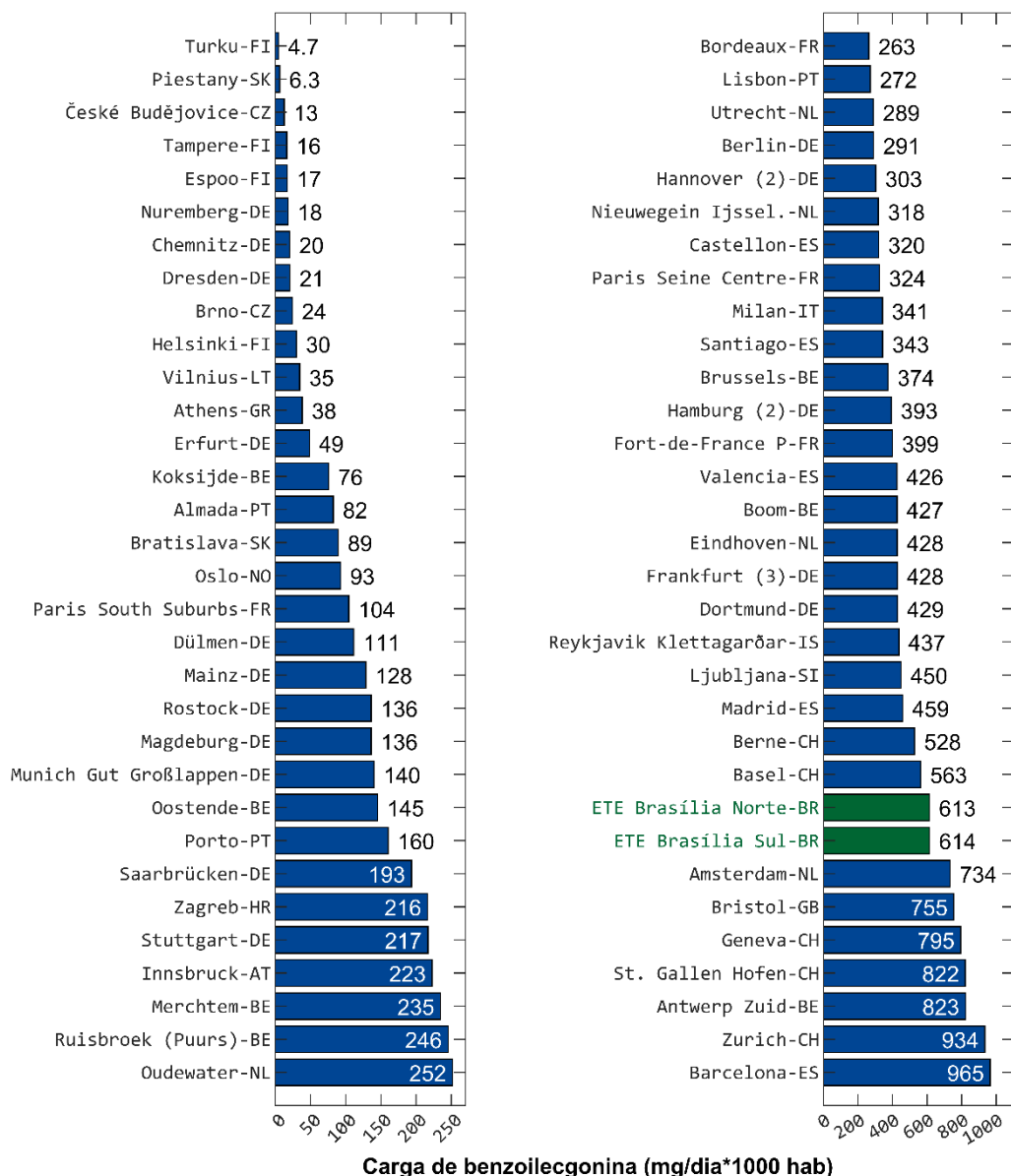


Figura 61. Carga de benzoilecgonina em 2017 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (DA SILVA et al., 2018; EMCDDA, 2023).

A Figura 61 revela que a carga observada em Brasília em amostras de ambas ETEs está acima da mediana de carga de benzoilecgonina em 2017, estando mais próxima daquela das cidades com maior carga de benzoilecgonina, porém não há uma diferença significativa entre as regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte. A Figura 62 exhibe a carga normalizada para benzoilecgonina em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2018. Para este ano só existem quatro dias consecutivos de carga para ambas as ETEs, portando a média destes foi usada.

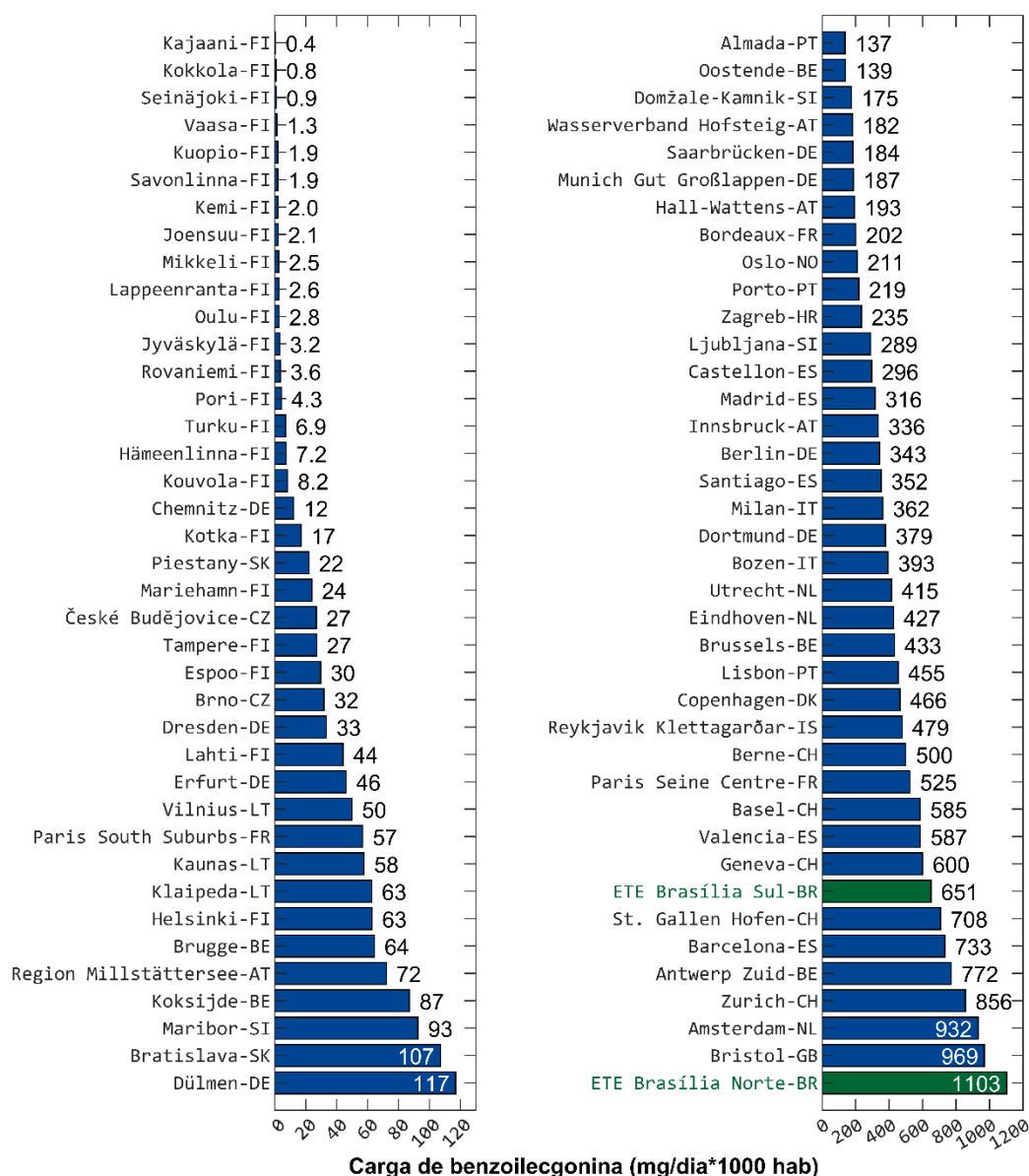


Figura 62. Carga de benzoilecgonina em 2018 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 62 revela que a carga observada em Brasília, para ambas as ETEs, está acima da mediana de carga de benzoilecgonina em 2018, sendo que nas amostras da ETE Brasília Norte a maior carga de BE foi observada naquele ano. A Figura 63 exibe a carga normalizada para benzoilecgonina em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2019.

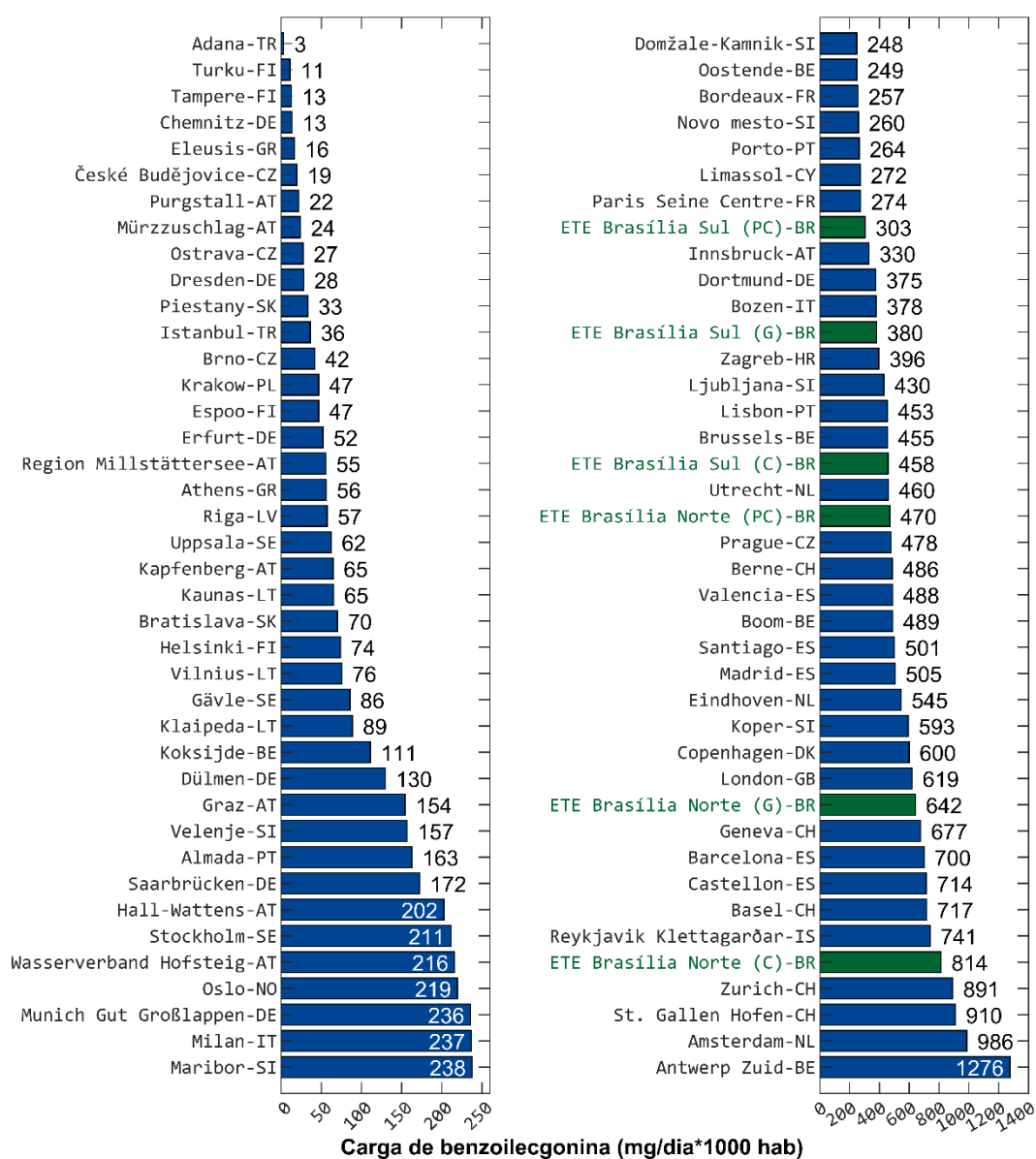


Figura 63. Carga de benzoilecgonina em 2019 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 63 revela cargas de BE acima da mediana nas amostras de ambas as ETEs investigadas em 2019, de modo que, no carnaval, a carga observada na região coberta pela ETE Brasília Norte foi a quinta maior daquele ano. A Figura 64 exibe a carga



normalizada para benzoilecgonina em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades da Europa no ano de 2021.

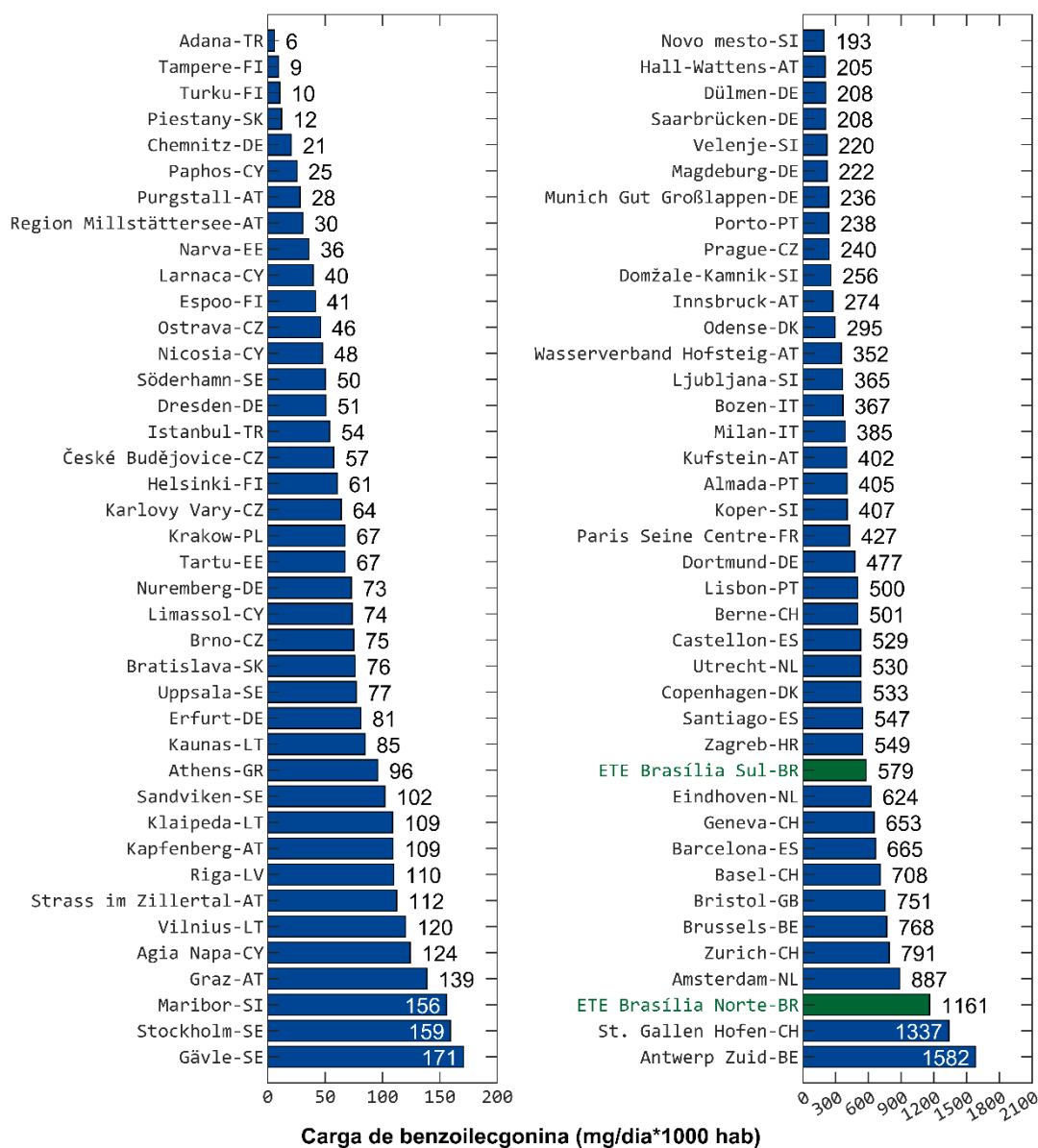


Figura 64. Carga de benzoilecgonina em 2021 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 64 revela que a carga observada em Brasília em ambas ETEs está acima da mediana de carga de benzoilecgonina em 2021, sendo que a carga nas amostras da ETE Brasília Norte durante a semana do réveillon é a terceira maior carga em 2021. A Figura 65 exhibe a carga normalizada para benzoilecgonina em Brasília comparada com as cargas de diferentes cidades no ano de 2022.

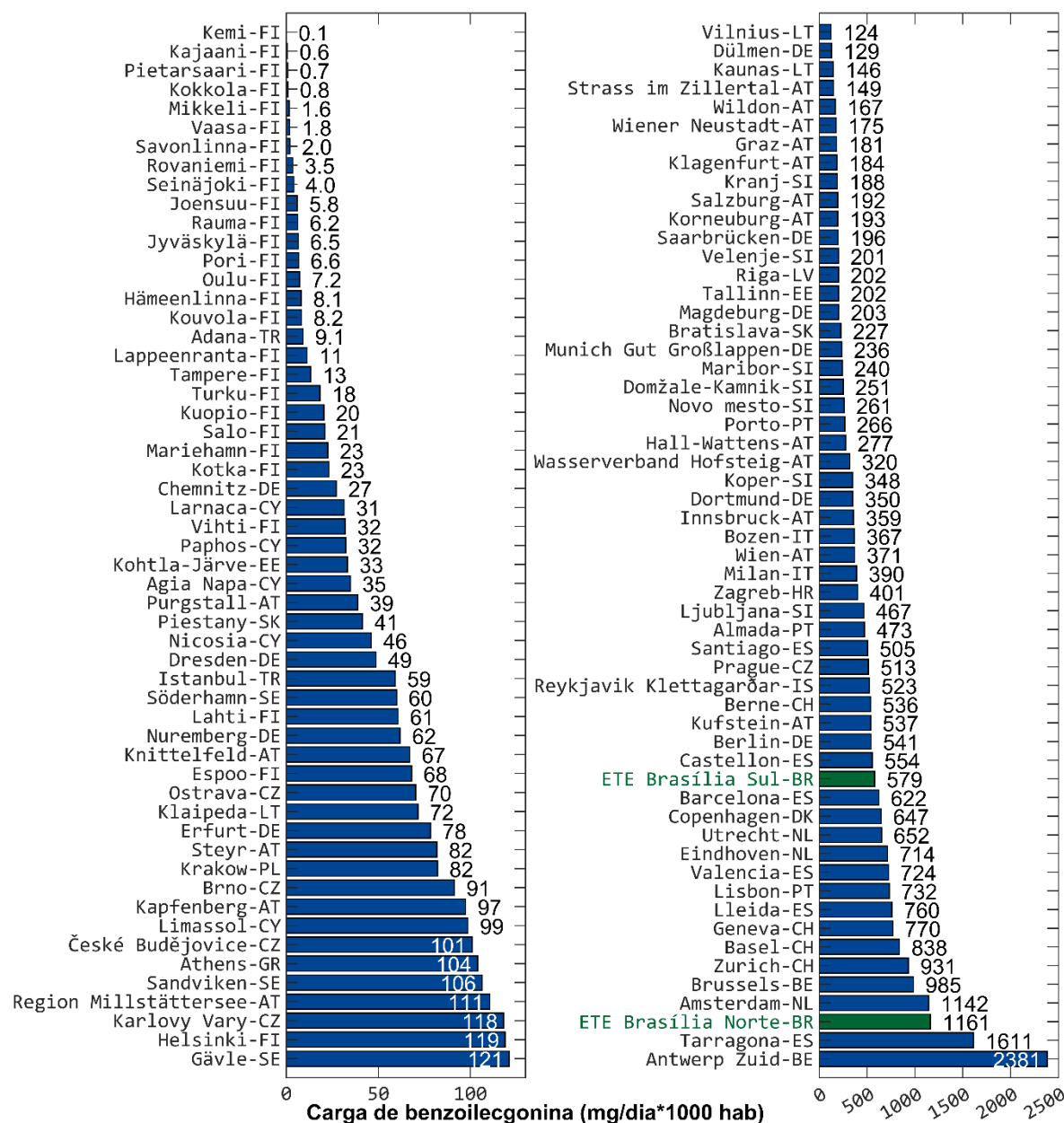


Figura 65. Carga de benzoilecgonina em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 65 revela que a carga de benzoilecgonina observada em Brasília, para amostras de ambas ETEs investigadas, apresentou-se acima da mediana de em 2022. A tendência geral de 2021 para 2022 foi de aumento na carga de BE, sendo a carga observada na região coberta pela ETE Brasília Norte durante o réveillon a terceira maior.

Ao analisar os gráficos das Figura 61 a Figura 65, pode-se perceber que, de modo geral, houve uma tendência no aumento da carga de benzoilecgonina na maioria nos

países estudados. Houve também uma distinção de dois grupos: um onde as cargas são baixas e outro onde as cargas são altas. A carga observada em Brasília está mais próxima daquela em países com alto consumo de cocaína.

O uso de cocaína, principalmente sob contextos recreativos, também pode estar associado a um alto poder aquisitivo. Levando em conta o fato de que as regiões atendidas pelas ETEs Sul e Norte são relativamente bem desenvolvidas e a proximidade geográfica do Brasil com os países produtores de cocaína, os resultados fazem sentido. Espera-se que a droga comercializada em território nacional seja mais barata que aquela comercializada no exterior e que os moradores das regiões servidas pelas ETEs em questão possuam uma boa condição econômica, acarretando em níveis de uso similares aos de países europeus.

### 3.4.3.2 Carga de cocaína inalterada

A Figura 66 mostra o comparativo entre a estimativa da carga de cocaína inalterada nas regiões cobertas pelas ETE Brasília Sul e Norte.

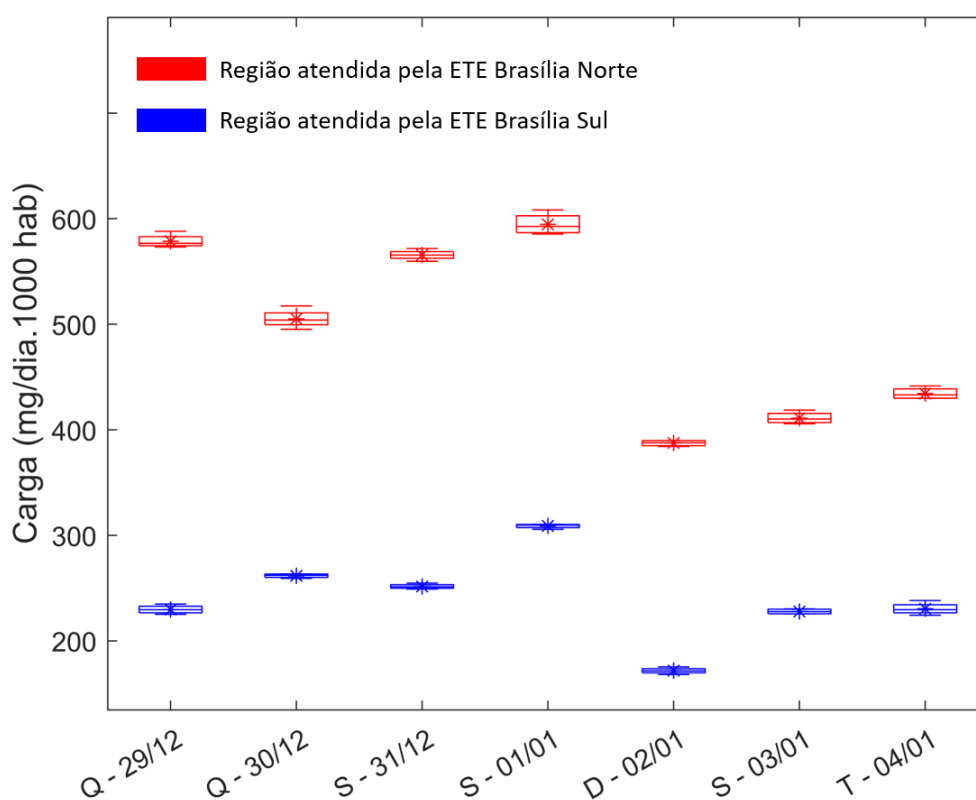
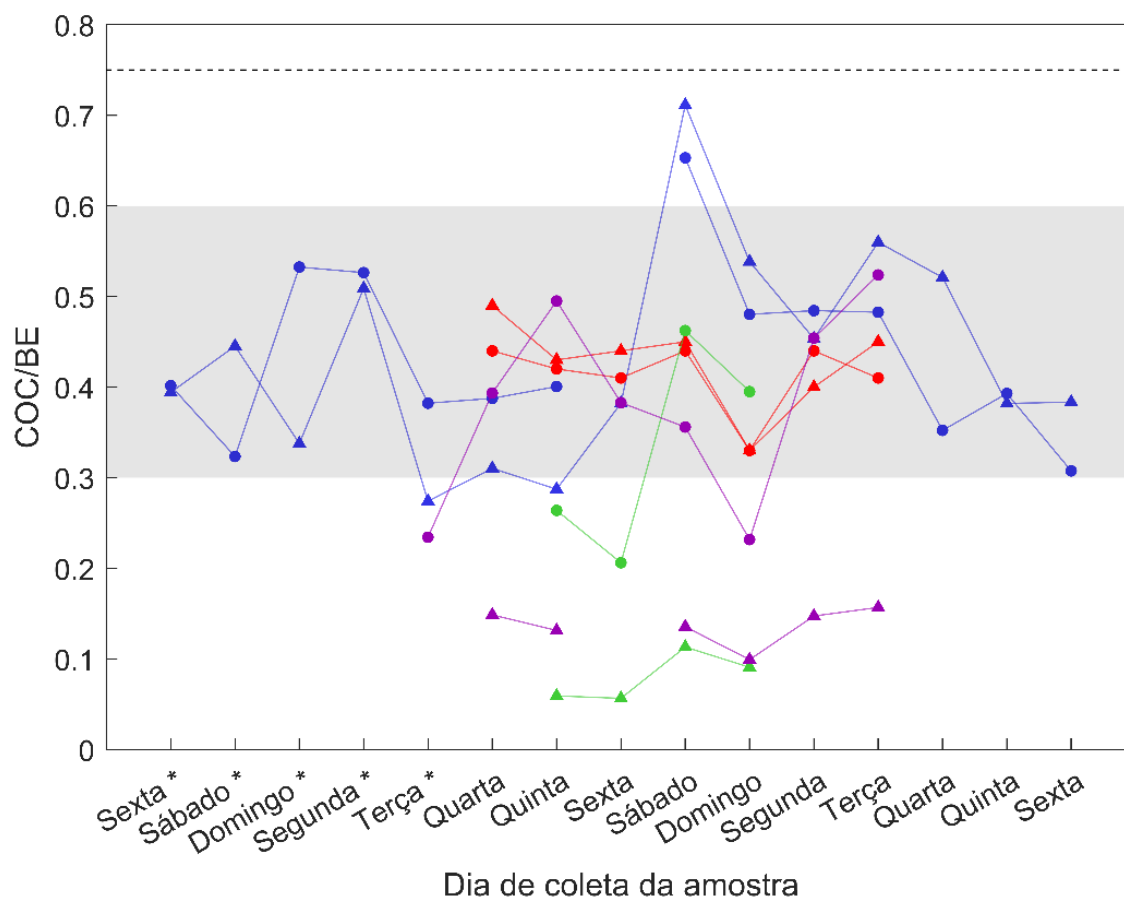


Figura 66. Box-plot da carga de cocaína ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A carga de cocaína inalterada também foi maior na região atendida pela ETE Brasília Norte em todos os dias amostrados. Uma relação comumente avaliada em estudos sobre cocaína via EBE é a razão entre cocaína inalterada e benzoilecgonina. Esta razão tem sido ocasionalmente empregada para avaliar se a presença da cocaína inalterada é fruto apenas ao consumo humano ou se houve descarga de cocaína no sistema de esgoto, possivelmente mediante manipulação da droga.

Neste caso considera-se como valor de decisão uma razão COC/BE de 0,75, de modo que valores abaixo indicam a prevalência da droga excretada após o uso (VAN NUIJS et al., 2009).

Como há uma série de dados de carga para cocaína e de benzoilecgonina disponíveis para os anos de 2017 a 2019 é importante fazer uma comparação com os dados do presente estudo. A Figura 67 traz o comparativo dos dados atuais com a série histórica do DF para as regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte.



carnaval de 2019. Linha pontilhada em 0,75. Adaptado (DA SILVA et al., 2018; GONZÁLEZ-MARIÑO et al., 2019; SODRÉ et al., 2022).

A Figura 67 deixa claro que em todas as amostras, para as diferentes campanhas amostrais, a razão COC/BE ficou abaixo de 0,75, indicando que cocaína não fora despejada no sistema de esgotamento sanitários. Outra informação interessante que podemos extrair desta figura é que, apesar de haver uma certa variação temporal a razão COC/BE, costuma ficar entre 0,3 e 0,6 em ambas ETEs.

### 3.4.3.3 Carga de cocaetileno

A Figura 68 mostra o comparativo entre a estimativa da carga de cocaetileno nas amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte. Observam-se cargas mais elevadas na área coberta pela ETE Brasília Norte em todos os dias amostrados, bem como cargas notadamente mais elevadas em direção ao sábado (dia 01/01/2022), uma relação inequívoca do uso recreativo de cocaína, provavelmente em conjunto com o álcool.

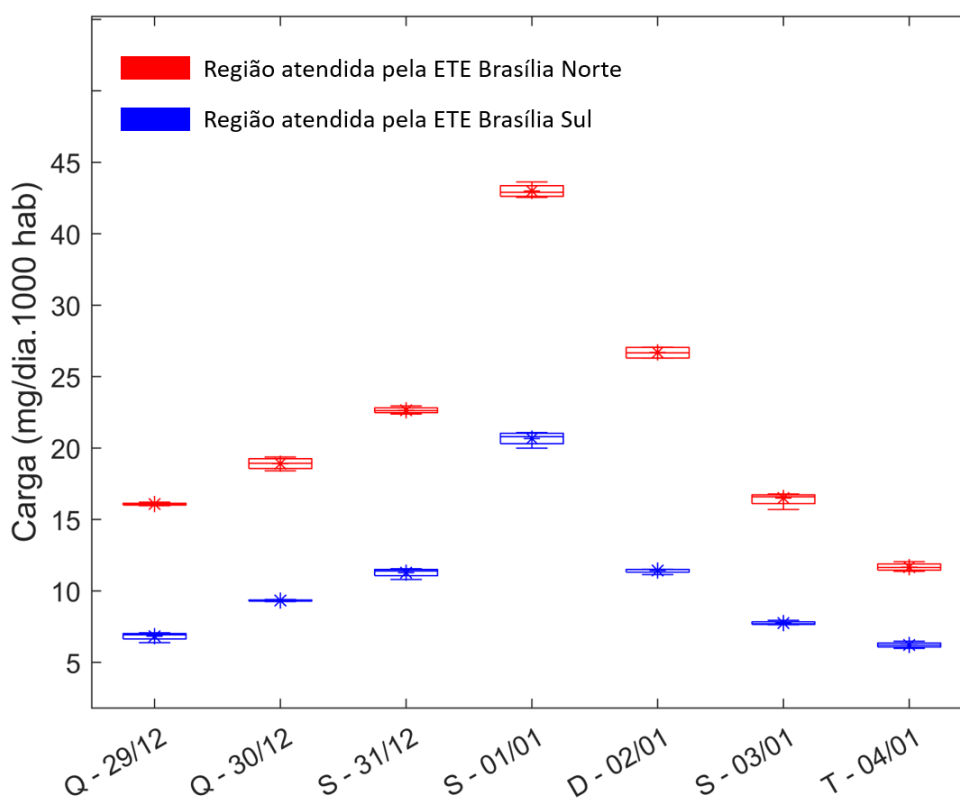


Figura 68. Box-plot da carga de cocaetileno ao longo do período investigado via análise de efgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A relação entre as cargas de COE e BE é um indicador proposto para se investigar se há consumo de cocaína isolada ou a preferência do consumo concomitante com o álcool. Conforme sugerido na literatura, o valor de decisão recomendado para a razão COE/BE é de 0,039. Assim, valores acima desse limite sugerem preferência pelo consumo de cocaína e álcool (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ et al., 2015). A Figura 69 mostra a razão COE/BE encontrada nas amostras do presente trabalho e em amostras de 2017 a 2019 coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte.

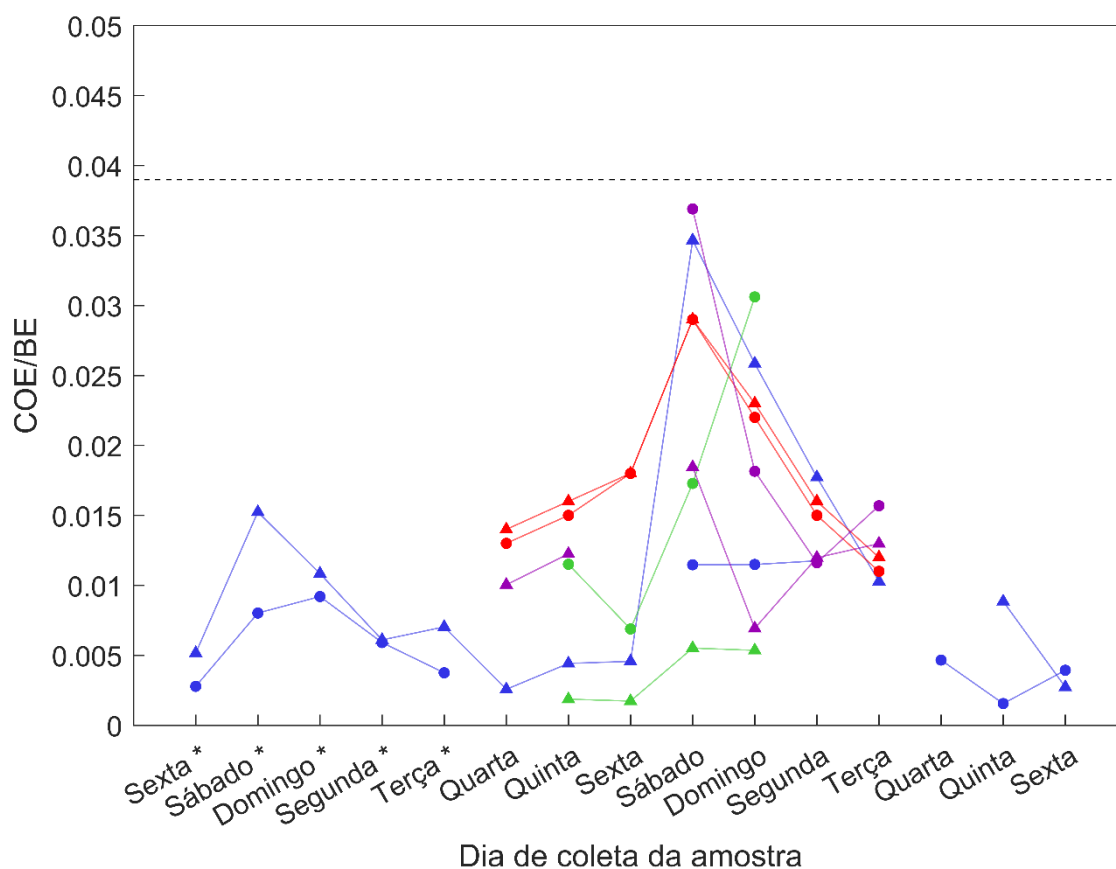


Figura 69. Razão COE/BE para amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte, representados por círculos e triângulos, respectivamente. Amostras de 2017 em roxo, de 2018 em verde, de 2019 em azul e do presente trabalho em vermelho. As datas marcadas com um asterisco (eixo X) são referentes ao carnaval de 2019. Linha pontilhada em 0,039. Adaptado (DA SILVA et al., 2018; GONZÁLEZ-MARIÑO et al., 2019; SODRÉ, Fernando Fabríz et al., 2022)

Os dados da Figura 69 sugerem que, para todas as amostras, houve consumo preferencial de cocaína sem uso de álcool concomitantemente, embora sejam evidentes tendências de aumento da razão COE/BE nos finais de semana para todos os estudos. Além disso nota-se que, nas amostras deste trabalho, houve maior consumo de

cocaína associada a álcool na região atendida pela ETE Brasília Sul, quando comparado com as amostras de 2017. No presente estudo, as razões COE/BE são praticamente iguais nas amostras das ETES Brasília Sul e Norte, enquanto que nas amostras de 2017 e 2018 elas foram maiores na região atendida pela ETE Brasília Sul e em 2019 maiores na para coberta pela ETE Brasília Norte.

O valor de 0,039, inicialmente proposto na literatura, ainda não está bem estabelecido, pois não se compreende plenamente como o consumo de álcool pode afetar a excreção da benzoilecgonina, sendo necessários novos estudos farmacocinéticos para elucidar essa interação. Os dados mostram que, nos fins de semana, as cargas de cocaetileno aumentam, sugerindo maior consumo concomitante de cocaína e álcool.

#### 3.4.3.4 Carga de éster de metilanidroecgonina

A Figura 70 mostra o comparativo entre a estimativa da carga de éster de metilanidroecgonina na ETES Brasília Sul e Norte.

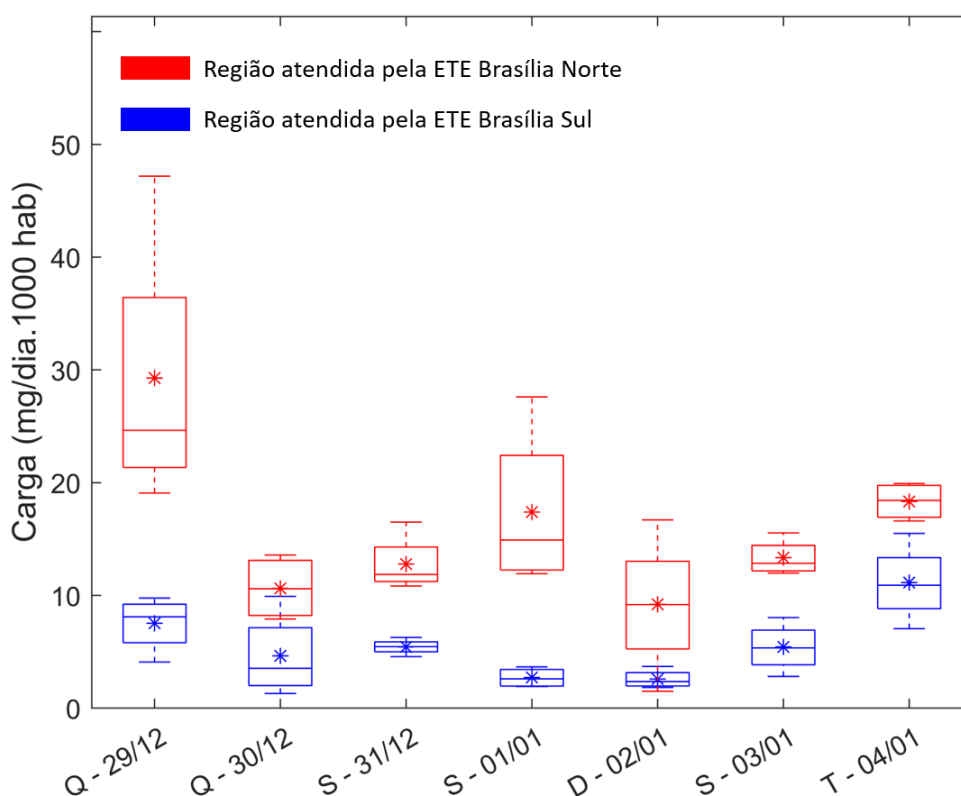


Figura 70. Box-plot da carga de AEME ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETES Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A carga de AEME, em geral, foi maior na região atendida pela ETE Brasília Norte, porém a diferença não é estatisticamente significativa nos dias 30 de dezembro e 02 de janeiro ( $p > 0,05$  no teste de Wilcoxon).

Considerando que o AEME é prevalentemente produzido mediante vaporização de cocaína por aquecimento, a relação entre AEME e BE pode oferecer informações interessantes quanto ao consumo de cocaína sob a forma de crack (cocaína base livre). Na Figura 71 são mostradas as cargas de AEME em função das cargas de BE observadas no presente trabalho e comparadas à série histórica de dados obtida em amostras de em 12 cidades europeias coletadas entre 2017 e 2021 (STEENBEEK et al., 2022).

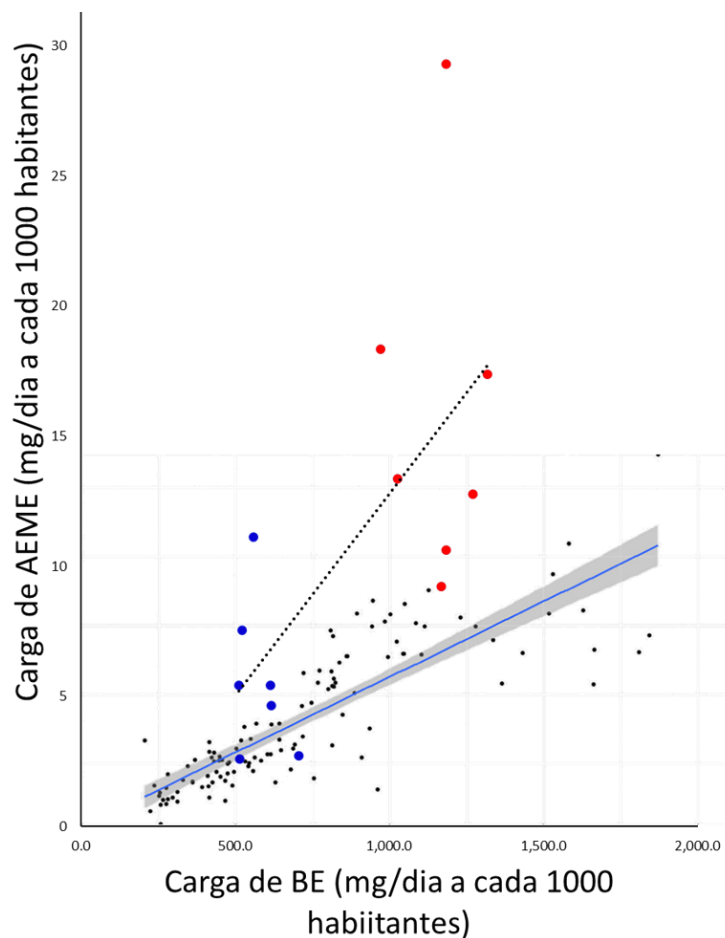


Figura 71. Comparação entre as cargas de AEME e BE determinadas neste trabalho e adaptadas de (STEENBEEK et al., 2022) para amostras de 12 cidades europeias. Os dados para da ETE Brasília Sul são representados por pontos azuis, os da ETE Brasília Sul Norte por pontos vermelhos e os europeus por pontos pretos. A linha pontilhada é a de tendência dos dados obtidos neste trabalho.



Com relação aos dados obtidos em Brasília e apresentados na Figura 71, foi observada correlação positiva entre as cargas de AEME e BE ( $p < 0,05$  no teste de Spearman). O teste de Spearman é uma ferramenta estatística não paramétrica utilizada para avaliar a correlação entre duas variáveis. O coeficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ ) mede o grau de correlação entre as duas variáveis em uma escala de -1 a 1, onde valores próximos de 1 indicam uma forte correlação positiva, valores próximos de -1 indicam uma forte correlação negativa, e valores próximos de 0 indicam a ausência de correlação. A linha tracejada é a linha de tendência dos dados. O valor de  $p$  indica a probabilidade de que a correlação observada tenha ocorrido ao acaso. Para um nível de significância de 5% um valor de  $p < 0,05$  sugere que é improvável que a correlação observada seja devida ao acaso e que existe uma relação estatisticamente significativa entre as duas variáveis. Em outras palavras, rejeita-se a hipótese nula de que não há correlação entre as variáveis quando  $p < 0,05$ .

Na Figura 71, a diferença entre as inclinações entre os dados de Brasília com os dados europeus (STEENBEEK et al., 2022) sugere que o uso de crack em Brasília é maior do que nas cidades europeias. Esses resultados estão em consonância com a expectativa de prevalência do uso de crack no Brasil em comparação com a Europa, sendo ainda que o crack está associado a condições socioeconômicas mais desfavoráveis (LARANJEIRA et al., 2014).

#### **3.4.3.5 Cargas de fenacetina e levamisol**

A Figura 72 mostra as cargas estimadas de fenacetina nas amostras coletadas nas ETEs Brasília Sul e Norte, evidenciando maiores valores para a região atendida pela ETE Brasília Norte, com exceção dos dias 03 e 04 de janeiro ( $p > 0,05$  no teste de Wilcoxon).

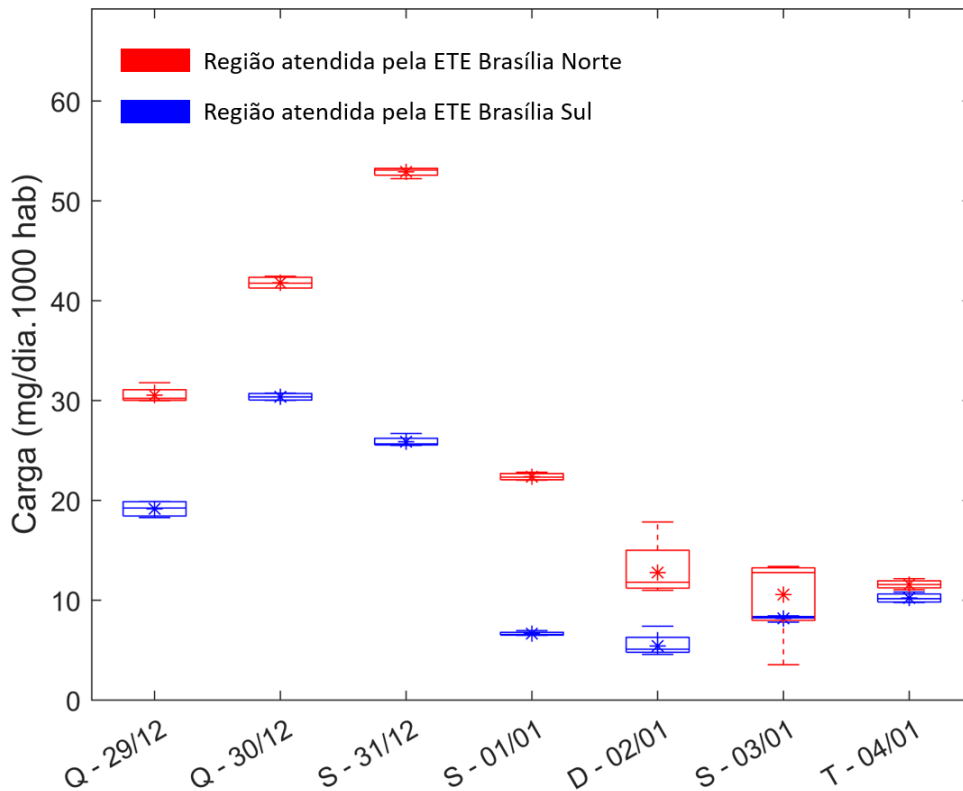


Figura 72. Box-plot da carga de fenacetina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A Figura 73 mostra o comparativo entre a cargas estimadas de levamisol nas amostras investigadas, evidenciando valores consistentemente maiores nas amostras da ETE Brasília Norte em comparação às da ETE Brasília Sul.

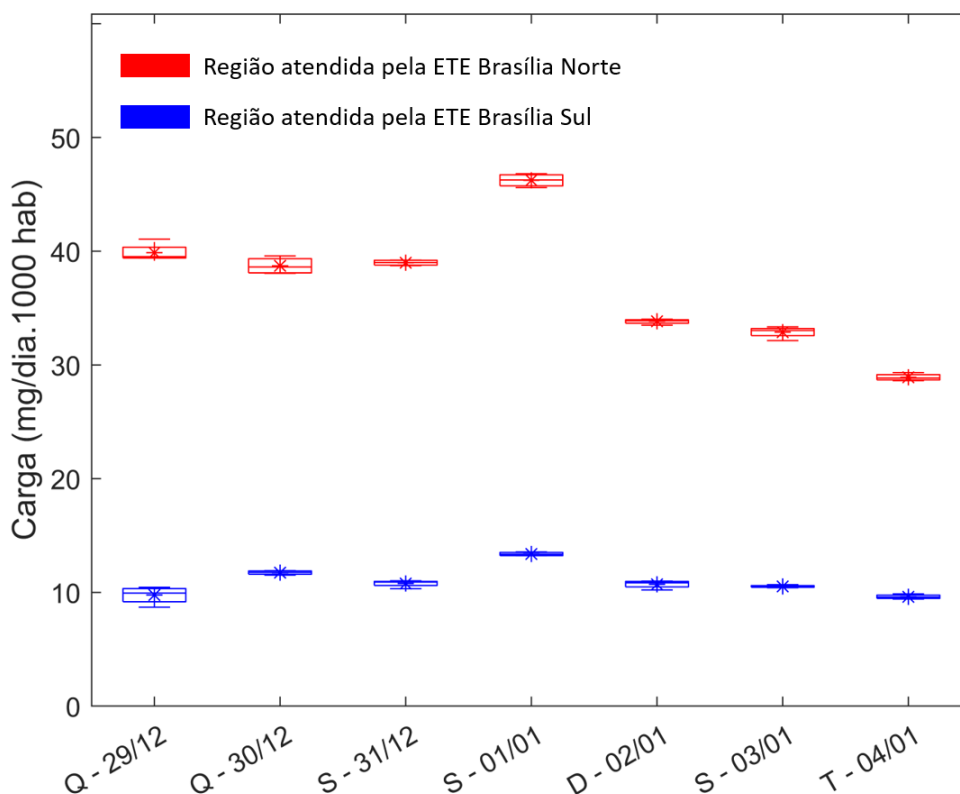


Figura 73. Box-plot da carga de levamisol ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

Tanto a fenacetina quanto o levamisol são conhecidos adulterantes da cocaína, sendo que a fenacetina tem sido mais comumente encontrada nas formas de base livre (como o Crack), enquanto o levamisol é mais prevalente, porém não exclusivo, de amostras de cloridrato de cocaína, administrada na forma de pó (MALDANER et al., 2016). Em estudos anteriores (SODRÉ et al., 2017), a razão entre fenacetina e levamisol foi utilizada como uma medida para estimar a prevalência do uso de crack em diferentes regiões. Neste trabalho, além da razão FEN/LEV, outro indicativo do consumo de crack, o AEME foi prevalente nas amostras da ETE Brasília Norte. Para fins comparativos, a Figura 74 mostra as cargas de AEME e as razões FEN/LEV para todas as amostras investigadas.

Observam-se razões FEN/LEV similares entre as amostras das ETEs Brasília Sul e Norte, com valores eventualmente mais elevados para a região sul, um dado incoerente quando comparado aos valores mais elevados de AEME nas amostras da região norte. Este resultado sugere que a razão FEN/LEV talvez não seja mais efetiva para a identificação da prevalência de crack. Este dado é coerente com dados de 2020 do projeto PeQUI da Polícia Federal, que revela diminuição nas contribuições em massa de

adulterantes no decorrer dos anos, atingindo os menores valores históricos em 2020. Revela também que o uso de fenacetina como adulterante de cocaína base livre tem diminuído em contraposição ao uso de outras substâncias, como a aminopirina (POLÍCIA FEDERAL, 2021).

Além disso, em função do seu uso com adulterante, a comercialização de fenacetina passou a ser mais efetivamente controlada no Brasil com a publicação da Portaria 240/2019 que incluiu mecanismos de controle para produtos químicos precursores da preparação de drogas diminuindo assim sua prevalência como adulterante nos últimos anos (BRASIL, 2019).

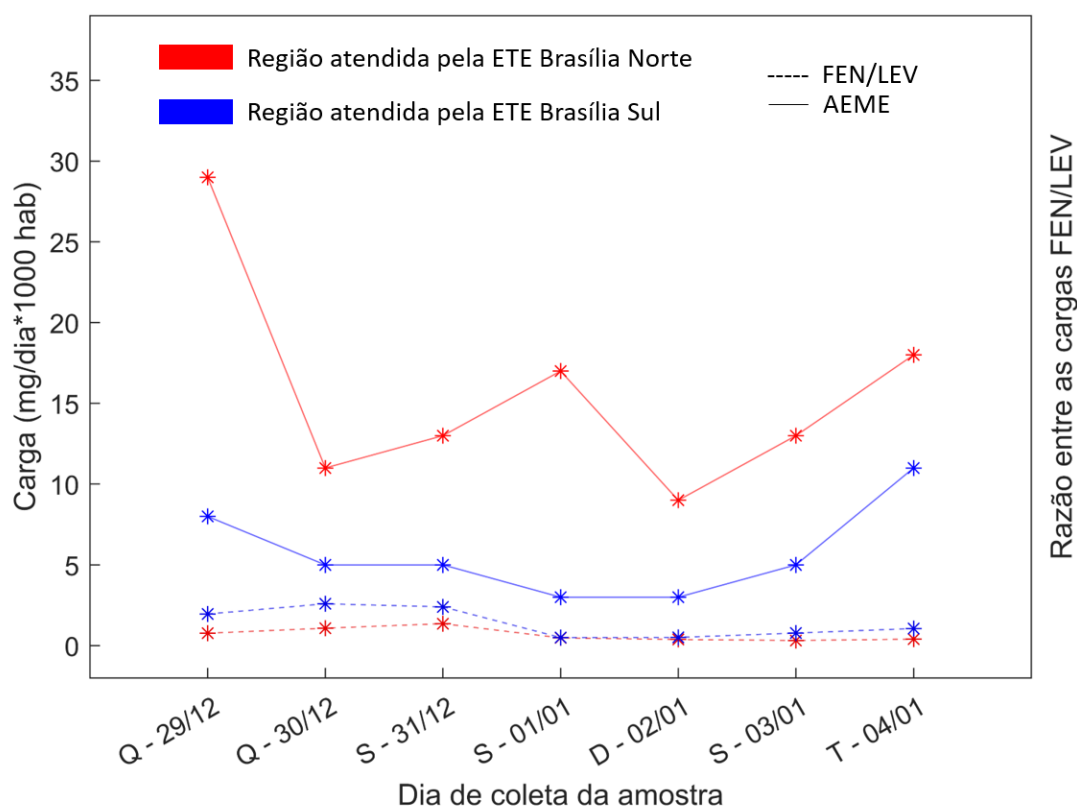


Figura 74. Cargas de AEME (linhas cheias) e razão FEN/LEV (linhas tracejadas) ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

### 3.4.4 Cetamina

Na Figura 75 são mostradas as cargas de cetamina estimadas nas regiões atendidas pelas ETEs Brasília Sul e Norte. Assim como observado para a maioria das substâncias investigadas, valores maiores foram observados para amostras provenientes da ETE Brasília Norte em todos os dias investigados. Os dados aqui apresentados são os primeiros a serem obtidos para esta droga sintética no Distrito Federal. Quanto ao perfil temporal, ao contrário das outras substâncias investigadas, observam-se cargas elevadas nos dias da semana e menores no domingo (02/01/2022) pós reveillon.

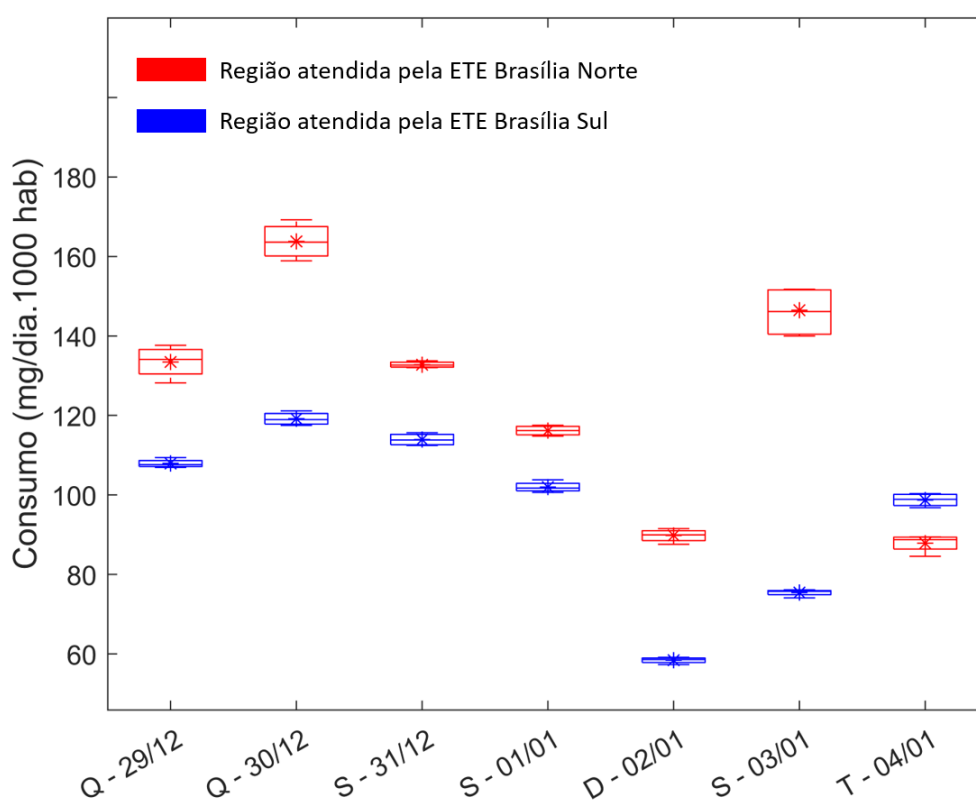


Figura 75. Box-plot da carga de cetamina ao longo do período investigado via análise de esgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

A Figura 76 mostra a carga normalizada para cetamina em Brasília comparada às cargas obtidas em diferentes cidades da Europa no ano de 2022. Revela-se que as cargas de cetamina em Brasília estão entre as mais elevadas, sendo que a da região atendida pela ETE Brasília Norte foi a maior de todas as cidades comparadas. É importante destacar que o valor apresentado para as outras cidades representa a média das diferentes ETEs, enquanto, no caso de Brasília, as duas ETEs estudadas são mostradas separadamente. Isso pode introduzir um viés, pois essas ETEs atendem regiões de maior poder aquisitivo. Se

as demais ETEs de Brasília tivessem sido incluídas no estudo, o valor médio global provavelmente seria menor.

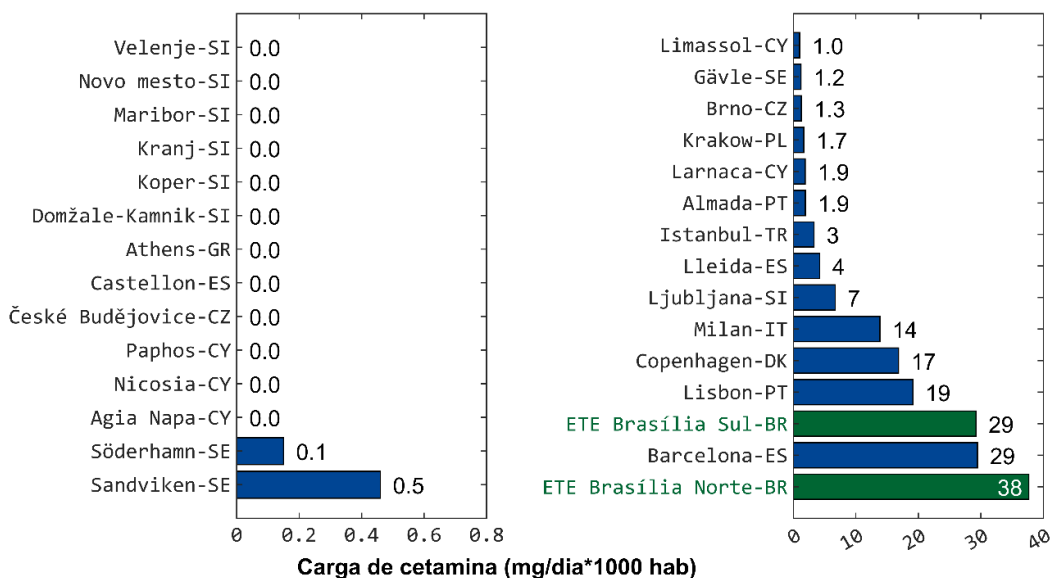


Figura 76. Carga de cetamina em 2022 de diversas cidades, em azul. As de Brasília em verde, adaptado (EMCDDA, 2023).

A Figura 77 mostra a carga normalizada para cetamina em Brasília, no Revellion de 2022, comparada às obtidas em diferentes cidades da Europa no ano de 2023. Percebe-se que houve uma tendência de aumento em relação ao ano anterior, mas as cargas de cetamina em Brasília continuam entre as mais elevadas. Estes resultados evidenciam uma necessidade premente de concentrar estudos sobre o uso desta substância psicoativa em futuros estudos envolvendo a análise de esgoto no Brasil.

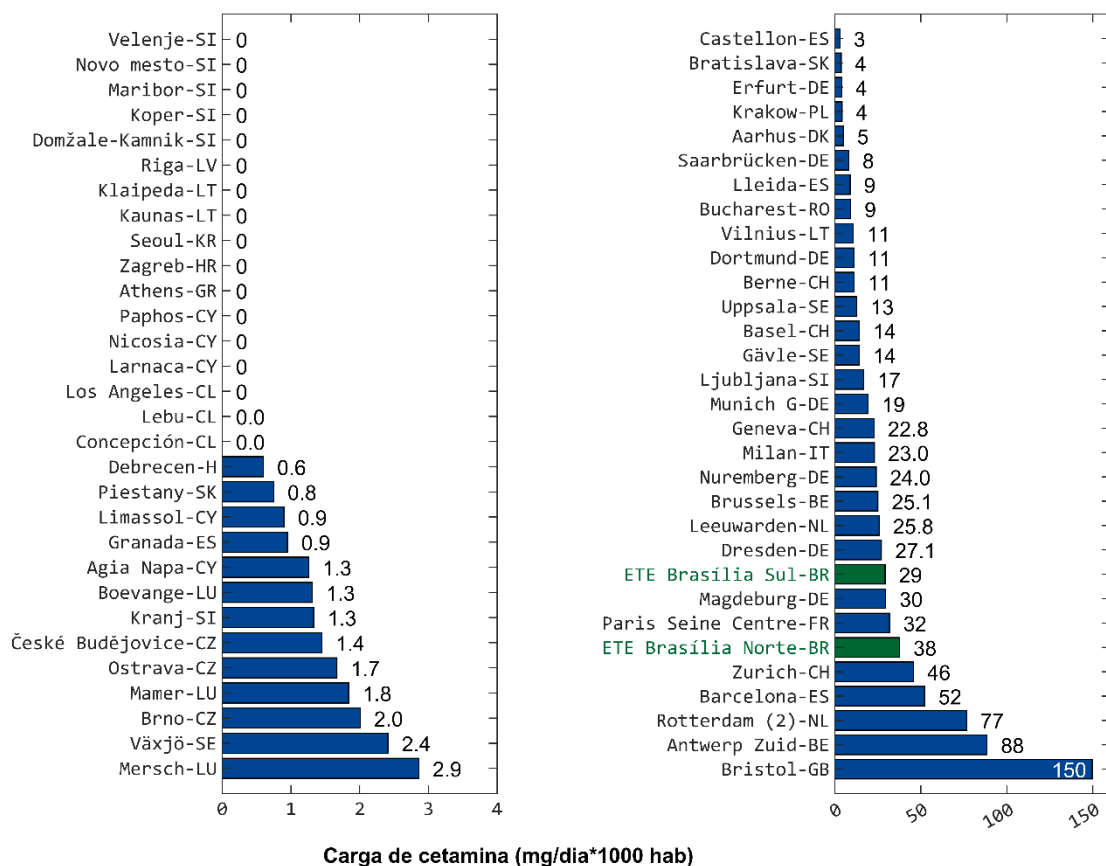


Figura 77. Carga de cetamina observada em Brasília no reveillon de 2022, em verde, comparada as cargas de diversas cidades, em azul, adaptado (EMCDDA, 2024).

### 3.4.5 Heroína

A Figura 78 mostra uma comparação entre o consumo estimado de heroína, via 6-acetilmorfina, consumo de heroína, através da determinação de 6-acetilmorfina, nas ETEs Brasília Sul e Norte. Tal qual observado para o THC-COOH, os valores apresentam elevada incerteza, mas neste caso associada medidas das réplicas de leitura, sugerindo-se, novamente, uma avaliação apenas semi-quantitativa.

Aparentemente, o consumo de heroína foi maior na região atendida pela ETE Brasília Norte ( $p < 0,05$  no teste de Wilcoxon), notadamente nos dias 29 e 30 de dezembro e no dia 02 de janeiro. Em função da alta incerteza associada aos dados e acetilmorfina, não é possível avaliar se há alguma tendência temporal dos dados, embora vários trabalhos indiquem que a heroína não é comumente consumida em atividades festivas (BENAGLIA et al., 2020; SENTA et al., 2023).

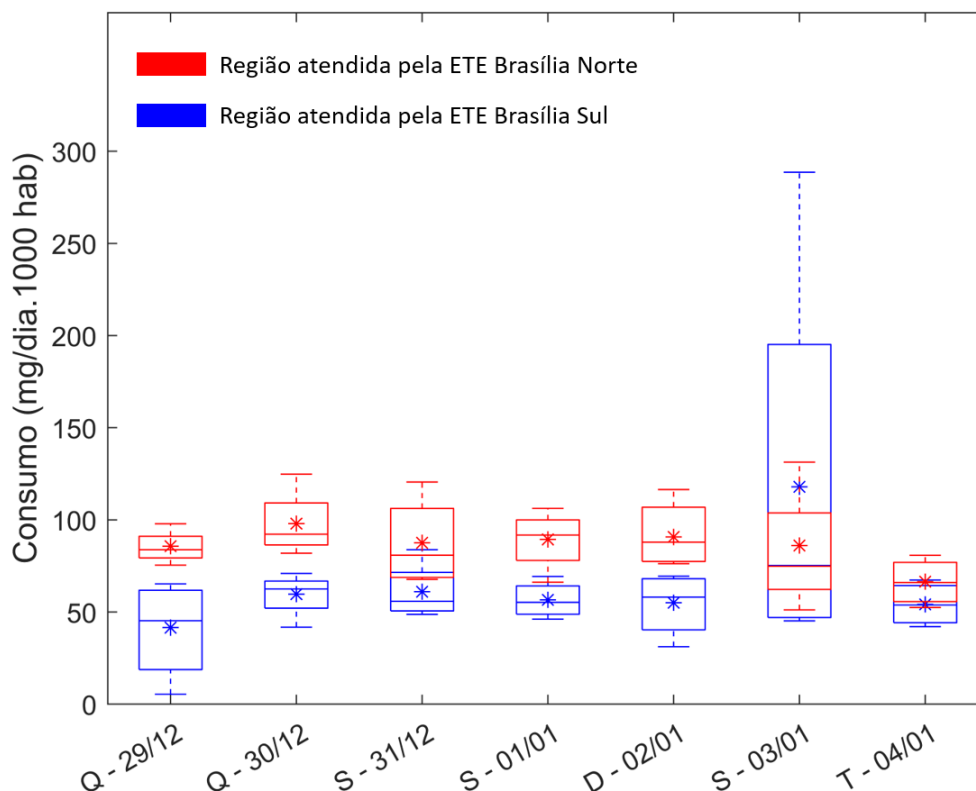


Figura 78. Box-plot do consumo de heroína, via 6-aceilmorfina, ao longo do período investigado via análise de efgotos. Dados para as ETEs Brasília Norte e Sul em vermelho e azul, respectivamente.

#### 4 Conclusões

Os objetivos estabelecidos foram alcançados com sucesso, foi implementado um método para extração e análise dos 14 analitos propostos e, com exceção do etilsulfato e da anidroecgonina, foram obtidos dados para os demais biomarcadores do uso abusivo de drogas. Foram produzidas estimativas de carga e consumo, que, por sua vez, incorporaram fatores de correção/excreção já estabelecido na literatura. Para a ampla maioria dos biomarcadores, as estimativas apontaram para maiores usos/exposição da população atendida pela ETE Brasília Norte em comparação à ETE Brasília Sul, corroborando estudos anteriores.

Durante o fim de semana de Ano Novo, houve aumento significativo nos níveis de cocaína, anfetaminas e cetamina, sugerindo um uso recreativo dessas drogas. Ao comparar as cargas médias observadas neste trabalho com as disponíveis no banco de dados do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), constatou-se cargas de cetamina bastante significativamente elevadas, sendo que as



regiões atendidas pelas ETE Brasília Norte e Sul registraram a maior e a terceira maior carga de cetamina, respectivamente, quando comparadas a dados de 2022.

Um perfil similar foi observado para o consumo de cocaína, onde a carga de benzoilecgonina na região atendida pela ETE Brasília Norte foi a terceira maior observada no ano de 2022. As cargas dos adulterantes fenacetina e levamisol, anteriormente usada via razão FEN/LEV para indicar prevalência do uso de cocaína base livre (crack), não se relacionaram à carga do éster de metilanidroecgonina, outra indicadora do uso de crack. Nest caso, sugere-se diminuição do uso de fenacetina como adulterante de cocaína, o que é observado em relatórios sobre o perfil químico recente de drogas apreendidas pela Polícia Federal.

As cargas de anfetamina, metanfetamina e MDMA, quando comparadas com dados do EMCDD, foram menores e localizaram-se próximas aos valores medianos. Os padrões semanais de MDMA e MDA indicaram uma possível combinação de substâncias associadas ao ecstasy, com altos níveis de MDA reforçando tendências recentes de apreensões das Polícias Federais e Cíveis

A metanfetamina exibiu padrões similares aos de MDMA e MDA, enquanto a anfetamina, com um padrão ligeiramente diferente, sugeriu outras formas de uso, possivelmente através de medicamentos.

Foi possível obter dados considerados apenas semiquantitativos para opioides e canabinoides. Estes dados indicaram pouca evidência de uso de heroína influenciada pelo período festivo de Réveillon, mas padrões distintos para canabinoides, onde foram observados com consumos semelhantes entre as regiões estudadas e uma tendência de aumento durante do uso no dia do Ano novo.

Embora o método tenha se mostrado satisfatório, há espaço para melhorias em relação às incertezas associadas à quantificação de 6-acetilmorfina, THC e THC-COOH, além de se fazer necessário uma atualização dos dados incluindo informações sobre a recuperação do método.

## **5 Perspectivas e dificuldades**

Durante a realização deste trabalho enfrentamos diversos problemas relacionados ao equipamento analítico. Primeiramente, houve um grande atraso da entrega do sistema LC-MS/MS, cujo processo de compra data do início de 2021, embora o mesmo tenha sido entregue e instalado cerca de um ano depois. Isso se deveu aos cortes de cerca de 70%

promovidos pelo então Ministério da Economia sobre as cotas de importação do CNPq para pesquisas, prejudicando a aquisição de equipamentos e insumos via importação direta, não apenas para atividades de pesquisa, inovação e tecnologia, mas também em um momento crítico, onde a pandemia de COVID-19 estava sendo combatida e demandava a importação de insumo e equipamentos básicos.

Este trabalho foi idealizado para ser o primeiro do Grupo explorando as potencialidades da extração em fase sólida (SPE) online, já que o equipamento também fora adquirido com este intuito, no sentido de otimizar as análises, aumentando frequência analítica e reprodutibilidade e promovendo menores erros do analista e consumo de solventes. Entretanto, após entrega e instalação, observou-se incompatibilidade do conjunto de válvulas vendido junto ao equipamento e, conseqüentemente, a impossibilidade de desenvolver métodos de SPE online até que novas peças fossem importadas e instaladas. Soma-se a isso, uma série de que outros problemas que fizeram com que o equipamento ficasse inoperante por vários meses em seu primeiro ano de funcionamento.

Diante de todos estes problemas, o escopo do trabalho foi modificado de modo que pudesse ser concluído dentro do prazo regimental. Neste caso, optou-se pela análise via SPE off-line, em amostras coletadas durante o fim de semana do Réveillon de 2022. Estas amostras também foram investigadas para novas substâncias psicoativas em um trabalho em rede coordenado por pesquisadores da Universidade de Queensland. Com isso, os resultados obtidos não apenas foram relevantes para investigar padrões de consumo influenciados por atividades recreativas, mas também puderam ser comparados com outras análises realizadas no âmbito da rede.

Até a finalização deste trabalho o problema que inviabilizou a aplicação de SPE online persiste. Na realidade, o sistema está operacional, mas apresenta detectabilidade inferior `abordagens offline, devido ainda a baixa capacidade de peças trocadas pela fornecedora em termos de volumes úteis e capacidades de pré-concentração. No entanto, uma vez solucionado este imbróglio, espera-se que esta funcionalidade permita análises com maior frequência analítica e manipulação mínima da amostra, viabilizando estudos de epidemiologia baseada nos esgotos, não apenas para amostras de Brasília, mas para outras cidades do país.

Finalmente, cabe mencionar que foram realizados estudos de recuperação analítica e efeito de matriz, mas o tratamento dos resultados foi realizado de tal forma que tornaram os dados finais inconclusivos. Mais recentemente, em discussões com o

orientador do trabalho, foi possível identificar a origem dos problemas de modo que estes dados, já produzidos, deverão ser tratados de modo a extrair as recuperações obtidas. Isso será feito a tempo para publicação de artigo com o conteúdo deste trabalho. Menciona-se, adicionalmente, que recuperações realizadas na rotina do laboratório, em exercícios de calibração interlaboratorial e em trabalhos anteriores, revelam valores coerentes para a maioria dos biomarcadores investigados

## 6 Bibliografia

- ANVISA. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 816, de 15 de setembro de 2023 Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 199. *Diário oficial da União*, v. 178, n. 1, p. 815, 2023.
- AWAD, H.; KHAMIS, M. M.; EL-ANEED, A. Mass spectrometry, review of the basics: Ionization. *Applied Spectroscopy Reviews*, v. 50, n. 2, p. 158–175, 2015.
- BADE, R. et al. Three years of wastewater surveillance for new psychoactive substances from 16 countries. *Water Research X*, v. 19, p. 100179, 2023.
- BENAGLIA, L. et al. Testing wastewater from a music festival in Switzerland to assess illicit drug use. *Forensic Science International*, v. 309, p. 1–8, 2020.
- BRASIL. PORTARIA N° 240, DE 12 DE MARÇO DE 2019. *Diário oficial da União*, v. 50, n. 1, p. 41, 2019.
- BRASIL MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO - MAPA. *Manual de Garantia da Qualidade Analítica - Resíduos e Contaminantes em Alimentos*. Brasília, DF: MAPA/ACS, 2011.
- BUSZEWSKI, B.; SZULTKA, M. Past, Present, and Future of Solid Phase Extraction: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 42, n. 3, p. 198–213, 2012.
- CAESB. *Estações de tratamento de esgoto*. 1.
- CARVALHO, M. et al. Toxicity of amphetamines: An update. *Archives of Toxicology*, v. 86, n. 8, p. 1167–1231, 2012.
- CASTIGLIONI, S. et al. Evaluation of Uncertainties Associated with the Determination of Community Drug Use through the Measurement of Sewage Drug Biomarkers. *Environ Sci Technol*, v. 47, n. 3, p. 1452–1460, 2013.
- CHANDRA, S. et al. New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade ( 2008 – 2017 ). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 0, n. 0, p. 0, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-00983-5>>.
- DA SILVA, K. M. et al. Assessing cocaine use patterns in the Brazilian Capital by wastewater-based epidemiology. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, v. 98, n. 15, p. 1370–1387, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03067319.2018.1554743>>.
- DAUGHTON, C. G. Illicit Drugs in Municipal Sewage. In: DAUGHTON, C. G.; JONES-LEPP, T. L. (Ed.). *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the*

*Environment. Scientific and Regulatory Issues*. Washington, EUA: American Chemical Society, 2001. p. 348–364.

DAVENPORT-HINES, R. *The pursuit of oblivion: A social history of drugs*. Londres, Reino Unido: Phoenix, 2012.

DE LA TORRE, R. et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 49, n. 2, p. 104–109, 2000.

EMCDDA. *European Drug Report 2021: Trends and Developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2021.

EMCDDA. *Wastewater analysis and drugs — a European multi-city study*. Disponível em: <[https://www.emcdda.europa.eu/publications/html/pods/waste-water-analysis\\_en#wastewaterData](https://www.emcdda.europa.eu/publications/html/pods/waste-water-analysis_en#wastewaterData)>. Acesso em: 2 mar. 2023.

EMCDDA. *Wastewater analysis and drugs — a European multi-city study*. Disponível em: <[https://www.emcdda.europa.eu/data/drugs-municipal-wastewater-europe-source-data\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/data/drugs-municipal-wastewater-europe-source-data_en)>. Acesso em: 7 jun. 2024.

EMCDDA - EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION. *Assessing illicit drugs in wastewater - Potential and limitations of a new monitoring approach*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.

FAMIGLINI, G. et al. The history of electron ionization in LC-MS, from the early days to modern technologies: A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 1167, 2021.

FEITOSA, R. S. *Determinação De Cocaína E Benzoilecgonina em Amostras de Esgoto Bruto Do Distrito Federal Como Suporte à Realização De Estimativas De Consumo*. 2012. Universidade de Brasília, 2012.

FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *III Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira*. Rio de Janeiro: Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnologia em Saúde ICICT/Fiocruz, 2017.

FIORENTIN, T. R. et al. Simultaneous determination of cocaine/crack and its metabolites in oral fluid, urine and plasma by liquid chromatography-mass spectrometry and its application in drug users. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 86, p. 60–66, 2017.

FONTANALS, N. et al. Role of solid-phase extraction in wastewater-based epidemiology. *Current Opinion in Environmental Science and Health*, v. 9, p. 26–33, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.03.006>>.

GLARE, P. A.; WALSH, T. D. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 13, n. 1, p. 1–23, 1991.

GONZÁLEZ-MARIÑO, I. et al. Profiling cocaine residues and pyrolytic products in wastewater by mixed-mode liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, v. 11, n. 7, p. 1018–1027, 2019.

GRACIA-LOR, E.; ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S. Refining correction factors. for back-calculation of illicit drug use. *Science of the Total Environment*, v. 573, p. 1648–1659, 2016.

GROSS, J. H. *Mass Spectrometry*. 3. ed. Cham, Suíça: Springer International Publishing, 2017.

GU, H. et al. Selecting the Correct Weighting Factors for Linear and Quadratic Calibration Curves with Least-Squares Regression Algorithm in Bioanalytical LC-MS/MS Assays and Impacts of Using Incorrect Weighting Factors on Curve Stability, Data Quality, and Assay Perfo. *Analytical Chemistry*, v. 86, n. 18, p. 8959–8966, 2014.

GUERRA-DOCE, E. et al. Direct evidence of the use of multiple drugs in Bronze Age Menorca (Western Mediterranean) from human hair analysis. *Scientific reports*, v. 13, n. 1, p. 4782, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-023-31064-2>>.

HEUETT, N. V et al. Analysis of drugs of abuse by online SPE-LC high resolution mass spectrometry: Communal assessment of consumption. *Science of the Total Environment*, v. 511, p. 319–330, 2015.

HIGHLAND, J. N. et al. Hydroxynorketamines: Pharmacology and potential therapeutic applications. *Pharmacological Reviews*, v. 73, n. 2, p. 763–791, 2021.

HOW, Z. T.; GAMAL EL-DIN, M. A critical review on the detection, occurrence, fate, toxicity, and removal of cannabinoids in the water system and the environment. *Environmental Pollution*, v. 268, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL - INMETRO. *VOCABULÁRIO INTERNACIONALDE METROLOGIA Conceitos Fundamentais e Gerais e Termos Associados (VIM 2008)*. Rio de Janeiro: INMETRO Publicações, 2009.

JCGM - JOINT COMMITTEE FOR GUIDES IN METROLOGY. *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*. 3<sup>a</sup> ed. Genebra: International Organization for Standardization, 2008.

JONES, A. W. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Science*, v. 1, n. 5, p. 1–26, 2019.

KHAN, U.; NICELL, J. A. Refined sewer epidemiology mass balances and their application to heroin, cocaine and ecstasy. *Environment International*, v. 37, n. 7, p. 1236–1252, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2011.05.009>>.

KRISHNAN, S. M.; PENNICK, M.; STARK, J. G. Metabolism , Distribution in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Drug Investigation*, v. 28, n. 12, p. 745–755, 2008.

LANKENAU, S. E.; CLATTS, M. C. Patterns of polydrug use among ketamine injectors in New York City. *Substance Use and Misuse*, v. 40, n. 9–10, p. 1381–1397, 2005.

LARANJEIRA, R. et al. *Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012*.

LE DARÉ, B.; LAGENTE, V.; GICQUEL, T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metabolism Reviews*, v. 51, n. 4, p. 545–561, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169>>.

LIUNI, P.; WILSON, D. J. Understanding and optimizing electrospray ionization techniques for proteomic analysis. *Expert Review of Proteomics*, v. 8, n. 2, p. 197–209, 2011.

MALBERGIER, A.; AMARAL, R. A. *Conceitos básicos sobre o uso abusivo e dependência de drogas*. São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2013.

MALDANER, A. O. et al. Chemical Profiling of Street Cocaine from Different Brazilian Regions. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 27, n. 4, p. 719–726, 2016.

MATHWORKS. *Matlab Versão 9.10.0.1602886 (R2021a)* Mathworks, , 2021. . Disponível em: <<https://www.mathworks.com/store/>>.

MELIS, M.; CASTIGLIONI, S.; ZUCCATO, E. Metabolism and Excretion of Illicit Drugs in Humans. In: CASTIGLIONI, S.; ZUCCATO, E.; FANELLI, R. (Ed.). *Illicit Drugs in the Environment: Occurrence, Analysis, and Fate Using Mass Spectrometry*. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 29–52.

MICROSOFT. *Excel Versão 16.0* Microsoft, , 2016. . Disponível em: <<https://www.microsoft.com/pt-br/microsoft-365/p/excel/cfq7tte0hr4r>>.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA. *Relatório de Drogas Sintéticas - 2021* Brasil Instituto Nacional de Criminalística, , 2021. . Disponível em: <<https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de>>

drogas-sinteticas-

2021/relatorio\_drogas\_sinteticas\_2021\_\_\_versao\_final\_\_\_revisado\_ljm\_\_\_edb\_assinado\_assinado.pdf>.

MORDEHAI, A.; FJELDSTED, J. Agilent Jet Stream Thermal Gradient Focusing Technology. *Technical Note*, n. 5590–3494E, p. 1–8, 2009.

O’ROURKE, C. E.; SUBEDI, B. Occurrence and Mass Loading of Synthetic Opioids, Synthetic Cathinones, and Synthetic Cannabinoids in Wastewater Treatment Plants in Four U.S. Communities. *Environmental Science and Technology*, v. 54, n. 11, p. 6661–6670, 2020.

ÖSTMAN, M. *Antimicrobials in sewage treatment plants*. [s.l: s.n.]

PAWLISZYN, J.; LORD, H. L. (ed.). *Handbook of Sample Preparation*. Hoboken, EUA: Wiley-Blackwell, 2011.

POLÍCIA FEDERAL. *Perfil químico da cocaína apreendida pela Polícia Federal do Brasil em 2020*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-quimica-forense/relatorio-de-quimica-forense-2020/perfil-quimico-da-cocaina-apreendida-pela-policia-federal-no-ano-de-2020.pdf>>.

POSTIGO, C.; DE ALDA, M. J.; BARCELÓ, D. Fully Automated Determination in the Low Nanogram per Liter Level of Different Classes of Drugs of Abuse in Sewage Water by On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography–Electrospray–Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, v. 80, n. 9, p. 3123–3134, 2008.

POSTIGO, C.; DE ALDA, M. L.; BARCELÓ, D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. *Environment International*, v. 37, n. 1, p. 49–55, 2011.

PRF. *Polícia Rodoviária flagra caminhoneiro portando 52 comprimidos de rebite dentro de ‘caixinha’ de pastilha*. Disponível em: <<https://www.gov.br/prf/pt-br/noticias/estaduais/bahia/2023/abril/prf-flagra-caminhoneiro-portando-52-comprimidos-de-rebite-dentro-de-2018caixinha2019-de-pastilha>>. Acesso em: 8 jun. 2024.

REID, M. J. et al. Analysis and interpretation of specific ethanol metabolites, ethyl sulfate, and ethyl glucuronide in sewage effluent for the quantitative measurement of regional alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v. 35, n. 9, p. 1593–1599, 2011.



RICE, J. et al. Wastewater-based epidemiology combined with local prescription analysis as a tool for temporal monitoring of drugs trends - A UK perspective. *Science of the Total Environment*, v. 735, 2020.

RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, T. et al. Alcohol and cocaine co-consumption in two European cities assessed by wastewater analysis. *The Science of the total environment*, v. 536, p. 91–8, 2015.

SANTA, C. et al. Neuroproteomics — LC-MS Quantitative Approaches. In: MAGDELDIN, S. (Ed.). *Recent Advances in Proteomics Research*. Londres, Reino Unido: InTech, 2015.

SCHUMACHER, M.; FUKUDA, K. Opioids. In: GROPPER, M. A. et al. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 9. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019. p. 680.

SCHWANINGER, A. E. et al. Stereoselective urinary MDMA (ecstasy) and metabolites excretion kinetics following controlled MDMA administration to humans. *Biochemical Pharmacology*, v. 83, n. 1, p. 131–138, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.023>>.

SENTA, I. et al. Assessing the impact of a major electronic music festival on the consumption patterns of illicit and licit psychoactive substances in a Mediterranean city using wastewater analysis. *Science of the Total Environment*, v. 892, n. June, p. 1–10, 2023.

SHIMA, N. et al. Urinary excretion of the main metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), including the sulfate and glucuronide of 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine (HMMA), in humans and rats. *Xenobiotica*, v. 38, n. 3, p. 314–324, 2008.

SMITH, R. M. *Understanding Mass Spectra—A Basic Approach*. 2. ed. New Jersey, EUA: John Wiley & Sons, 2004.

SODRÉ, F. F. et al. Illicit Drugs, Metabolites and Adulterants in Wastewater: Monitoring Community Drug Abuse in the Brazilian Federal District during the 2014 Soccer World Cup. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 28, n. 11, p. 2146–2154, 2017.

SODRÉ, F. F. et al. Wastewater-based epidemiology of cocaine in the Brazilian Federal District: spatial distribution, weekly variation and sample preservation strategies. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 29, n. 11, p. 2287–2298, 2018.

SODRÉ, F. F. et al. Understanding Illicit Drug Use Trends During the Carnival Holiday in the Brazilian Capital Through Wastewater Analysis. *Frontiers in Analytical Science*, v. 2, p. 930480, 2022.

STEENBEEK, R. et al. Spatial and temporal assessment of crack cocaine use in 13 European cities through wastewater-based epidemiology. *Science of the Total Environment*, v. 847, n. June, 2022.

STYSZKO, K. et al. Occurrence of pharmaceutical residues, personal care products, lifestyle chemicals, illicit drugs and metabolites in wastewater and receiving surface waters of Krakow agglomeration in South Poland. *Science of the Total Environment*, v. 768, 2021.

SUN, X. D. et al. The effect of alternating fragmentor voltages of LC-MS in full scan mode on data quality: A comparative study. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 228, n. April, p. 104625, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104625>>.

SWAINSON, J. et al. Non-parenteral Ketamine for Depression: A Practical Discussion on Addiction Potential and Recommendations for Judicious Prescribing. *CNS Drugs*, v. 36, n. 3, p. 239–251, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40263-022-00897-2>>.

THAI, P. K. et al. Estimating Alcohol Consumption by Wastewater-Based Epidemiology: An Assessment of the Correction Factor for Ethyl Sulfate Using Large-Scale National Monitoring Data. *Environmental Science and Technology Letters*, v. 8, n. 4, 2021.

TRUJILLO, K. A.; IÑIGUEZ, S. D. Ketamine beyond anesthesia: Antidepressant effects and abuse potential. *Behavioural Brain Research*, v. 394, n. July, p. 31–34, 2020.

UNODC. The synthetic drug phenomenon. *World Drug Report*, p. 109–124, 2023.

UNODC UNITED NATIONS OFFICE OF DRUG AND CRIME. *World Drug Report 2021 - Executive Summary policy implications*. Disponível em: <[https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_1.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_1.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2021a.

UNODC UNITED NATIONS OFFICE OF DRUG AND CRIME. *World Drug Report 2021 - Drug Market Trends: Cannabis Opioids*. Disponível em: <[https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_3.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2021b.

UNODC UNITED NATIONS OFFICE OF DRUG AND CRIME. *World Drug Report 2021 - DRUG MARKET TRENDS: COCAINE AMPHETAMINE-TYPE STIMULANTS*. Disponível em: <[https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_4.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2021c.

VAN NUIJS, A. L. N. et al. Can cocaine use be evaluated through analysis of wastewater? A nation-wide approach conducted in Belgium. *Addiction*, v. 104, n. 5, p. 734–741, 2009.

VESSMAN, J. et al. Selectivity in analytical chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, v. 73, n. 8, p. 1381–1386, 2001.

WAY, L. E.; YOUNG, J. M.; KEMP, J. W. *Metabolism of heroin and its pharmacological implications*. 1. Disponível em: <[https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin\\_1965-01-01\\_1\\_page006.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1965-01-01_1_page006.html)>. Acesso em: 14 dez. 2021.

WILLIAMS, J. F.; LUNDAHL, L. H. Focus on Adolescent Use of Club Drugs and “Other” Substances. *Pediatric Clinics of North America*, v. 66, n. 6, p. 1121–1134, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.08.013>>.

WINSTOCK, A. R. et al. *GLOBAL DRUG SURVEY (GDS) 2021 KEY FINDINGS REPORT GLOBAL DRUG SURVEY 2021*, 2021. Disponível em: <<https://www.globaldrugsurvey.com/>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

XAVIER, C. A. C. et al. Êxtase (MDMA): Efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 35, n. 3, p. 96–103, 2008.

ZANOS, P. et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*, v. 70, n. 3, p. 621–660, 2018.

ZARAGOZA, R. M. et al. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad. *Revista Mexicana de cardiología*, v. 16, n. 4, p. 146–154, 2005.

ZUCCATO, E. et al. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environmental Health*, v. 4, p. 14, 2005.

ZUCCATO, E. et al. Estimating Community Drug Abuse by Wastewater Analysis. *Environmental Health Perspectives*, v. 116, n. 8, p. 1027–1032, ago. 2008.

Tabela A1. Carga diária normalizada pela população, em mg/dia/1000 habitantes, para cada analito investigado e para as amostras da ETE Brasília Sul.

Analito	Quarta 29/12/21	Quinta 30/12/21	Sexta 31/12/21	Sábado 01/01/22	Domingo 02/01/22	Segunda 03/01/22	Terça 04/01/22
AMP	10.6 ± 0.3	12.1 ± 0.3	11.6 ± 0.3	14.1 ± 0.3	8 ± 1	10.5 ± 0.3	10.6 ± 0.3
MAMP	2.9 ± 0.3	4.6 ± 0.1	3.1 ± 0.1	8.1 ± 0.1	6.1 ± 0.4	4.6 ± 0.1	3.4 ± 0.1
MDA	7.3 ± 0.5	9.5 ± 0.5	8.8 ± 0.3	26 ± 1	19 ± 2	14 ± 1	11 ± 1
MDMA	1.8 ± 0.3	2.6 ± 0.1	3.0 ± 0.2	13.0 ± 0.3	10.5 ± 0.4	7.7 ± 0.3	6.4 ± 0.2
THC	1 ± 1	0.9 ± 0.4	2 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	2 ± 1
THC-COOH	32 ± 14	44 ± 24	48 ± 34	191 ± 155	47 ± 30	41 ± 22	31 ± 12
BE	522 ± 12	618 ± 12	615 ± 11	708 ± 11	516 ± 26	513 ± 8	560 ± 19
COC	230 ± 6	262 ± 7	252 ± 6	309 ± 7	172 ± 23	228 ± 6	230 ± 8
COE	6.8 ± 0.5	9.3 ± 0.3	11.3 ± 0.2	20.7 ± 0.6	11 ± 2	7.7 ± 0.3	6.2 ± 0.2
AEME	8 ± 2	5 ± 4	5 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	5 ± 2	11 ± 4
FEN	19.2 ± 0.6	30.4 ± 0.6	25.9 ± 0.5	6.7 ± 0.4	5 ± 1	8.2 ± 0.4	10.2 ± 0.7
LEV	10 ± 1	11.7 ± 0.3	10.8 ± 0.3	13.4 ± 0.2	11 ± 2	10.5 ± 0.2	9.6 ± 0.2
CET	33 ± 1	36.1 ± 0.6	34.5 ± 0.7	30.9 ± 0.5	18 ± 1	22.9 ± 0.3	29.9 ± 0.7
6AM	42 ± 31	60 ± 18	61 ± 14	57 ± 9	55 ± 21	118 ± 103	54 ± 12

Tabela A2. Carga normalizada para cada dia e analito, expressa em mg/dia\*1000 habitantes, vazão para cada dia e população servida pela ETE Brasília Norte.

Analito	Quarta			Quinta			Sexta			Sábado			Domingo			Segunda			Terça		
	29/12/21			30/12/21			31/12/21			01/01/22			02/01/22			03/01/22			04/01/22		
AMP	26	±	1	23.2	±	0.6	25.9	±	0.7	27	±	1	18	±	3	19	±	4	20	±	1
MAMP	10.7	±	0.4	8.3	±	0.2	8.5	±	0.3	23.9	±	0.5	16.8	±	1.5	16	±	7	10.7	±	0.3
MDA	14	±	1	14	±	1	14.0	±	0.4	49	±	2	51	±	5	33	±	10	19.3	±	0.6
MDMA	4.8	±	0.2	4.8	±	0.2	4.9	±	0.1	27.8	±	0.5	18.4	±	0.6	10	±	6	10.3	±	0.5
THC	1.5	±	0.5	2	±	1	1.2	±	0.6	2	±	1	1	±	1	2	±	1	2	±	1
THC-COOH	56	±	74	168	±	95	40	±	54	105	±	119	83	±	27	62	±	17	66	±	21
BE	1186	±	14	1184	±	29	1272	±	20	1320	±	22	1169	±	82	1028	±	127	971	±	28
COC	579	±	15	505	±	12	566	±	14	595	±	13	388	±	69	411	±	96	434	±	15
COE	16	±	1	18.9	±	0.4	22.6	±	0.5	38	±	1	27	±	5	17	±	6	11.7	±	0.5
AEME	29	±	14	11	±	3	13	±	3	17	±	7	9	±	6	13	±	3	18	±	2
FEN	31	±	1	42	±	1	53	±	1	22.4	±	0.5	13	±	2	11	±	4	11.6	±	0.6
LEV	40	±	1	39	±	1	39.0	±	0.5	46	±	1	34	±	8	33	±	1	28.9	±	0.6
CET	40	±	1	50	±	1	40	±	1	35	±	1	27	±	2	44	±	10	26.6	±	0.6
6AM	86	±	19	98	±	20	88	±	23	89	±	18	91	±	15	86	±	41	66	±	15

Tabela A3. Estimativa da carga diária média normalizada pela população, em mg/dia/1000hab, para cada analito em ambas ETES.

Analito	ETE Brasília Sul	ETE Brasília Norte
AMP	11.1 ± 0.2	22.7 ± 1
MAMP	4.7 ± 0.1	13.5 ± 1
MDA	13.6 ± 0.3	27.6 ± 2
MDMA	6.4 ± 0.1	11.5 ± 1
THC	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.3
THC-COOH	62 ± 24	83 ± 26
BE	579 ± 6	1161 ± 23
COC	240 ± 4	497 ± 17
COE	10.5 ± 0.3	21 ± 1
AEME	6 ± 1	16 ± 3
FEN	15.1 ± 0.2	26 ± 1
LEV	10.9 ± 0.3	37 ± 1
CET	29.2 ± 0.3	38 ± 2
6AM	64 ± 16	86 ± 9

## ANEXOS

Tabela A4. Consumo médio estimado, em mg/dia/1000hab, para cada droga ilícita nos diferentes dias investigados e para ambas as ETes.

Dia	ETE Brasília Sul							
	Cocaína	Canabis	AMP	MAP	MDMA	Heroína	Cetamina	
Qua	29/12/21	2188 ± 52	6000 ± 2000	29 ± 1	13 ± 1	8 ± 1	42 ± 31	108 ± 2
Quin	30/12/21	2589 ± 50	8000 ± 4000	33 ± 1	20,1 ± 0,5	11,3 ± 0,5	60 ± 18	119 ± 2
Sex	31/12/21	2575 ± 44	9000 ± 6000	32 ± 1	13,5 ± 0,5	13 ± 1	61 ± 14	114 ± 2
Sab	01/01/22	2966 ± 47	35000 ± 28000	39 ± 1	36 ± 1	57 ± 2	57 ± 9	102 ± 2
Dom	02/01/22	2163 ± 111	9000 ± 5000	22 ± 3	27 ± 2	46 ± 2	55 ± 21	58 ± 4
Seg	03/01/22	2150 ± 31	8000 ± 4000	29 ± 1	20 ± 1	34 ± 1	118 ± 103	75 ± 1
Ter	04/01/22	2345 ± 80	6000 ± 2000	29 ± 1	14,9 ± 0,3	28 ± 1	54 ± 12	99 ± 2
ETE Brasília Norte								
Qua	29/12/21	4969 ± 59	10000 ± 14000	73 ± 2	47 ± 2	21 ± 1	86 ± 19	133 ± 5
Quin	30/12/21	4963 ± 122	31000 ± 17000	64 ± 2	37 ± 1	21 ± 1	98 ± 20	164 ± 4
Sex	31/12/21	5329 ± 85	7000 ± 10000	72 ± 2	38 ± 1	22 ± 1	88 ± 23	133 ± 3
Sab	01/01/22	5530 ± 90	19000 ± 22000	75 ± 2	105 ± 2	122 ± 2	89 ± 18	116 ± 2
Dom	02/01/22	4897 ± 344	15000 ± 5000	49 ± 9	74 ± 7	81 ± 3	91 ± 15	90 ± 7
Seg	03/01/22	4308 ± 533	11000 ± 3000	52 ± 12	68 ± 33	43 ± 28	86 ± 41	146 ± 34
Ter	04/01/22	4070 ± 119	12000 ± 4000	55 ± 2	47 ± 1	45 ± 2	66 ± 15	88 ± 2

Tabela A5. Consumo médio, em mg/dia/1000hab, para cada droga ilícita e ETE.

Droga	Consumo médio e incerteza (mg/dia*1000 hab)	
	ETE Brasília Sul	ETE Brasília Norte
Cocaína	2425 ± 24	4866 ± 96
Canabis	11323 ± 4309	15094 ± 4735
Anfetamina	30,6 ± 0,5	63 ± 2
Metanfetamina	20,6 ± 0,4	59 ± 5
MDMA	28,3 ± 0,5	51 ± 4
Heroína	64 ± 16	86 ± 9
Cetamina	97 ± 1	124 ± 5



**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE  
DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cite devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 08 de julho de 2024

Assinatura do/a discente: \_\_\_\_\_

Programa: programa de pós-graduação em química

Nome completo: Alex de Sene Corado Guedes

Título do Trabalho: Drogas de abuso e seus metabólitos em águas residuárias coletadas durante o Reveillon do Distrito Federal

Nível:  Mestrado     Doutorado

Orientador/a: Prof. Dr. Fernando Fabriz Sodré